

# Warfarinbehandling i praksis

Tryggere antikoagulasjon

Redaktører

Åsmund Reikvam  
Per Morten Sandset



# Forord

Antikoagulasjon er livsnødvendig behandling for mange pasienter, men det kan være en krevende oppgave å holde antikoagulasjonsbehandlingen innen anbefalt INR (International Normalised Ratio). Warfarin er det medikamentet som i følge bivirkningsmeldingene til Statens legemiddelverk er forbundet med flest alvorlige bivirkninger. Siste tiåret har det årlig vært meldt i størrelsesorden 70–80 alvorlige blødninger, hvorav halvparten hadde dødelig utgang. Det reelle tallet er trolig høyere. Analyse av bivirkningsmeldingene har vist at de meldte blødningskomplikasjonene gjennomgående skjedde ved høye INR-verdier. Et lite fokusert problem er behandlingssvikt relatert til lav INR.

De siste årene har det pågått en diskusjon om det optimale INR-nivå som skal velges ved ulike indikasjoner for warfarinbehandling. Dessuten har tilgjengelig informasjonsmateriell i Norge vært ufullstendig, og det har vært behov for justering og utfylling.

Disse forhold var bakgrunnen for å arrangere et minisymposium/ekspertmøte. Møtet ble holdt 11. februar 2004 ved Institutt for farmakoterapi, Universitet i Oslo, som var arrangør i samarbeid med Hematologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus og Statens legemiddelverk.

Leger som arbeider med ulike problemstillinger innen antikoagulasjon var invitert til møtet. Formell henvendelse ble dessuten gjort til Norsk Selskap for Allmenne medisin, Norsk Cardiologisk Selskap og Norsk Selskap for Hematologi. Adekvat representasjon fra disse spesialforeningene var et siktemål.

Første del av symposiet var innledende foredrag om særlig aktuelle tema, deretter ble retningslinjer og anbefalinger diskutert. Siden har alle deltakerne bidratt skriftlig til kapitler som inngår i dette heftet. Alle deltakerne har godkjent og står bak det endelige manuskriptet. Heftet er også samordnet med og henviser til annet relevant norsk informasjonsmateriell.

Denne publikasjonen tar sikte på å gi praktisk veiledning til leger og annet helsepersonell om mange ulike sider av warfarinbehandling. Bakgrunn for anbefalingene, risikovurdering, samarbeid mellom sykehus og primærhelsetjenesten omhandles også. Det overordnede målet er å bidra til å gjøre antikoagulasjonsbehandlingene tryggere. Dog er dette en generell veiledning, og lege som har ansvar for antikoagu-

lasjonsbehandling må gjøre en selvstendig vurdering i møte med den enkelte pasient. Veiledningen gjelder voksne pasienter.

Den norske lægeforening har gjennom Kvalitetssikringsfond I bidratt økonomisk til avvikling av minisymposiet, og Legeforeningen har også tatt kostnaden med utgivelsen av denne publikasjonen. Vi takker hjerteligst for støtten. En stor takk også til førstekonsulent Per Johan Næsje, Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo, for verdifull hjelp under arbeidet med manuskriptet. Farmasøytisk industri har ikke vært involvert i arrangement eller utgivelse av publikasjon.

Oslo februar 2005

Åsmund Reikvam  
Professor dr.med.  
Institutt for farmakoterapi  
Universitetet i Oslo

Per Morten Sandset  
Professor dr.med.  
Hematologisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

### Forfattere

Følgende deltok på minisymposium 11. februar 2004 og har bidratt til publikasjonen:

Arnesen, Harald – professor	Ullevål universitetssykehus, Hjertelungesenteret, 0407 Oslo
Brosstad, Frank – professor	Rikshospitalet, Institutt for indremedisinsk forskning, 0027 Oslo
Dalbak, Lene G. – universitetslektor	Universitetet i Oslo, Seksjon for allmenntilleggsmedisin, Boks 1130 Blindern, 0316 Oslo
Hansen, John-Bjarne – overlege	Universitetssykehuset i Nord-Norge, Medisinsk avdeling, 9038 Tromsø
Indredavik, Bent – overlege	St. Olavs Hospital, Medisinsk avdeling, 7006 Trondheim
Johansen, Per Wiik – overlege	Rikshospitalet, Avdeling for klinisk farmakologi, 0027 Oslo
Madsen, Steinar – avdelingsoverlege	Statens legemiddelverk, Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo
Myhre, Eivind – overlege/professor	Sørlandet sykehus, Medisinsk avdeling, 4604 Kristiansand/Universitetet i Tromsø
Reikvam, Åsmund – professor	Universitetet i Oslo, Institutt for farmakoterapi, Boks 1065 Blindern, 0316 Oslo
Rugstad, Hans Erik – professor	Rikshospitalet, Avdeling for klinisk farmakologi, 0027 Oslo
Sandset, Per Morten – professor	Ullevål universitetssykehus, Medisinsk divisjon, 0407 Oslo
Smith, Pål – overlege	Bærum sykehus, Medisinsk avdeling, 1309 Rud
Trydal, Torleif – spesiallege	Sørlandet sykehus, Klinisk-kjemisk avdeling, 4604 Kristiansand (Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS))
Tveit, Arnljot – overlege	Bærum sykehus, Medisinsk avdeling, 1309 Rud

# Innhold

1. Måling av antikoagulasjonseffekt – metoder	7
2. Warfarinmetabolisme	11
3. Spesifikt INR-mål eller INR-område	13
4. Dosering ved oppstart	14
5. Dosering under vedlikeholdsfasen	16
6. Tilfeldig påvist lav INR hos hjerteventilpasienter og andre høyrisikopasienter	18
7. Intensitet av warfarinbehandling ved ulike indikasjoner	19
8. Dyp venetrombose/lungeemboli	20
9. Atrieflimmer	21
10. Høy INR – risiko og tiltak mot blødning	23
11. Blødning under pågående warfarinbehandling	25
12. Warfarinbehandling ved mindre inngrep	26
13. Warfarinbehandling ved større kirurgiske inngrep	27
14. Warfarin – bivirkninger og medikamentinteraksjoner	28
15. K-vitamin og antikoagulasjon	33
16. Akutt koronarsyndrom (hjerteinfarkt og ustabil angina pectoris) oppstått under pågående warfarinbehandling	36
17. Elektiv elektrokonvertering av atrieflimmer og -flutter	38
18. Pasienter med arvetrombofili	39
19. CYP-genotyping ved warfarinbehandling	42
20. Egenmåling av INR	43
21. Pasientinformasjon om nytte versus risiko ved antikoagulasjonsbehandling	45
22. Kommunikasjon mellom 1. og 2. linjetjenesten ved oppstart av warfarinbehandling i sykehus	47
23. Pasientinformasjon i allmennpraksis	49
24. Pasientspørreskjema for praksis	51
25. Annet informasjonsmateriell	53
26. Litteratur og referanser	54

## MÅLING AV ANTIKOAGULASJONSEFFEKT – METODER

### Generelt

Effekten av vitamin K-antagonister bestemmes ved hjelp av protrombintid (PT) som måler koagulasjonstiden i sekunder etter tilsetting av vevstromboplastin (tissue factor) og rekalsifisering av plasma. PT er følsom for koagulasjonsfaktorene II (protrombin), VII og X. Effekten rapporteres normalt som en ratio mellom pasientens PT og PT målt i et normalplasma. Ved standardisering mot et referansetromboplastin kalles denne ratioen INR (International Normalized Ratio). Testen kalles PT-INR. Forholdet mellom eget PT-reagens og referansetromboplastinet kalles ISI (International Sensivity Index) og sammenhengen mellom INR og ISI verdien fremgår av følgende formel:

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PT}_{\text{pasient}}}{\text{PT}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}}$$

INR 1,0 indikerer at koagulasjonstiden for pasienten er den samme som for normalplasma. INR-verdi 2,0 forteller at koagulasjonstiden er dobbelt så lang, INR-verdi 3,0 betyr tredobling av koagulasjonstiden osv.

*INR stiger altså med økende antikoagulasjonseffekt / økende effekt av warfarin. INR-verdier er derfor lette å forstå og vurdere for pasienter.*

Målet med warfarinbehandling er en gradvis reduksjon av K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer til et nivå som ligger på 20–30% av det normale. Reduksjon av faktor II og faktor X utgjør hoveddelen av den antitrombotiske warfarineffekten. Disse faktorene har halveringstider i plasma på 2–3 dager, og normalt vil det ta 4–5 dager å nå ønsket reduksjon i plasmanivå for faktor II og faktor X. Imidlertid er PT-INR-analysen initialt mest følsom for faktor VII som har halveringstid på 4–6 timer. INR kan således være i terapeutisk område før full behandlingseffekt av warfarin er opp-

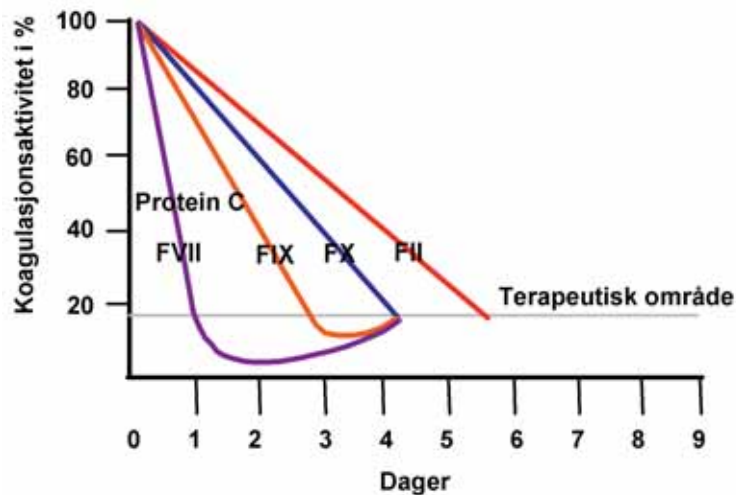


Fig 1. Tidsavhengig reduksjon av aktiviteten til K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer og protein C de første dager etter start av peroral antikoagulasjon. Protein C og FVII reduseres om lag like raskt.

nådd. Full behandlingseffekt nås først etter 4–8 dager (se figur 1). PT-INR-analysen gir altså best bilde av antikoagulasjonseffekten i stabil behandlingsfase.

