

SKRIFTSERIE FOR LEGER
Utdanning og kvalitetsutvikling

WARFARINBEHANDLING I PRAKSIS

TRYGGERE ANTIKOAGULASJON

Redaktører: Åsmund Reikvam og Per Morten Sandset
2. utgave



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

Warfarinbehandling i praksis

Tryggere antikoagulasjon

Redaktører

Åsmund Reikvam
Per Morten Sandset

Forord til 2. utgave

Antikoagulasjon er livsnødvendig behandling for mange pasienter. Samtidig er risiko for blødning et problem. Det kan være en krevende oppgave å holde anti-koagulasjonsbehandlingen innen anbefalt INR (International Normalized Ratio)-område. Blødningskomplikasjonene skjer gjennomgående ved høye INR-verdier. Et mindre fokusert, men viktig problem er behandlingssvikt relatert til lav INR. Det har også vært diskutert hvilke INR-nivåer som skal velges ved ulike indikasjoner for warfarinbehandling. Disse forhold, samt behov for oppdatering av informasjonsmaterieill, var bakgrunnen for at det i 2004 ble arrangert et ekspertmøte med 14 deltakende leger, alle med erfaring fra ulike sider ved warfarinbehandling. Formell henvendelse ble gjort til Norsk Selskap for Allmenntmedisin, Norsk Cardiologisk Selskap og Norsk Selskap for Hematologi for å sikre adekvat representasjon fra disse spesialforeningene. Møtet var støttet av Kvalitetssikringsfond I i Den norske legeförening. Farmasøytisk industri var ikke involvert i arrangementet.

Deltakerne utgav i etterkant en publikasjon om warfarinbehandling – lagt opp som en kortfattet praktisk veileder. Heftet ble i 2005 utgitt i skriftserien til Den norske legeförening, og bidragsyterne fremgår i innledningen. Vi satte stor pris på anerkjennelse fra Den norske legeförening som valgte å distribuere heftet til alle norske leger, i form av et bilag til Tidsskrift for Den norske legeförening.

Siden utgivelsen av førsteutgaven er det kommet nye forskningsresultater om warfarin, og det har vært behov for revisjon av publikasjonen. Dette arbeidet er utført av redaktørene i samarbeid med noen av legene som var med på utgivelsen av den første utgaven. Målet er fortsatt at dette skal være en kortfattet, lett tilgjengelig publikasjon til bruk i klinisk praksis.

Professor Frank Brosstad redigerte og ledet arbeidet med å lage en plakat om kirurgi og warfarinbehandling i 2007, revidert i 2010 (utgitt av Nycomed). Brosstad har gitt tillatelse til at teksten fra plakaten vedrørende warfarin inngår i kapittel 12. I tillegg har han revidert kapitlene 10, 11 og 19. Følgende leger har utført til dels omfattende revisjon: overlege Arnljot Tveit kapitlene 9 og 18; allmenntlege Lene G. Dalbak kapitlene 23, 24 og 25; overlege Per Wiik Johansen kapitlene 2, 14 og 20; avdelingsoverlege Steinar Madsen kapittel 13. Vi takker hjerteligst for disse verdifulle bidragene. Noen nye kapitler er kommet til i 2. utgave.

Et overordnet mål for redaktørene har vært å gjøre antikoagulasjonsbehandlingen tryggere. For å nå dette målet har vi siden 2005 i samarbeid med Nycomed (som har vært den eneste produsenten av warfarin i Norge) arrangert årlige warfarinsymposier. Mer enn 1000 norske leger har deltatt i symposiene. Denne møtevirksomheten, i tillegg til distribusjon av warfarinpublikasjonen, har gjort det mulig å nå bredt ut med oppdatert kunnskap om antikoagulasjonsbehandling. Og det er gledelig at etterspørselen etter slik kunnskap viser seg å være så stor.

Nye perorale koagulasjonshemmere (trombinhemmere og faktor Xa-hemmere) er nå i ferd med å bli introdusert, og disse kan bli alternativer til warfarin. Men det er sannsynlig at warfarin vil være et sentralt antitrombotisk medikament også i årene som kommer.

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. Dog er dette en generell veiledning, og lege som har ansvar for antikoagulasjonsbehandling må gjøre en selvstendig vurdering i møte med den enkelte pasient. Veiledningen gjelder voksne pasienter.

Manuskriptet til 2. utgave har vært forelagt Norsk forening for allmennmedisin (tidligere Norsk Selskap for Allmennmedisin), Norsk Cardiologisk Selskap og Norsk Selskap for Hematologi, og de har alle gitt sin tilslutning til utgivelse av den nye utgaven.

Vi håper den reviderte warfarinpublikasjonen vil være nyttig i klinisk praksis og være et bidrag til god og trygg antikoagulasjonsbehandling.

Oslo august 2010

Åsmund Reikvam

Professor dr.med.

Institutt for klinisk medisin/

Farmakologisk institutt

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Per Morten Sandset

Forskningsleder, professor dr.med.

Institutt for klinisk medisin og

Klinikk for spesialisert medisin og

kirurgi/Hematologisk avdeling

Universitetet i Oslo/Oslo universitetssykehus

Følgende leger (institusjonstilknytning/stilling er oppdatert) deltok på minisymposium 11. februar 2004 og bidro faglig til første utgave av Warfarinbehandling i praksis, utgitt i 2005 i Skriftserie for leger:

Arnesen, Harald – professor emeritus	
Brosstad, Frank – professor	Universitetet i Oslo, Institutt for klinisk medisin
Dalbak, Lene G. – allmennlege	Universitetet i Oslo, Institutt for helse og samfunn
Hansen, John-Bjarne – professor	Universitetet i Nord-Norge, Tromsø
Indredavik, Bent – professor	St. Olavs hospital, Trondheim
Johansen, Per Wiik – overlege	Oslo universitetssykehus, Ullevål
Madsen, Steinar – avdelingsoverlege	Statens legemiddelverk, Oslo
Myhre, Eivind – overlege/professor	Sørlandet sykehus HF
Reikvam, Åsmund – professor	Universitetet i Oslo, Institutt for klinisk medisin
Rugstad, Hans Erik – professor emeritus	
Sandset, Per Morten – professor	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Smith, Pål – profesor	Akershus universitetssykehus
Trydal, Torleif – spesiallege	Aalborg sygehus, Danmark
Tveit, Arnljot – overlege	Vestre Viken HF, Sykehuset Asker og Bærum

Innhold

1. Måling av antikoagulasjonseffekt – metoder	7
2. Warfarinmetabolisme	11
3. Spesifikt INR-mål eller INR-område	14
4. Dosering ved oppstart	15
5. Dosering under vedlikeholdsfasen	17
6. Tilfeldig påvist lav INR hos hjertereventilpasienter og andre høyrisikopasienter	19
7. Intensitet av warfarinbehandling ved ulike indikasjoner	20
8. Venøs trombose/lungeembolisme	21
9. Atrieflimmer	23
10. Høy INR – risiko og tiltak mot blødning	27
11. Blødning under pågående warfarinbehandling	29
12. Kirurgi og andre inngrep hos pasienter som får warfarinbehandling	31
13. Warfarin – bivirkninger og interaksjoner	36
14. K-vitamin og antikoagulasjon	42
15. Alkohol/reiser/kostendring og warfarinbehandling	45
16. Akutt koronarsyndrom (hjerterinfarkt og ustabil angina pectoris) oppstått under pågående warfarinbehandling: Behandling i akuttfasen	46
17. Oppfølging etter PCI/stentimplantasjon ved behov for warfarin (f.eks. ved atrieflimmer og innsatt hjertereventil)	48
18. Antitrombotisk behandling ved elektrisk eller medikamentell konvertering av atrieflimmer	50
19. Pasienter med arvetrombofili	52
20. Genotyping ved warfarinbehandling	55
21. Egenmåling av INR.	57
22. Pasientinformasjon om nytte versus risiko ved antikoagulasjonsbehandling	59
23. Samhandling sykehus/primærhelsetjeneste ved oppstart av warfarinbehandling i sykehus.	61
24. Pasientinformasjon i allmennpraksis	63
25. Pasientspørreskjema for praksis	65
26. Annet informasjonsmaterieill	67
27. Litteratur	68

MÅLING AV ANTIKOAGULASJONSEFFEKT – METODER

Generelt

Effekten av vitamin K-antagonister bestemmes ved hjelp av protrombintid (PT) som måler koagulasjonstiden i sekunder etter tilsetning 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). Laboratorietesten 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 in vitro 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. Dette er en enkel forklaring av INR-begrepet som pasienten lett kan forstå.