Warfarinbehandling påvirker også antikoagulanten protein C, som har kort halveringstid, på linje med koagulasjonsfaktor VII. Hos pasienter med uttalt hyperkoagulabilitet kan denne tidlige reduksjonen av protein C like etter start av behandlingen, og før full behandlingseffekt av warfarin er oppnådd, være klinisk uheldig. Hyperkoagulabiliteten kan på dette tidspunktet bli ytterligere forsterket.

Etter avsluttet behandling kan effekten av warfarin vare inntil ca 10 dager. Halveringstiden for warfarin varierer, men vil i gjennomsnitt være 36–48 timer, lengre hos eldre. Etter behandlingsstopp begynner INR å falle etter vel ett døgn. Hos personer med INR 2–3, er gjennomsnittsverdi for INR ca 1,6 etter ca 2 ½ døgn; de aller fleste vil ha INR ≤ 1,2 det 4.–5. døgnet.

## Monitorering

I *stabil* behandlingsnivå med warfarin er den intrabiologiske variasjonen (1 standardavvik,  $s$ ) ca 10%. Ved behandlingsmål INR 2,5 kan INR derfor variere fra 2 til 3 ( $\pm 2s$ ) på grunn av biologisk variasjon (biological variation in treatment). Det er derfor ikke grunn til å endre dosering når INR-verdien holder seg innenfor dette om-

rådet. Enkeltverdier kan også avvike noe mer. Flere verdier i en serie vurderes sammen med pasientens situasjon, inntak av medikamenter osv.

Om det forekommer drift i metoden eller om ulike metoder benyttes, vil INR-verdier kunne ha større avvik selv uten endring av selve antikoagulasjonseffekten. På grunn av det smale terapeutiske vinduet er det derfor viktig med best mulig INR-metodikk. *Dessuten er det avgjørende med standardisert og korrekt prøvetaking.*

## Metodikk

Koagulasjonstid måles ved å tilsette PT-reagens, som inneholder vevstromboplastin («starter») og kalsium, til citratplasma fra pasienten. PT-tid for normalplasma er gjennomsnittsverdi for friske personer.

Justering for metodens ISI-verdi skal minimalisere forskjeller mellom ulike metoder. Likevel forekommer det avvik, spesielt i høyt INR-område. Dette er et internasjonalt problem, og det største problemet er knyttet til småinstrumenter. I størst mulig grad bør INR hos én enkelt pasient måles med samme metode over tid. Behandlende lege bør kjenne til hvilken metode som er anvendt. Ideelt sett bør også vitenskapelige publikasjoner om klinisk resultat vurderes ut fra hvilken PT-INR-metode som er brukt.

I Norden bruker en mest kombinerte reagenser (Owren-metoder). Disse metodene er bare følsomme for variasjoner av faktor II (protrombin), VII og X i plasma og er derfor spesifikke for den antikoagulasjonshemmende effekten. I verden for øvrig brukes mest Quick-metoder som er følsomme for variasjon av faktor II, VII og X, men også for andre koagulasjonsfaktorer (fibrinogen og faktor V). Sykehusmetodene i Norge er basert på kombinerte reagens, mens sykehusmetoder i de fleste land utenom Skandinavia, samt de fleste typer småinstrumenter, er i vesentlig grad basert på Quick-metodikk.

Sykehusmetoder vil som regel være ufølsomme for heparinbehandling hos pasienten. Dette gjelder ikke de fleste småinstrumenter. Det kan også være andre faktorer ved pasienten som kan gi uventede avvik (for eksempel høy konsentrasjon av fosfolipidantistoff i blodet). Forhøyet INR kan også være forårsaket av faktormangel med andre årsaker enn antikoagulasjonsbehandling (for eksempel faktor VII-mangel).

Fra 1. november 1999 har praktisk talt alle sykehuslaboratorier i Norge kalibrert sine INR-målinger etter såkalt Equalis-standard (etablert av organisasjonen «Extern kvalitetssikring inom laboratoriemedicin i Sverige»). Dette nivået er ganske likt det man finner for eksempel i Danmark (DEKS) og viser god overensstemmelse med standardiseringen av anerkjente Quick-metoder. Quick-metoder har i stor utstrekning vært brukt i store kliniske studier for etablering av terapeutisk INR-område.

Det arbeides nå med krav om at alle metoder brukt i Norge skal være innenfor en definert standard (INR-komiteen 2004).

## Instrumenter til pasientnær analysering

Flere «småinstrumenter» egner seg til måling ved legekantor, og for utvalgte pasienter til egenkontroll. Man bør ha kjennskap til hvordan generelt nivå (riktighet) og presisjon er for disse instrumentene. Dessuten bør man vurdere om det finnes mulighet for analyse av kontrollmaterialer. Kvaliteten på slike småinstrumenter bør være kjent ved hver ny anskaffelse. NOKLUS (Norsk kvalitetsforbedring i laboratorievirksomhet utenfor sykehus) arbeider med denne problemstillingen. I tillegg foretar SKUP (Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten) instrumentutprøvinger.

De fleste pasientene på warfarinbehandling blir i dag fulgt opp i primærhelsetjenesten. Flere undersøkelser viser tilfredsstillende kvalitet på monitorering til tross for at flere forskjellige metoder har vært i bruk med ulik standardisering. Det er også god dokumentasjon for at egenkontroll foretatt av pasienten gir godt resultat. I noen tilfeller kan det være riktig å sammenlikne egne resultater med en sykehusmetode hvis spesifikt INR-nivå er spesielt viktig.

## Referanser

Hillarp A et al. *Läkartidningen* 2002; 99: 5068-5074.

Kjeldsen J et al. *Clin Chem* 1997; 43: 2175-2182.

Horsti J. Thesis. Tampere University Press, Tampere 2002.

White RH et al. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40-42.

Felding P et al. H:S rekommandationer, AK-behandling i praksis. H:S sundhedsfagligt råd, København, Danmark.

NOKLUS. <http://www.noklus.no>

EQUALIS: <http://www.equalis.se>

## WARFARINMETABOLISME

### Metabolisme generelt

Warfarin er en racemisk blanding (1:1) av de R- og S-enantiomere formene («speilbildeformer»), som skiller seg fra hverandre både med hensyn til metabolismemønstre og farmakologisk respons. S-enantiomeren er den mest potente hemmeren av målenzymet *vitamin K-epoksid reduktase*, og utøver 3–5 ganger sterkere hemming enn R-enantiomeren. Det er imidlertid ulike cytokrom P450(CYP)-enzymene i lever som nedbryter de to enantiomere formene. Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av R-formen er derfor ca. to ganger høyere enn for S-formen. Det er anslått at S-warfarin står for 60–70% av den antikoagulante effekten når det er oppnådd stabilt INR-nivå, mens R-enantiomeren står for den resterende effekten.

Den viktigste metabolismen av warfarin er oksidativ omdanning via CYP2C9. For S-enantiomeren er hovedmetabolitten *7-hydroksyformen*, men både 6- og 4-hydroksyformene dannes i noen grad.

For R-enantiomeren av warfarin er den oksidative metabolismen noe mer kompleks. Hovedmetabolittene inkluderer 6-, 8- og 10-hydroksylerte former, som hovedsakelig dannes via CYP1A2 og CYP3A4. Den høyere plasmakonsentrasjonen av R-warfarin sammenliknet med S-warfarin hos de fleste pasientene skyldes at 7-hydroksylering av S-warfarin via CYP2C9 viser en betydelig høyere aktivitet enn hydroksyleringene via CYP1A2 og CYP3A4.

De hydroksylerte metabolittene, som dannes fra begge warfarinenantiomerene, undergår videre metabolisme via UDP-glukuronosyltransferaser og sulfotransferaser.

Ved lav aktivitet av CYP2C9-enzymet, som forekommer ved medikamentelle interaksjoner eller arvelige mutasjoner/polymorfismer i CYP2C9-genet, vil omsetningen av S-warfarin være redusert. I mange kliniske situasjoner kan dette medføre økt risiko for blødning.

### Individuell variasjon

Den store interindividuelle variasjonen i dosebehovet for warfarin er i stor grad genetisk bestemt. Det er beskrevet arvelige mutasjoner eller polymorfismer (allele

varianter) i arveanleggene som koder for ulike CYP-enzymmer.

I CYP2C9-genet finnes det to viktige mutasjoner. Homozygot CYP2C9\*2-polymorfisme gir -12 % av normal enzymaktivitet, mens homozygot CYP2C9\*3-polymorfisme gir < 5 % av normal enzymaktivitet. Om lag en tredel av befolkningen er bærere av ett variantallel med mutasjon (enten \*2 eller \*3), og ca 3 % av befolkningen har disse mutasjonene i begge alleler (poor metabolisers) (figur 2). Disse individene vil ha behov for langt lavere warfarindoser enn individer med normal enzymaktivitet.

CYP-genotyping, om mulig i forkant av start av behandling med warfarin, kan muligens medvirke til optimal dosering og derved forhindre livstruende blødninger (se kapittel 19).

### «Warfarinresistens»

Såkalt «warfarinresistens» innebærer at pasientene trenger høyere dose enn normalt. Det kan være ulike årsaker til dette. Oppmerksomheten må blant annet rettes mot manglende pasientmedvirkning (compliance) og forekomst av legemiddelinteraksjoner. Genetiske faktorer er også antatt å spille en rolle idet to typer genetisk resistens kan forekomme, enten farmakokinetisk resistens eller farmakodynamisk resistens. Farmakokinetisk resistens skyldes uvanlig rask metabolsk omsetning av S-formen av warfarin, mens farmakodynamisk resistens skyldes en endring i målenzymet *vitamin K-epoksid reduktase*. Det er også påvist andre mekanismer til warfarinresistens, men forekomsten og klinisk betydning er foreløpig ikke kartlagt.