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 oppnådd. Full behandlingseffekt nås først etter minimum 4–5 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 $INR \leq 1,2$ det 4.-5. døgnet.

Monitorering

Ved *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 ($\pm 2 s$) 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 området. 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. 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) som inneholder bovint fibrinogen og faktor V. Owren-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 ikke bare 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, i vesentlig grad er basert på Quick-metodikk.

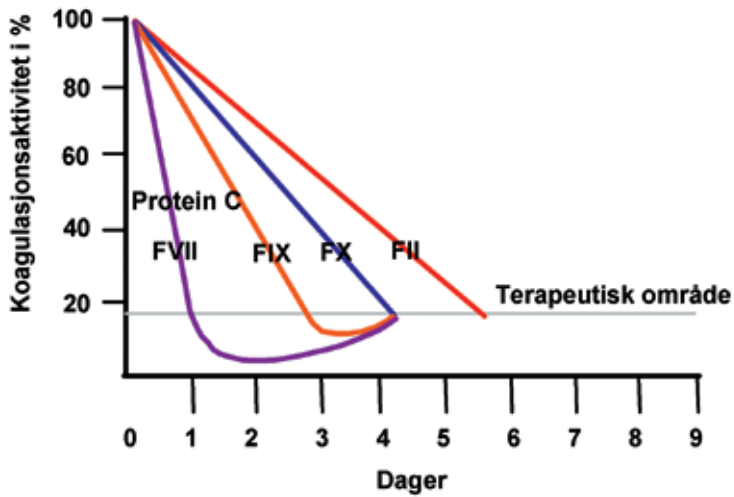
Sykehusmetoder som brukes i Norge er ufølsomme for heparinbehandling hos pasienten. Dette gjelder ikke alle småinstrumenter. Det kan også være andre faktorer hos pasienten som kan gi uventede avvik (for eksempel høy konsentrasjon av fosfolipidantistoff i blodet). Forhøyet INR kan også være forårsaket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

I Norge kalibrerer de aller fleste sykehuslaboratorier sine INR-målinger etter egen standard (såkalt Equalis-standard – etablert av organisasjonen «Extern kvalitetssikring inom laboratoriemedicin i Sverige»). Dette nivået 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.

Instrumenter til pasientnær analysering

Flere «småinstrumenter» egner seg til måling ved legekontor 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 laboratoriestyr for primærhelsetjenesten) instrumentutprøvinger.

De fleste pasientene som får 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.



Figur 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.

Litteratur

Hillarp A, Egberg N, Fagerberg I et al. Mer samstemmige laboratorieresultat efter övergången till INR. Skillnaderna mellan sjukhus- och primärvårdslaboratorier utjämnade. *Läkartidningen* 2002; 99: 5068–74.

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.

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

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.

NOKLUS. www.noklus.no

EQUALIS. www.equalis.se

SKUP. www.skup.no

WARFARINMETABOLISME

Metabolisme generelt

Warfarin er en racemisk blanding (1:1) av de R- og S-enantiomere formene («speilbilde-former») 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. 2 ganger høyere enn for S-formen. Det er anslått at S-warfarin står for 60–70% av den antikoagulerende 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 av S-enantiomeren. Hovedmetabolitten er *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. Også CYP1A1 og CYP2C19 er vist å kunne bidra, men i svært beskjeden grad. 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 warfarinenantiomere, undergår videre metabolisme via UDP-glukuronosyltransferaser og sulfo-transferaser.

Ved lav aktivitet av CYP2C9-enzymet, som kan forekomme ved medikamentelle interaksjoner eller arvelige mutasjoner/polymorfismer i CYP2C9-genet, vil omsetningen av S-warfarin være lavere, og dosebehovet tilsvarende redusert. I mange kliniske situasjoner kan dette medføre økt risiko for blødning hvis dette ikke erkjennes og doseringen forblir uendret.