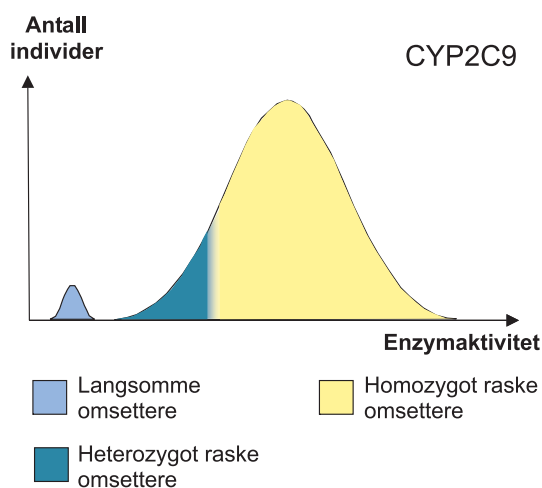


Fig 2. Frekvensfordeling for CYP2C9 som er den viktigste omsetningsveg for warfarin (bearbeidet etter Spigset, *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296-8)

## SPESIFIKT INR-MÅL ELLER INR-OMRÅDE

Klinisk erfaring viser at det er forskjell på utsagnet «*INR mellom 2 og 3*» og utsagnet «*INR lik  $2,5 \pm 0,5$* ».

Det første utsagnet tilsier at alt er tilfredsstillende hvis bare INR er mellom 2,0 og 3,0. Således gis alle verdier mellom 2,0 og 3,0 samme mulighet til å bli akseptert. Ofte vil angivelsen «*INR mellom 2 og 3*» føre til at pasientens INR-verdi blir liggende å svinge rundt 2,0, og verdier som 1,9 og 1,8 blir akseptert. Dette er ikke ønskelig.

Graden av antikoagulasjon ved INR-verdi 2,0 er forskjellig fra den ved INR-verdi 3,0 (se også kapittel 1, avsnitt om biologisk variasjon). Risiko for bivirkninger vil også være ulik ved disse to nivåene. Utsagnet «*INR lik  $2,5 \pm 0,5$* » fokuserer mer direkte på en bestemt verdi og angir hva som er akseptabelt avvik i forhold til denne verdien.

*Derfor er det ønskelig, selv om behandlingsmålet er oppgitt som INR-område, at warfarindoseringen rettes mot et spesifikk INR-mål, midt i INR-området, og med avviksgrenser på begge sider av dette (se også avsnitt om INR-måling, kapittel 1).*

## DOSERING VED OPPSTART

INR bør måles før start av warfarinbehandling, og alltid hos pasienter med lever-/ hjertesvikt og hos katabole pasienter. Pasienter med akutt trombose må under oppstart dekkes med en annen antikoagulasjonsbehandling, f.eks. (lavmolekylært) heparin, inntil warfarinbehandling er effektiv (tidligst etter 4–5 dager).

- **Dose dag 1:** Warfarin 3 tabletter (7,5 mg)
- **Dose dag 2:** Warfarin 3 tabletter (7,5 mg)

Ved lever-/hjertesvikt/katabole pasienter bør en velge lavere initial dose, f.eks. 2 tabletter daglig de første 2 dagene.

- **Dose dag 3–4:** Baseres på INR-verdi målt dag 3

INR dag 3	Dose dag 3	Dose dag 4
<1,5	6 tbl	5 tbl
1,5-2,0	4 tbl	3 tbl
2,0-3,0	3 tbl	2 tbl
3,0-5,0	2 tbl	1 tbl
>5	0 tbl	0 tbl

Ved lever-/hjertesvikt/katabole pasienter bør en vurdere lavere doser enn angitt ovenfor.

- **Dose dag 5–7:** Baseres på INR-verdi målt dag 5

INR dag 5	Dose dag 5	Dose dag 6	Dose dag 7
<1,5	6 tbl	5 tbl	5 tbl
1,5-2,0	4 tbl	3 tbl	3 tbl
2,0-3,0	3 tbl	2 tbl	2 tbl
3,0-5,0	2 tbl	1 tbl	1 tbl
>5	0 tbl	0 tbl	Ny INR

- **Dose dag 8**

INR dag 8	Dose dag 8
<1,5	6 tbl
1,5-2,0	4 tbl
2,0-3,0	3 tbl
3,0-5,0	2 tbl
>5	0 tbl

- **Dose fra dag 9:** Baseres på INR-verdier målt dag 3, 5 og 8; forsøk å estimere ukedose – ny kontroll etter ca én uke

**Eksempel:** Dersom antall tabletter gitt på dagene 3 – 5 – 8 er fire, tre og to tabletter – beregnet ukedose blir da:

$$4+3+2 \text{ tbl} = 9 \text{ tbl} \rightarrow 9 \text{ tbl}/3 = 3 \text{ tbl}/\text{d} \rightarrow 21 \text{ tbl}/\text{uke}$$

- Unngå deling av tablettene (gi heller ulikt antall)
- Bruk dosett!

## DOSERING UNDER VEDLIKEHOLDSFASE

### Dosering – prinsipper:

- Baseres på ukedose (tbl)
  - Skal føres på doseringskort
  - Skal alltid oppgis i journal/epikrise
- Unngå dosejustering når INR svinger i terapiområdet
- Dosejustering >5–8 % av ukedose bør unngås
- Ved svingende INR – identifiser to INR-målinger med INR-verdier i målområdet (med minst 6 dagers – helst 2–4 ukers – intervall). Ukedosen i perioden er ny ukedose
- **Pasienter med stabil INR, men som kommer utenfor terapeutisk område: forsøk å påvise årsaksforhold**

### Monitorering:

- INR måles hver 4. uke (bruk kortere intervaller ved svingende INR; lengre intervaller ved stabil INR)
  - Ved dosejustering hyppigere kontroll
- Ved sykehusinnleggelse
  - INR måles ved innleggelse og deretter som det vurderes medisinsk nødvendig

### Dosejustering:

#### INR >0,5 INR-enheter under nedre INR-grense:

- Ved «glemte» doser – gi ekstra warfarin svarende til 50–100% av glemt(e) dose(r) over 1–2 dager – deretter uendret ukedose – INR-kontroll etter ca 2 uker
- Dersom «glemte» doser kan utelukkes – gi én ekstra dagsdose – ukedose økes ca 5% – INR-kontroll etter ca 2 uker

#### INR <0,5 INR-enheter under nedre INR-grense:

- Ved «glemte» doser – gi ekstra warfarin svarende til 50–100% av glemt(e) dose(r) over 1–2 dager – deretter uendret ukedose – INR-kontroll etter ca 2–4 uker

- Dersom «glemte» doser kan utelukkes – øk ukedose <5% og INR-kontroll etter ca 2–4 uker

**INR innen INR-målet 2,5 (2,0-3,0) eller INR-målet 3 (2,5-3,5):**

- Uendret ukedose

**INR <0,5 INR-enheter over øvre INR-grense:**

- Reduser ukedosen <5% – INR-kontroll etter ca 2 uker

**INR 0,5-1,0 INR-enheter over øvre INR-grense:**

- Gi 0 tabletter én dag – redusér ukedosen med  $\leq 5\%$  – INR-kontroll etter ca 1–2 uker

**INR >1,0 INR-enheter over øvre INR-grense:**

- Blødningstruet – se kapittel 10 «Høy INR – risiko og tiltak mot blødning»

## TILFELDIG PÅVIST LAV INR HOS HJERTEVENTILPASIENTER OG ANDRE HØYRISIKOPASIENTER

Selv hos pasienter med tilsynelatende stabil INR opplever en av og til at INR-verdien blir subterapeutisk. De generelle retningslinjene for dosejustering angitt ovenfor kan oftest anvendes i slike tilfeller. Hos noen pasientgrupper, i første rekke dem med mekaniske hjerteventiler, kan det være en fordel å få justert den antikoagulerende virkningen raskt. Sannsynligvis kan risikoen for tromboembolisk komplikasjon reduseres ved kortvarig å gi lavmolekylært (LMV) heparin i slike situasjoner. Følgende opplegg kan brukes:

- *Warfarindose justeres med tanke på å heve INR relativt raskt (høy warfarindose i 1–2 dager, deretter eventuelt økt ukedose).*
- *Ved INR 1,5–1,8 – vurder tilleggsprofylakse med LMV-heparin i moderat dose, for eksempel sk dalteparin (Fragmin) 2500–5000 E x 1 eller sk enoksaparin (Klexane) 20–40 mg x 1 (avhengig av vekt og alder), inntil INR  $\geq 2,0$*
- *Ved INR  $< 1,5$  – vurder tilleggsprofylakse med lavmolekylært heparin i doser som ovenfor eller ordinære terapeutiske doser, inntil INR  $\geq 2,0$ . Videre opplegg som ovenfor.*

## INTENSITET AV WARFARINBEHANDLING VED ULIKE INDIKASJONER

<b>Lav intensitet</b> <b>INR 2,5 (2,0-3,0)</b>	<b>Høy intensitet</b> <b>INR 3,0 (2,5-3,5)</b>
Venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)	Mekaniske hjerteventiler (unntatt bileaflet aortaventiler)*
Profylakse mot perifere embolier –Atrieflimmer –Kardiale tromber (atriale og ventrikulære)	Profylakse etter hjerteinfarkt** (aktuelt inntil alder 75 år; over denne alder bare aktuelt med ASA)
Mekaniske aortaventiler (bileaflet)*	
Warfarin bør vurderes ved –Tromboembolisk episode av ukjent årsak –Dilatert kardiomyopati –Mitralstenose –Pulmonal hypertensjon	

\*INR-nivået er ikke det samme for alle mekaniske aortaventiler. Aortaventiler av type bileaflet er lite trombogene og kan ha lavere INR-nivå enn de øvrige. Dersom INR-nivået ikke er oppgitt i epikrise fra utskrivende sykehus eller kontrollerende spesialist, bør dette etterlyses.

\*\* Alternativ behandling (<75 år) er kombinasjonen med platehemmer (ASA=acetylsalisylsyre 75 mg), men med INR-mål 2,5 (2,0 – 3,0).

## DYP VENETROMBOSE/LUNGEEMBOLI (HYPERKOAGULABEL TILSTAND, KOMBINASJON MED HEPARIN)

Pasienter i akutfase av dyp venetrombose/lungeemboli skal ha heparin, ufraksjonert eller fraksjonert (= LMV-heparin) initialt. Ved oppstart av warfarinbehandling må begge medikamenter gis i minst 4–5 dager for å sikre adekvat reduksjon i nivået av koagulasjonsfaktorene II og X. Heparinbehandlingen kan seponeres når man har oppnådd stabilt INR-nivå  $\geq 2,0$  (optimalt to målinger på forskjellige dager).

## KAPITTEL 9

# ATRIEFLIMMER

Atrieflimmer er en hyppig årsak til antikoagulasjonsbehandling over lang tid. Anti-koagulasjonsbehandling med warfarin reduserer risikoen for hjerneslag eller andre systemiske embolier med omlag 65 %. Risikoen for systemiske embolier er avhengig av pasienters alder og av risikofaktorer som hypertoni, diabetes og hjertesvikt. Både warfarin og acetylsalisylsyre (ASA) har vært undersøkt i kliniske studier med hensyn til i hvilken grad medikamentene kan forebygge embolisering. I tabellen er angitt risiko for hjerneslag hos ulike grupper atrieflimmerpasienter.

Risiko for hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer (AF) – ubehandlet og under behandling med warfarin eller acetylsalisylsyre			
Risikogrupper	Andel som får hjerneslag pr år %		
	Ubehandlet	ASA	Warfarin
Meget høy risiko AF+tidligere iskemisk slag, TIA eller annen systemisk emboli	12-15	10-12	4-5
Høy risiko AF+en (eller flere) tilleggsrisikofaktorer: Hypertensjon Diabetes mellitus Hjertesvikt (venstre)	6-8	4-6	2-3
Moderat risiko Alder >65 år + ingen tilleggsrisikofaktorer	3-5	2-4	1-2
Lav risiko Alder < 65 år + ingen tilleggsrisikofaktorer	1-2	1	0.5

Hjerneslag/hjerneinfarkter hos pasienter som har atrieflimmer er ofte store og alvorlige, og effektiv profylakse er derfor viktig.

### Anbefalinger

Pasienter med meget høy og høy risiko for hjerneslag:	Sterk indikasjon for warfarin hvis ikke klare kontraindikasjoner
Pasienter med moderat risiko*:	Warfarin eller ASA
Pasienter med lav risiko:	ASA

\* I gruppen med moderat risiko kan både acetylsalisylsyre (ASA) og antikoagulasjon være aktuelle alternativer. Økende alder og mer enn en risikofaktor øker risikoen for hjerneslag, og styrker indikasjonen for å velge antikoagulasjon også i denne gruppen.

Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer vil være av lang varighet. Individuell vurdering og grundig informasjon til den enkelte pasient om nytte og risiko bør alltid ligge til grunn når behandling skal velges.

**Atrieflimmer og akutt hjerneinfarkt:** Pasienter med atrieflimmer som får akutt hjerneinfarkt bør i akuttfasen få acetylsalisylsyre, og så starte med warfarin etter 2-3 dager. Hos pasienter med meget store infarkter foreligger økt risiko for hemoragisk transformasjon. Det kan da være rimelig å utsette warfarinbehandlingen ytterligere noen dager, og starte først etter at det er utført en kontroll med cerebral CT. Alle atrieflimmerpasienter med akutt hjerneinfarkt bør stå på acetylsalisylsyre inntil INR er 2,0.

**Paroksysisk atrieflimmer:** Anbefalingene følger de retningslinjer som er gitt for kronisk atrieflimmer.

**Start av behandling:** Ved oppstart av antikoagulasjonsbehandling hos pasienter med atrieflimmer er det vanligvis ikke nødvendig med initial behandling med heparin. Pasienten starter med warfarinbehandling alene. Anbefalt INR-nivå 2,5(2,0-3,0).

**Atrieflimmer og elektrokonvertering** (se kapittel 17)

## HØY INR – RISIKO OG TILTAK MOT BLØDNING

Ved «tilfeldig» målt høy INR ved rutinekontroll er risiko for blødning ved ulike INR-verdier (omregnet til blødning pr. 100 pasientår eller blødning innen 48 timer) angitt i tabellen under. Forsøk å estimere hvor lenge pasienten har hatt høy INR (når var siste kontroll, hva er årsaken til høy INR, osv.).

INR	Blødning/100 pasienter/år	Risiko for blødning/48 timer
2,0-2,9	4,8	1/4000
3,0-4,4	9,5	1/2000
4,5-6,9	40,5	1/500
>7,0	200	1/100

### INR 4,5–6 – oftest liten blødningsfare

- Gi 0 tbl i 2 dager – deretter ny INR-kontroll
- Dersom INR i målområdet – redusér ukedosen ca 5%
- Dersom INR fortsatt høy – 0 tbl i 1–2 dager og ny kontroll
  - Vurdér vitamin K 1 mg per os eller langsomt intravenøst hos pasient med særlig blødningsfare eller ved vedvarende høy INR tross avbrutt warfarininntak

### INR 6–8 – moderat blødningsfare

- Gi 0 tbl i 2 dager – deretter ny INR-kontroll – se ovenfor
- Vurdér vitamin K 1 mg per os eller langsomt iv

Kontakt eventuelt sykehus/poliklinikk for råd om oppfølging/behandling

**INR >8,0 – stor blødningsfare**

- Gi 0 tbl i 2 dager – deretter ny INR-kontroll – se ovenfor
- Gi også vitamin K 1–3 mg per os eller langsomt iv

Bør tilses ved poliklinikk/sykehus

## BLØDNING UNDER PÅGÅENDE WARFARINBEHANDLING

Alle pasienter på warfarin har økt risiko for blødning. De vanligste blødningene er neseblødning, tannkjøttblødning ved tannpuss, hematuri og posttraumatiske blødninger.

Imidlertid kan blødning under warfarinbehandling gi uklare symptomer, for eksempel nedsatt bevissthet ved intracerebral blødning, og diffuse magesmerter ved retroperitoneal blødning. Ved nye medisinske hendelser må man derfor vurdere om warfarinblødning kan være årsaken – INR skal måles.

### Liten blødning (neseblødning, hematomer, oa)

- Bør vurderes i samråd med sykehus/poliklinikk
- Avbryt warfarinbehandling i 2 dager – gi 1–2 mg vitamin K – vurder plasma (Octaplas) eller faktorkonsentrat (protrombinkomplekskonsentrat), for eksempel Octaplex ved høy INR, spesielt ved INR >4,5–6 (se under)

### Blødning under tannbehandling

- Prøv Cyklokapron 100 mg/ml på cellestoff/tampong i området med blødning

### Alvorlig eller livstruende blødning (unntatt hjerneblødning)

- Skal vurderes i sykehus/poliklinikk
- Gi faktorkonsentrat (= protrombinkomplekskonsentrat, f.eks. Octaplex) 30–50 E/kg, eller alternativt plasma 2–4 enheter dersom slikt konsentrat ikke er tilgjengelig
- Gi 1–3 mg vitamin K – null ut Marevan inntil blødning har stoppet og INR <4,5
- Behovet for INR-kontroll vurderes fortløpende

### Hjerneblødning

- Ny blødning forekommer ofte. Derfor er det behov for særlig intensiv behandling. Faktorkonsentrat gis til INR <1,5 (2,0 ved mekanisk hjerteventil)

## WARFARINBEHANDLING VED MINDRE INNGREP

### Dype intramuskulære injeksjoner – tanntrekning – mindre kirurgiske inngrep

Slike inngrep kan nesten alltid utføres ved INR <2,5. Følgende prosedyre kan følges:

- Stopp warfarinbehandling – avhengig av INR-mål:
  - INR 2,0-3,0 → seponér 1–2 døgn
  - INR 2,5-3,5 → seponér 2–3 døgn
- **INR-kontroll før behandling:** Hos pasienter som har stabile INR-verdier er INR-kontroll forut for inngrepet ikke nødvendig, men hos pasienter med sterkt varierende INR-verdier bør en vurdere INR-kontroll samme morgen
- **Ta dobbel dose warfarin om kvelden etter inngrepet og deretter uendret vedlikeholdsdose**
  - INR-kontroll etter 1–2 uker
- **Tannbehandling:** Ved tannbehandling (ekstraksjoner og liknende) er det i de senere år ved noen tannklinikker god erfaring med å iverksette behandlingen selv om INR er høyere enn angitt ovenfor. INR-verdier <3,0 er blitt akseptert. Det gis da lokalbehandling med Cyclokapron, enten som munnskylling eller ved å la pasienten bite på en tupfer med Cyclokapron
- **Høy tromboseisiko:** Noen pasienter bør få profylakse med lavmolekylært heparin når INR faller under målområdet. Dette gjelder pasienter med høy tromboseisiko, f.eks. i forbindelse med hoftekirurgi, pasienter med kunstige hjerteventiler (de siste skal ikke under INR 2,0)

## WARFARINBEHANDLING VED STØRRE KIRURGISKE INNGREP

De nordamerikanske ACCP guidelines (2004) anbefaler full seponering av warfarin minst 4 dager og tilnærmet normal INR før prosedyren og eventuelt «bridging» LMV-heparin til pasienter med høy tromboserisiko. I mange europeiske land har det derimot vært tradisjon for kortere seponering og betydelig resteffekt av warfarin (INR >1,5), men også her eventuelt «bridging» LMV-heparin til pasienter med høy tromboserisiko. Det finnes ikke randomiserte studier som kan dokumentere hva som er optimalt regime. Erfaringsmessig er det et stort problem at oppfølging av anti-koagulasjonsbehandlingen forsømmes etter den kirurgiske prosedyren, og at mange pasienter først når terapeutisk INR-nivå 1–2 uker etter inngrepet. Følgende retningslinjer anbefales i Norge:

- Warfarin seponeres (1–) 2 dager før det planlagte inngrepet.
- LMV-heparin gis subkutan i profylaksedose (Fragmin 5000 E eller Klexane 40 mg) kvelden før inngrepet. Alternativt settes halv dose umiddelbart før inngrepet.
- INR måles umiddelbart før inngrepet.
- Warfarin gjeninnsettes normalt med dobbel dose om kvelden operasjonsdagen, deretter gis vanlig dose.
- LMV-heparin gis i profylaksedose (Fragmin 5000 E eller Klexane 40 mg) om kvelden operasjonsdagen og deretter daglig til INR er i terapiområdet.
- Pasienter med særlig høy tromboserisiko bør vurderes individuelt. Her er det aktuelt å gi full dose subkutan LMV-heparin (Fragmin 100 E/kg x 2 eller Klexane 1 mg/kg x 2, redusert dose hos eldre) avhengig av INR-nivå fra og med kvelden operasjonsdagen til INR er i terapeutisk nivå.
- Ved nevrokirurgiske inngrep må risiko for blødningskomplikasjon vurderes i forhold til tromboserisiko.

## WARFARIN – BIVIRKNINGER OG MEDIKAMENTINTERAKSJONER

### Bivirkninger

#### Hyppige bivirkninger (>1:100 – <1:10)

##### *Blødninger*

Den hyppigste og alvorligste bivirkning av warfarin er blødning. Frekvensen av blødninger varierer med INR-nivå. I uselekterte materialer er frekvensen av alvorlige blødninger vanligvis 1–2 % pr. år. Risikoen øker gradvis med økende INR. Blødninger motvirkes ved god kontroll av INR.

#### Sjeldne bivirkninger (>1:10 000 – <1:1000)

##### *Gastrointestinale symptomer*

Diaré kan forekomme hos enkelte pasienter. Årsaken er for det meste ukjent, men skyldes ikke laktoseintoleranse. Marevan-tabletter inneholder 50 mg laktose, og selv hos pasienter som tar mange tabletter vil den samlede laktosedosen ikke føre til problemer.

##### **Hud**

En sjelden bivirkning er vaskulitt, eventuelt ledsaget av hudnekrose. Årsaken er usikker. Det er viktig å være oppmerksom på mulighetene for denne bivirkningen hos pasienter som får sår dannelse og røde flekker i huden mens de bruker warfarin.

Noen pasienter kan få et eksemliknende utslett av warfarin. Marevan-tabletter er tilsatt indigotin (E 132) som i meget sjeldne tilfeller kan gi allergiske reaksjoner. Ufargede warfarintabletter kan eventuelt skaffes.

##### **Håravfall**

I sjeldne tilfeller kan det forkomme et betydelig håravfall. Denne bivirkningen krever seponering av warfarin. Hvis pasienten har behov for warfarin og andre alternativer ikke er tilfredsstillende, kan parykk være aktuelt, særlig hos kvinner. Trygdekontoret kan i slike tilfeller yte støtte.

### Leverpåvirkning

I sjeldne tilfeller kan pasienter som bruker warfarin få et økt nivå av leverenzymmer. Dette opptrer så sjelden at monitorering av leverenzymmer ikke anbefales hos pasienter uten kjent leversykdom.

### Medikamentinteraksjoner

Warfarin har en rekke klinisk viktige interaksjoner. Det er derfor av stor betydning at legen tenker på interaksjoner hos pasienter som bruker warfarin eller skal få warfarin. En bør tenke på følgende problemstillinger:

1. Pasienten står allerede på warfarin og skal få et nytt legemiddel – hvordan vil dette påvirke INR og/eller blødningsfaren?
2. Pasienten står allerede på ett eller flere legemidler og skal få warfarin – vil dette påvirke dosering eller gi økt blødningsfare?
3. Pasienten slutter med et legemiddel – vil dette påvirke doseringen av warfarin eller blødningsfaren?
4. Naturmidler kan påvirke metabolismen av warfarin – spør om pasienten bruker slike midler.

#### Tommelfingerregel:

Les preparatomtalen både for warfarin og det nye legemidlet hvis en pasient som står på warfarin skal få et nytt legemiddel og du som lege ikke er godt kjent med eventuelle interaksjoner.

#### Oversikt over interaksjoner

Tabellen viser de viktigste farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonene mellom warfarin og andre legemidler. Tabellen tar utgangspunkt i hva som kan skje når en pasient som allerede står på behandling med warfarin, får det angitte legemiddel i tillegg. Tabellen omfatter ikke alle legemidler som kan interagere med warfarin.

Legemiddel	Mekanisme	Effekt på INR – kommentarer
Acetylsalisylsyre	Hemmer blodplatefunksjonen	Kombinasjonen gir økt blødningsrisiko. Kombinasjonsbehandling krever nøye kontroll av INR og vurdering av nytte-/risiko-forholdet.

Legemiddel	Mekanisme	Effekt på INR – kommentarer
Amiodaron	Hemmer metabolismen av warfarin blant annet via CYP 2C9	Økt INR. Interaksjonen kan vare i lang tid etter at amiodaronbehandling er avsluttet (opptil 2 måneder). Behandlingen med warfarin kontrolleres nøye hos pasienter som får amiodaron eller har fått amiodaron.
Azatioprin	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Barbiturater	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Cimetidin	Hemmer metabolisme av R-warfarin	Økt INR. Uheldig interaksjon siden cimetidin brukes ved ulcussykdom som gir økt blødningsfare.
Ciprofloksacin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Mange tilfeller av økt INR er rapportert.
COX-hemmere – selektive (COX-2-hemmere)	Kan skade tarmslimhinnen og gi økt risiko for blødninger	Kombinasjonen bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risikoforholdet.
COX-hemmere – uselektive (NSAIDs)	Kan skade tarmslimhinnen og gi økt risiko for blødninger. Kan påvirke blodplatefunksjonen slik at blødninger får et mer alvorlig forløp.	Kombinasjonen bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risikoforholdet.
Dikloksapenicillin og kloksapenicillin	Ukjent mekanisme	Redusert INR. Sjelden av klinisk betydning ved korte antibiotikakurer.
Disopyramid	Ukjent	Nedsatt INR.
Erytromycin	Hemmer metabolismen av warfarin via CYP3A4	Økt INR. Sjelden av klinisk betydning ved korte antibiotikakurer.
Fenytoin	Hemmer muligens metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Fluorouracil	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosereduksjon ofte nødvendig.
Fluvoksamin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosejustering kan være nødvendig.

Legemiddel	Mekanisme	Effekt på INR – kommentarer
Glukokortikosteroider	Gir økt risiko for ulcussykdom	Høye doser glukokortikosteroider bør kombineres med warfarin bare hvis det er helt nødvendig behandling.
Johannesurt (naturligemiddel)	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Johannesurt-preparater har varierende virkning på metabolismen av warfarin og kombinasjonen er kontraindisert.
Karbamazepin	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Ketokonazol	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Få rapporter.
Klopidogrel	Lett hemning av metabolismen av warfarin samt påvirkning av blodplatefunksjonen	Kombinasjonen gir økt blødningsrisiko og skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risiko-forholdet.
Kolestyramin	Hemmer opptak av warfarin	Redusert INR. Bør ikke tas samtidig.
Klaritromycin	Kan hemme metabolismen av warfarin	Kan gi økt INR. Trolig av liten klinisk betydning ved korte antibiotikakurer.
Metronidazol	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Sjelden av klinisk betydning.
Paracetamol	Ikke klarlagt	Langvarig bruk av paracetamol i doser >1,5 g/døgn eller >9 g/uke synes å gi en økt antikoagulasjonseffekt.
Paroksetin	Ikke klarlagt	Kombinasjonen gir økt blødningsstendens og bør benyttes med forsiktighet.
Propafenon	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Metabolismen av propafenon er variabel og kombinasjonen bør unngås.
Rifampicin	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Kan gi en betydelig effekt med behov for store doser warfarin.

Legemiddel	Mekanisme	Effekt på INR – kommentarer
Sertralin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Statiner	Kan påvirke metabolismen av warfarin	I klinisk praksis har statiner vist seg å ha liten innflytelse på metabolismen av warfarin, men INR bør kontrolleres hos pasienter som begynner med høye doser statin.
Tamoksifen	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosejustering kan være nødvendig.
Tiklopidin	Svak hemning av metabolismen av warfarin samt påvirkning av blodplatefunksjonen	Lett økt INR. Økt blødningsrisiko på grunn av påvirkning av blodplatefunksjonen. Kombinasjonen bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte-/risiko-forholdet.
Tramadol	Ukjent	Kan øke effekten av warfarin
Trimetoprim-sulfametoksazol	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Sjelden av klinisk betydning ved korte antibiotikakurer.

## K-VITAMIN OG ANTIKOAGULASJON

K-vitamin virker ved å karboksylerer proteiner og er av betydning for blodkoagulasjon og bendannelse, og har kanskje også effekter ved å forebygge åreforkalkning og nevrodegenerasjon.

Warfarin virker som vitamin K-antagonist og hemmer den vitamin K-avhengige gamma-karboksylering av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, som er nødvendig for den post-translasjonelle modifisering som gjør disse faktorene aktive i koagulasjonssammenheng.

Vitamin K finnes i 2 hovedformer: Fyllokinon (vitamin K1) og menakinon (vitamin K2) Fyllokinon produseres i grønne planter, menakinoner produseres normalt av bakterier i tykktarmen, i et område der absorpsjonen neppe er vesentlig. Hovedkilden for vitamin K er derfor vanligvis fyllokinon, som kanskje utgjør over 80 % av vitamin K i kosten.

Betydningen av K-vitamin i kosten hos warfarinbehandlede er demonstrert ved rapporterte enkeltilfeller. Det har dreid seg om tiltakende svikt i effekten av en gitt warfarindose, bedømt ved monitorering av INR. Slike klinisk betydningsfulle variasjoner i warfarineffekten har vært sett i forbindelse med høyt inntak av vitamin K, for eksempel i form av brokkoli eller knyttet til sesongvariasjon i inntaket av grønne grønnsaker. Det forligger også rapporter om lav tilførsel av vitamin K i kosten, med økt sensitivitet for warfarin, og blødning som følge.

Det har vært foreslått om man bør vurdere vitamin K-status ved oppstart av warfarinbehandling. Måling av plasmafyllokinonnivå kan være vanskelig. Liten grad av gammakarboksyliert osteocalcin eller protrombin (PIVKA-II, Protein In Vitamin K-Absence) er sensitive mål for vitamin K-status, men er ikke laboratorieprøver som kan inngå i klinisk praksis.

**Konklusjon:** Warfarin er en vitamin K-antagonist og kan derfor motvirkes av tilførsel av vitamin K. Både pasient og lege bør ha kjennskap til matvarenes K-vitamininnhold og tilstrebe et stabilt inntak av matvarer som inneholder vitamin K.

<b>Innhold av vitamin K1 (<math>\mu\text{g}/100\text{ g}</math>)  i matvarer. De oppførte verdier angir laveste og  høyeste måleresultat fra ulike kilder.  Ref: Melien et al. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1862-3.</b>	
Matvare	Vitamin K1 ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
<i>Gronnsaker</i>	
Kruskål	250–817
Persille	360–790
Spinat	270–560
Brokkoli	110–290
Rosenkål	161–290
Blomkål	5–210
Hodekål	145–170
Surkål	19–62
Salat	100–210
Bønner	4–190
Erter	33–81
Avokado	8–40
Gulrot	6–16
Potet	0,3–16
<i>Matoljer</i>	
Soyaolje	145–260
Rapsolje	30–150
Maisolje	2–60
Olivenolje	3–55
Solsikkeolje	5,7–9
<i>Smør/ost m.m.</i>	
Smør	7–60
Margarin	28–93,2

<b>Innhold av vitamin K1 (<math>\mu\text{g}/100\text{ g}</math>)  i matvarer. De oppførte verdier angir laveste og  høyeste måleresultat fra ulike kilder.  Ref: Melien et al. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1862-3.</b>	
Eggeplomme	2–147
Majones	63–140
Ost	0,4–10,4
Melk	0,3–4
<i>Fisk/kjøtt</i>	
Laks	0,1–0,4
Makrell	2,2–5
Oksekjøtt	0,6–13
Okselever	75–104
Svinekjøtt	0,03–18
Griselever	0,2–56
Gåseleverpostei	10,9
<i>Annet</i>	
Te	0,03–0,3
Kaffe	0–10
Brød	0,7–20
Pistasienøtter	60–70
Tang og tare	4–1385
Natto	~35

## AKUTT KORONARSYNDROM (HJERTEINFARKT OG USTABIL ANGINA PECTORIS) OPPSTÅTT UNDER PÅGÅENDE WARFARINBEHANDLING

Dette byr på spesielle utfordringer. Det er mangel på kliniske studier som kan gi støtte for hva som skal være den foretrukne behandling hos pasienter på warfarinbehandling som får et akutt koronarsyndrom (ACS). Behandlingen må i betydelig grad bygge på skjønn. Følgende bakgrunn og spørsmål has in mente:

- Warfarin er effektiv medikasjon som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, på linje med acetylsalisylsyre.
- At ACS inntreffer, betyr ikke nødvendigvis at warfarin ikke har hatt forbyggende effekt hos en enkelt pasient. Medikasjonen kan ha medvirket til at en hendelse er blitt utsatt i tid, eller at den, når den inntre, er av mindre alvorlig karakter.
- Kan utilfredsstillende warfarinbehandling (for lavt INR-nivå) ha medvirket til at et ACS har inntruffet, eller har behandlingen hele tiden vært tilfredsstillende, med INR i terapeutisk nivå? Svaret på spørsmålet kan innvirke på hvilken behandling som skal gis i fortsettelsen.
- Kan warfarin byttes ut med platehemmere? Hos noen pasienter kan dette være aktuelt, mens det hos andre er uaktuelt. Pasienter med mekaniske hjerteventiler må fortsatt ha warfarin som basismedikasjon for å forhindre ventiltromber.
- Valg av behandling kan hos enkelte pasienter være problematisk i akuttfasen eller under oppfølging, eller i begge faser.
- INR-verdien bestemmes før oppstart av annen antitrombotisk behandling. Dog kan det, tross ukjent INR, gis ASA før sykehusinnleggelse; nytten av en enkelt dose ASA anses større enn risikoen for blødning. Warfarinbehandling avbrytes i akuttfasen dersom annen antitrombotisk behandling skal gis; hos pasienter med mekaniske hjerteventiler må det utvises særskilt årvåkenhet.

### Spesielle problemstillinger:

- **Trombolyse ved warfarinbehandling:** INR må måles før behandling. Trombolyse kan oftest gis ved INR <2,5 (ikke økt blødningsrisiko). Ved INR >2,5 kan slik behandling kun gis etter særskilt vurdering av nytte-risiko-forholdet.

- **Acetylsalisylsyre (ASA) ved warfarinbehandling:** Én enkelt dose ASA (300 mg) kan gis ved INR <4,0.
- **Lavmolekylært (LMV) heparin ved warfarin (±ASA):** Forsiktighet med bruk av LMV-heparin ved INR >2,0. Ved INR mellom 1,5 og 2,0 anbefales 50% av vektjustert dose. Ved INR <1,5 full dose.
- **ADP-reseptorblokker (f.eks: clopidogrel – Plavix®) ved warfarin (±ASA±LMV-heparin):** Ved INR <2,0 kan clopidogrel benyttes.
- **GPIIb-IIIa reseptorblokkere (f.eks tirofiban) ved warfarin (±ASA±LMV-heparin± ADP reseptorblokker):** Ved INR <2,0 kan GPIIb-IIIa-blokker benyttes.

*Spesielt for pasienter som får akutt koronarsyndrom under bruk av warfarin på grunn av innsatt mekanisk hjerteventil eller på grunn av atrieflimmer*

- **Warfarin hos pasienter med mekaniske hjerteventiler – behandling i akutfasen:** Hvis INR <3,0, seponer warfarin, og vurder behandling som angitt ovenfor. Hvis INR >3,0, seponer warfarin og vent til INR <3,0, og vurder deretter behandlingen som er skissert ovenfor.
- **Warfarin hos pasienter med atrieflimmer – oppfølging etter PCI med stent:** Warfarin seponeres i forbindelse med den invasive prosedyren. ASA og clopidogrel gis i 1 måned. Så startes det opp med warfarin på nytt, og etter noen dagers overlapping slik at INR er ca 2, seponeres ASA og clopidogrel.
- **Warfarin hos pasienter med mekanisk ventil – oppfølging etter PCI med stent:** Warfarin seponeres i forbindelse med den invasive prosedyren, men startes straks opp igjen og det fortsettes i én måned med INR  $2,0 \pm 0,5$  i kombinasjon med ASA og clopidogrel, deretter permanent behandling med warfarin med INR-mål 3,0 (2,5-3,5); hos pasienter med bileaflet aortaventil 2,5 (2,0-3,0).

## ELEKTIV ELEKTROKONVERTERING AV ATRIEFLIMMER OG -FLUTTER

Det er indikasjon for warfarinbehandling ved planlagt elektrokonvertering av atrieflimmer og atrieflutter hvis arytmien har stått mer enn 48 timer.

Internasjonale retningslinjer anbefaler warfarin med INR 2,0-3,0 i minst 3 uker før og minst 4 uker etter elektrokonvertering (ACC/AHA/ESC 2001).

En klinisk studie tyder på at INR bør ligge litt høyere (INR >2,5) før og under elektrokonvertering (Gallagher et al., *JACC* 2002), mens en annen studie tyder på at INR-verdier < 2,0 de siste 3 uker er forbundet med høy forekomst av intraatriale tromber (Shen et al. *Am J Cardiol* 2002).

Ved å tilstrebe INR-mål 3,0 (2,5-3,5) før elektrokonvertering reduseres faren for utsatt elektrokonvertering i siste liten på grunn av subterapeutisk INR-verdi. Slike utsettelse reduserer suksess ved elektrokonvertering og øker residivfrekvensen av atrieflimmer.

Forslaget nedenfor tillater at man kan gjennomføre elektrokonvertering hvis INR har vært

≥2,0 de siste 3 uker, i tråd med internasjonale retningslinjer.

### Anbefalinger:

- Ved elektiv elektrokonvertering av atrieflimmer og atrieflutter tilstrebtes INR-mål 3,0 (2,5-3,5) i minst 3 uker før elektrokonvertering.
- Minimumskrav er INR ≥ 2,0 de siste 3 uker før elektrokonvertering.
- Warfarin kontinueres i minst 4 uker etter elektrokonvertering med INR-mål 2,5 (2,0-3,0). På grunn av høy tilbakefallsfrekvens av atrieflimmer bør mer langvarig warfarinbehandling overveies hos et flertall av pasientene.

## PASIENTER MED HEREDITÆR TROMBOFIL

De arvelige risikofaktorer skyldes en eller flere punktmutasjoner i genene for følgende faktorer (konsekvens beskrevet i parentes):

1. Koagulasjonshemmer: 1) Antitrombin, 2) Protein C, 3) Protein S (fører til nedsatt mengde og/eller nedsatt aktivitet)
2. Koagulasjonsfaktor: 1) FII = Protrombin, 2) FVIII (fører til økt faktormengde og medfølgende økt koagulasjonsaktivitet)
3. Koagulasjonsfaktor: FV (= FV-Leiden-mutasjon) (fører til forsinket nedbrytning av aktivert FV ved aktivert protein C, og dermed til økt trombinaktivitet – fenotypen kalles aktivert protein C-resistens = APC-resistens)

Alle faktorer som er nevnt under punktene 1–3, kan måles ved koagulasjonstester i citratplasma med unntak av protrombin-genmutasjonen (G20210A) og FV-Leiden-mutasjonen, som må påvises ved gentest (polymerase chain reaction, PCR-teknikk). Analyse på APC-resistens er en screeningtest på FV-Leiden-mutasjonen, men eventuelt funn, spesielt ved mistanke om homozygot tilstand, bør bekreftes med gentest.

Prevalens av venøs tromboembolisme (VTE), forekomst ved 1. gangs spontan VTE og risikøkning for spontan VTE							
	Anti-trombin-defekt	Protein C-defekt	Protein S-defekt	FV-Leiden-mutasjon		Protrombin-mutasjon	
				Heterozygot	Homozygot	Heterozygot	Homozygot
Prevalens (%)	0,02	0,2	0,3	8	0,1	1	0,016
Forekomst ved 1. gangs VTE (%)	1?	2	3	30	5?	2-4	?
Risikøkning for spontan VTE (x ganger økning)	50	10	10	4-8	20-80	2-4	?

## Hvem skal undersøkes?

Utredning av arvelige risikofaktorer er aktuelt ved spontan VTE hos pasienter under 60 år. Foreligger det anamnestiske holdepunkter for tidligere gjennomgått VTE eller VTE hos foreldre/søsken, bør dette oppfattes som økt risiko for VTE selv om spesi- fikk trombofiliutredning ikke foreligger, eller at den er gjennomført uten positive funn.

Kombinasjon av ervervede og arvelige disponerende faktorer vil kunne øke risiko for VTE dramatisk. Kvinner som ønsker P-piller eller østrogensubstitusjon, bør ikke screenes for arvelige risikofaktorer hvis det ikke foreligger anamnestiske holdepunk- ter for personlig gjennomgått VTE eller VTE hos foreldre/søsken.

VTE er assosiert med kreftsykdommer (Trousseaus syndrom), men det er ikke indikasjon for generell malignitetsutredning ved første gangs VTE, hvis ikke klinik- ken taler for dette.

Erfaring har vist at spontan VTE har betydelig større residivfrekvens enn traume- relatert VTE (kirurgi, graviditet, bruk av østrogener, immobilisering o. l.) uansett hvorvidt hereditære faktorer foreligger eller ikke. Påvisning av arvelige trombofilifak- torer forutsier ikke hvilke pasienter som vil få residiv-VTE (Baglin et al, Lancet 2003; 362: 523-6). Derfor kan det være riktig å være mer tilbakeholden med screeningpro- sedyrer enn det man har vært til nå. Det samme arbeidet viste at den kumulative VTE-residivfrekvensen i de første to år etter avsluttet behandling, er så høy som 11%, men med 0% hos traumerelatert VTE og hele 19,4% hos pasienter med spontan (ikke traumerelatert) VTE.

Krav til prøvemengde og forsendelse	
Analyse	Mengde/forsendelse
Antitrombin (aktivitet)	Citratplasma 5 ml som vanlig post
Protein C (aktivitet)	Citratplasma 5 ml som vanlig post
Protein S (antigen)	Citratplasma 5 ml som vanlig post
Protrombin genmutasjon (PCR)	EDTA fullblod 5 ml som vanlig post
FV-Leiden-mutasjon (APC-resistens)	Citratplasma 5 ml som vanlig post
FV-Leiden (PCR)	EDTA fullblod 5ml som vanlig post

Antikoagulasjon av VTE-pasienter med arvelig trombofili*		
	Førstegangs VTE	Residiv-VTE
Pasienter med heterozygot FV-Leiden-mutasjon eller protrombinmutasjon	6 måneder	Langvarig
Antitrombinmangel	Langvarig	Langvarig
Protein C- eller Protein S-mangel, homozygot FV-Leiden- eller homozygot protrombin-mutasjon	12 måneder – langvarig	Langvarig

\* Antikoagulasjonsvarighet hos pasienter med arvelig trombofili bør individualiseres i henhold til pasientens ønsker, alder, komorbiditet, kombinerte trombofilifaktorer. Gode data for riktig varighet av antikoagulasjon mangler hos pasienter med homozygot FV- Leiden og homozygot protrombin-genmutasjon.

#### Konklusjoner:

- Full profilering av arvelig disponerende årsaker til venøs trombofili krever innsending av citratplasma (**totalt 5 ml**) og EDTA fullblod (5 ml) i vanlig post.
- Kombinasjonen av ervervede og arvelige risikofaktorer eller kombinasjon av flere arvelige risikofaktorer kan gi sterkt økt mulighet for VTE.
- Planlagt behandling med P-piller eller østrogensubstitusjon er ikke grunnlag for forutgående screening hvis personlig/familiær anamnese for VTE er negativ.
- Generell malignitetsutredning hos pasienter med førstegangs VTE er ikke indisert hvis klinikken ikke taler for dette.

## CYP-GENOTYPING VED WARFARINBEHANDLING

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 er de viktigste CYP-enzymene, fordi de samlet nedbryter en stor andel av alle legemidler som brukes i klinikken. Den arvelige variasjon har vist seg å ha viktige kliniske implikasjoner i form av økt forekomst av bivirkninger eller terapivikt. Farmakogenetiske tester (CYP-genotyping) gjort i forkant av behandlingen kan bidra til bedre å forutsi legemiddelresponsen. Følgende forhold er klinisk viktige:

- CYP-genotyping kan gi prediktiv informasjon ved bruk av *mange* legemidler på én gang, fordi ett CYP-enzym omsetter flere legemidler
- Resultatet av CYP-genotyping er konstant og gyldig livet igjennom. Selve genotypingen influeres ikke av annen samtidig legemiddeladministrering, av endring i hormonnivåer, eller av interkurrente sykdomstilstander.

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og omsettes hovedsakelig av CYP2C9 (se kapittel om metabolisme). Analyser av de to viktige mutasjonene CYP2C9\*2 og CYP2C9\*3 er i dag tilgjengelige ved flere laboratorier.

Det trengs 1 ml fullblod (EDTA-blod) for å utføre analysen.

## EGENMÅLING AV INR

INR-kontroller bør foretas hver 2.–4.(6.) uke avhengig av stabiliteten hos den enkelte pasienten, og hyppigere under innstillingsfasen.

Det er nå utviklet flere metoder for hjemmemåling/egenmåling av INR. Disse metodene benytter egnete apparater som er kvalitetstestet og kvalitetssikret.

Apparatene for egenmåling er lette å benytte og krever et fingerstikk for å fremkaffe bloddråpen som skal legges på en teststrimmel og føres inn i apparatet. INR-svaret fremkommer i løpet av ca 1 minutt.

De senere årene er egenmåling av INR blitt populært i en rekke land, og det er kommet vitenskapelig god dokumentasjon på at egenkontroll gir:

- LENGRE TID I RIKTIG INR-NIVÅ enn når kontrollen foretas i vanlig praksis, til dels også enn i spesielle antikoagulasjonsklinikker.
- FÆRRE TILFELLE AV NYE BLODPROPPER enn når kontrollen foretas i vanlig praksis, til dels også enn i spesielle antikoagulasjonsklinikker.
- FÆRRE TILFELLE AV STØRRE BLØDNINGER enn når kontrollen foretas i vanlig praksis, til dels også enn i spesielle antikoagulasjonsklinikker.
- MINDRE UTGIFTER samlet enn ved kontroll i vanlig praksis eller spesielle antikoagulasjonsklinikker (utført i Tyskland og Sveits).
- HØYERE LIVSKVALITET hos pasientene sammenliknet med kontroll i vanlig praksis eller antikoagulasjonsklinikker. Her fremheves friheten til mer fleksibel testing ved utenlandsreiser eller annet fravær fra sitt faste kontrollsenter, samt ansvar for egen sykdomskontroll.

UTGIFTENE ved egenkontroll av INR i Norge i 2004 er ca 6000 for apparatet (eks. mva), kr. 40–60 for teststrimmel (eks. mva).

I Norge har spesielt Ullevål universitetssykehus (hematologisk og hjertemedisinsk poliklinikk) erfaring med egenkontroll. Blant annet er det utviklet opplæringsprogram, men behandlingen har ikke fått særlig utbredelse på grunn av manglende refusjon av kostnader.

UTFORDRINGER i Norge i 2004 er:

- Refusjon av utgifter til apparat for brukerne (som for egenmåling hos diabetikere).
- Opplæring av pasienter til egenmåling av INR («Egenmålings-skole» og i hvilken regi?)
- Videre opplæring til egendosering av warfarin. Pr. 2004 er pasientene i Norge ikke opplært til egendosering, men instruert om å ta kontakt med sin lege dersom INR er utenfor angitt område. I andre land er opplæring til egendosering også satt i system.

**Konklusjon:** Med det store antall norske warfarinbrukere med behov for INR-kontroll synes egenmåling av INR å være et tilbud som gir både kvalitetsmessige og økonomiske fordeler. Introduksjon av egenmåling vil bety avlastning for leger og annet helsepersonell. Refusjon av testapparat og opplæring av pasienter må inngå som en del av et tilbud om egenkontroll.

## PASIENTINFORMASJON OM NYTTE VERSUS RISIKO VED ANTIKOAGULASJONSBEHANDLING

Den kliniske nytte av antikoagulasjonsbehandling er dokumentert ved en rekke tilstander. Antikoagulasjonsbehandling er samtidig en av de medikamentelle behandlingstiltak som er forbundet med størst risiko for alvorlige og fatale bivirkninger. Ved lavintensitetsbehandling (INR 2-3) ligger for de fleste pasientgrupper risikoen, bedømt som årlig insidens av alvorlige blødninger, på 1–2% mot 0,25–1% ved placebo. Ved høyere nivå (INR >3) 2–3-dobles ofte risikoen i forhold til lavintensitetsbehandling. De fleste behandlingsanbefalinger bygger på at reduksjonen i alvorlige tromboemboliske hendelser (lungeemboli, hjerteinfarkt, hjerneinfarkt eller vaskulær død) skal være klart større enn risikoen for alvorlige blødninger. Det finnes imidlertid ingen fasit på hvor stor sikkerhetsmarginen (differanse mellom nytte og risiko) bør være for at antikoagulasjonsbehandling skal benyttes, og den enkelte pasients preferanser må derfor vektlegges.

Å gi adekvat informasjon om denne balansen mellom nytte og risiko er en av de store utfordringer leger står overfor når de skal vurdere å tilby antikoagulasjonsbehandling til en pasient. Dagens kunnskap om informasjonsgivning tyder på at pasienter synes informasjonen er mest forståelig og troverdig hvis den er konkret. God informasjon bidrar også til å bedre compliance. Informasjonen bør inneholde konkrete opplysninger om hvilke tromboemboliske hendelser som truer pasienten. Om mulig bør det også gis kvantitativ informasjon om hvor stor risikoen er, og hvor mye den kan reduseres med antikoagulasjonsbehandling. Det er også ønskelig at det gis konkret informasjon om hvilke blødningskomplikasjoner som kan oppstå, og gjerne med kvantitering av denne risikoen.

Pasienter ønsker i økende grad selv å være med på å bedømme hvor stor risiko for blødninger som det er rimelig å akseptere for å oppnå beskyttelse mot tromboemboliske hendelser. Det er derfor mulig å benytte formelle beslutningsanalyser før det avgjøres om antikoagulasjonsbehandling skal påbegynnes. Slike metoder vil sannsynligvis bli vanligere i framtida. Selv om slike formelle analyser i dag ikke er vanlige i klinisk praksis, er det en fordel om kommunikasjonen av nytte og risiko ved antikoagulasjonsbehandling inneholder følgende punkter:

1. Konkret informasjon om hvilke tromboemboliske hendelser som det er risiko for og kvantitativ informasjon om hvor stor denne risiko er med og uten antikoagulasjonsbehandling (for eksempel oppgitt i antall som rammes av 100 pasienter pr. år).
2. Konkret informasjon om hvilke blødningskomplikasjoner det er risiko for og kvantitativ informasjon om hvor stor denne risikoen er.
3. Klargjøring av pasientens egne preferanser og vurderinger. Disse bør vektlegges når endelig beslutning om eventuell antikoagulasjonsbehandling skal tas.
4. Opplysninger om at nytte og risiko bygger på studier av grupper av pasienter. Derfor må det også gjøres en individuell vurdering av om den aktuelle pasient kan ha større, mindre eller gjennomsnittlig effekt og/eller risiko ved antikoagulasjonsbehandling.
5. Konkret informasjon om den sannsynlige differansen mellom den forebyggende effekt på tromboemboliske hendelser og risiko for komplikasjoner.
6. Informasjon om de generelle råd som foreligger når det gjelder antikoagulasjonsbehandling og at en ved å følge disse råd vil minimalisere risikoen for komplikasjoner (jf. heftet om Råd til pasienter som behandles med Marevan av Brosstad/Hermansen).
7. Repeterende informasjon. Ved langvarig eller livslang antikoagulasjonsbehandling bør innholdet i ovennevnte punkter gjentas minst en gang årlig.

## KOMMUNIKASJON MELLOM 1. OG 2. LINJETJENESTEN VED OPPSTART AV WARFARINBEHANDLING I SYKEHUS

Klare rutiner bør innarbeides for kommunikasjon mellom sykehus og primærhelse-tjenesten når pasienter utskrives etter å ha påbegynt Marevan-behandling i sykehus. Følgende **informasjon** bør foreligge:

**I:** Kortfattet «**Marevan-epikrise**» (ikke håndskrevet), gjerne som et databasert skjema til utfylling.

Pasienten får med seg papirkopi. Marevan-epikrisen bør sendes elektronisk til pasientens fastlege rett etter utfylling. Dersom dette ikke er mulig, sendes den pr. post samme dag som pasienten utskrives. Alle sykehus må få mulighet til å søke etter den gitte fastlistepasient, i et databasert register, slik at fastlegens navn og adresse blir riktig.

Hvis pasienten skal til annen institusjon eller ha kontakt med hjemmesykepleien, bør epikrise også sendes til disse instansene.

### **Innhold:**

1. Indikasjon for antikoagulasjonsbehandlingen.
2. INR-mål.
3. Planlagt varighet av behandlingen.
4. Informasjon fra antikoagulasjonsjournalen (INR-verdier og dosering) under innleggelsen.
5. Tidspunkt for neste INR-kontroll.
6. Faste medikamenter som skal brukes etter utskrivingen.
7. Kontaktperson/sted med telefonnummer for eventuelle spørsmål om Marevan-behandlingen.
8. Opplysninger om pasientinformasjonen, om den er gitt muntlig og/eller skriftlig.
9. Antikoagulasjonskontroll i allmennpraksis. Pasienter som skal bruke Marevan, bør settes opp til vanlige konsultasjoner hos allmennlegen.
10. Internett-adresser med aktuell informasjon.

**II:** Pasienten må få beskjed om å ta med seg den skriftlige informasjonen han/hun har fått, til første kontroll hos egen lege/lege ved annen institusjon. Pasienten bør informeres om at første INR-kontroll utenfor sykehus skal inneholde samtale med behandlende lege i tillegg til blodprøvetaking/ny dosering. Dette er nødvendig for at misforståelser skal unngås.

**III:** Kontrollkort for antikoagulasjonsbehandling må fylles ut ved første kontroll utenfor sykehus hvis pasienten ikke har det med fra sykehuset.

**IV:** Pasientinformasjonsbrosjyre («Råd til pasienter som behandles med Marevan» utarbeidet av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet og produktsjef Andreas Hermansen, Nycomed Pharma). Brosjyren kan bestilles gratis fra Nycomed på telefon 800 80 030. Den skal deles ut av behandlende lege ved den første konsultasjonen hvis pasienten ikke allerede har fått den på sykehuset.

## PASIENTINFORMASJON I ALLMENNPRAKSIS

Alle bør få brosjyren «Råd til pasienter som behandles med Marevan» utarbeidet av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet og produktsjef Andreas Hermansen, Nycomed Pharma.

**Første konsultasjon** etter oppstart med Marevan bør inneholde følgende kontrollspørsmål og informasjon:

1. Kontroll av informasjon pasienten har fått fra sykehuset, både skriftlig og muntlig.
2. Spørsmål fra pasienten vedrørende behandlingen.
3. Spørre konkret om pasienten vet hva som er tegn på at Marevan-behandlingen er «for sterk».
4. Farlige medikamentinteraksjoner (obs ASA og NSAID).
5. Endringer i medikamenteffekt ved infeksjoner, vekttap og antibiotikabruk.
6. Innvirkning på antikoagulasjonsbehandlingen ved endrede mat- og alkoholvaner (reiser).
7. Utfylling av kontrollkort for antikoagulasjonsbehandling. Både indikasjon for behandlingen og mål for INR-nivå føres på kortet.
8. Gjenta at hele døgndosen for Marevan skal tas på en gang, mest mulig likt i forhold til tid og måltid hver dag.
9. Har pasienten skaffet seg dosetteske?
10. Vurdere om egenmåling av INR kan bli aktuelt.

### **Videre konsultasjoner (kontroller):**

Pasienter som er antikoagulert, bør ha time for konsultasjon hos legen ved INR-kontroller.

Det bør innarbeides rutiner slik at pasienten ved ankomst melder seg til hjelpepersonell. En mulighet er å dele ut et *standardisert spørreskjema* til utfylling, og INR-prøven tas før han/hun kommer inn til legen. Når kontrollene gjennomføres på denne måten, vil pasienten straks få anledning til å drøfte eventuelle avvik i INR-

nivået. Fremgangsmåten innbyr også til å bedre pasientmedvirkningen.

Resultatet av analysen og videre dosering bør føres både i pasientens INR-kort, som han/hun bringer med seg, og i journalen. Leger som har datajournalssystem med egen antikoagulasjonsjournal, bør bruke denne. Antikoagulasjonsjournalen gir god oversikt over tidligere verdier, dosering, indikasjon og INR-mål.

Dersom allmennlege ikke har eget apparat til INR-måling, men må sende prøven til et annet laboratorium, anbefales rutiner tilsvarende dem som er beskrevet ovenfor. Videre dosering og tidspunkt for neste kontroll må da sendes pasienten pr. brev etter at resultatet foreligger.

## PASIENTSPØRRESKJEMA FOR PRAKSIS

Nedenfor er fremstilt et pasientspørreskjema som har vært brukt av leger, og som kan være et praktisk hjelpemiddel i forbindelse med INR-kontroll.

Disse spørsmålene bes besvart ved HVER PRØVETAKING, da det har betydning for doseringen av Marevan.

Navn: \_\_\_\_\_ Født: \_\_\_\_\_

1) Har du brukt Marevan NØYAKTIG som angitt i siste dosering:

Ja             Nei

– Hvis Nei – Har du glemt å ta Marevan? \_\_\_\_\_

– Hvilke dager (DATO)? \_\_\_\_\_

– Annen årsak til avvik fra angitt dose? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2) Bruker du daglig medikament som inneholder ACETYLSALISYLSYRE?

Ja             Nei

– Hvis Ja – DISPRIL: \_\_\_\_\_

– GLOBENTYL: \_\_\_\_\_

– ALBYL-E: \_\_\_\_\_

– ANNET: \_\_\_\_\_

3) Har du hatt UNORMAL BLØDNING siden siste kontroll?

Ja       Nei

– Hvis Ja – I URINEN \_\_\_\_\_

– I AVFØRINGEN \_\_\_\_\_

– SORT AVFØRING \_\_\_\_\_

– MYE BLÅ MERKER \_\_\_\_\_

– ANNEN BLØDNING \_\_\_\_\_

4) Har du begynt med NYE MEDISINER siden siste kontroll?

Ja       Nei

– Hvis Ja – HVILKE \_\_\_\_\_

5) Har du vært INNLAGT I SYKEHUS siden siste kontroll?

Ja       Nei

– Hvis Ja – NÅR og HVOR: \_\_\_\_\_

6) Trenger du NY RESEPT på: MAREVAN  ALBYL-E

## KAPITTEL 25

# ANNET INFORMASJONSMATERIELL

*Praktisk gjennomføring av Marevan-behandling*, 4. utgave 2004, v/professor Per Morten Sandset, utgitt av Nycomed (dette heftet er kortere, omfatter færre emner, men er for øvrig samordnet med den foreliggende publikasjonen).

*Arteriell og venøs tromboembolisme, profylakse og behandling*, 2001 av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet.

*Råd til pasienter som behandles med Marevan*, 2003 v/professor Frank Brosstad og produsent Andreas Hermansen, utgitt av Nycomed Pharma.

## LITTERATUR OG REFERANSER

Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-6.

Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GYH. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* 2003; 326: 153-6.

Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam Å, Skovlund E, Lislevand H, Madsen S. Warfarin-behandling og blødninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1835-7.

Felding P et al. H:S rekommandationer, AK-behandling i praksis. H:S sundhedsfagligt råd, København, Danmark.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.

Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 926-33.

Hillarp A, Egberg N, Fagerberg I, Linddahl TL et al. Less variation in laboratory results after the introduction of INR. Differences between hospital laboratories and laboratories within primary health care are levelled out. *Läkartidningen* 2002; 99: 5068-74.

Horsti J. Thesis. Tampere University Press, Tampere 2002.

Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.

Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1492-7.

Johansen PW, Bergan S, Rootwelt H, Kvittingen EA, Rugstad HE. Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2781-3.

Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 631-9.

Kjeldsen J, Lassen JF, Petersen PH et al. Biological variation of international normalized ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. *Clin Chem* 1997; 43: 2175-82.

Melien Ø, Johansen PW, Westergren T, Rugstad HE. Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1862-3.

Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073-5.

Reikvam Å, Madsen S, Landmark K. Antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt – acetylsalisylsyre, warfarin eller begge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1838-40.

Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Edby CS et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. For the prevent investigators. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.

Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.

Shen X, Li H, Rovang K et al. Prevalence of intra-atrial thrombi in atrial fibrillation patients with subtherapeutic international normalized ratios while taking conventional anticoagulation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 660-2.

Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2004; 126: suppl 3.

Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119: suppl 1.

Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3296-8.

Tromboseforum. Interaktiv internetportal om trombose og hemostaseproblemer.  
[www.tromboseforum.no](http://www.tromboseforum.no)

White RH, McKittrick T, Hutchinson R et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med 1995; 122: 40-2.