Individuell variasjon

Den store interindividuelle variasjonen i dosebehovet for warfarin er i stor grad genetisk bestemt, og det er vist at DNA-variasjon i genene for CYP2C9 (metabolsk omdannelse av S-warfarin) og VKORC1 (vitamin K₁ epoksid reduktase = målenzymet for warfarin) kan forklare opp til 30–50% av variabiliteten i warfarindoseringen. Det er beskrevet arvelige mutasjoner eller polymorfismer (allele varianter) i arveanleggene som koder for ulike CYP-enzymmer og VKORC1 (se kapittel 19 for mer utfyllende informasjon).

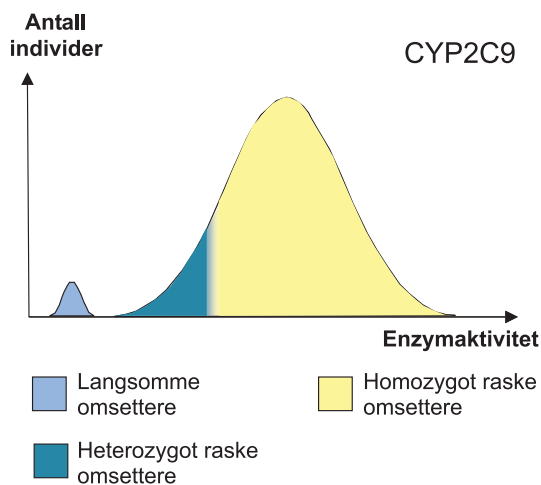
I CYP2C9-genet finnes det to viktige mutasjoner. Homozygot CYP2C9*2-polymorfisme gir ~12 % av normal enzymaktivitet, mens homozygot CYP2C9*3-polymorfisme gir < 5 % av normal enzymaktivitet. Om lag en tredjedel av befolkningen er bærere av ett variantallel med mutasjon (enten *2 eller *3), og ca. 3 %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

I VKORC1-genet er det av dekket mutasjoner som predikerer både lavere (VKORC1*2) og lett forhøyet (VKORC1*3, *4) dosebehov. VKORC1*2-varianten medfører noe redusert mengde VKORC-enzym, mens VKORC1*3, *4-variantene gir en lett økning i enzymmengden og dette kan forklare de observerte effektene på warfarindosen.

CYP- og VKORC1-genotyping, om mulig i forkant av start av behandling med warfarin, kan muligens medvirke til optimal dosering og derved forhindre livstruende blødninger eller tromboser (se kapittel 20).

«Warfarinresistens»

Såkalt «warfarinresistens» innebærer at pasientene trenger høyere dose enn normalt. Ekte warfarinresistens er sjeldent (< 0,1%) og defineres som et dosebehov av warfarin på mer enn 70 mg per uke for å opprettholde INR-verdien i terapeutisk område. Det kan være ulike årsaker til dette. Oppmerksomheten må blant annet rettes mot manglende pasientmedvirkning («compliance») og forekomst av legemiddelinteraksjoner, spesielt der det foreligger enzyminduksjon av CYP-enzymmer (se kapittel 13 for utfyllende informasjon). Genetiske faktorer er også antatt å spille en rolle i det 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.



Figur 2. Frekvensfordeling for CYP 2C 9 som er den viktigste omsetningsvei for warfarin (bearbejdet etter Spigset, Tidsskr Nor Lægefören 2001; 121: 3296-8)

Litteratur

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353: 717-9.

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008; 358: 999-1008.

Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 565-94.

Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. Genet Med 2008; 10: 139-50.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004; 427: 537-41.

SPESIFIKT INR-MÅL ELLER INR-OMRÅDE

Klinisk erfaring visert 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 og 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 effektivt (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 over.

- **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:

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

- 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 dager - 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 – inntil hver 6. uke – ved stabil INR). Ekstra INR-måling ved oppstart av nye medikamenter og interkurrent sykdom.
 - Ved dosejustering hyppigere kontroll
- Ved sykehusinnleggelse
 - INR måles ved innleggelse og deretter om 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 2 uker

INR innen anbefalt 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 HJERTEVENTIL-PASIENTER 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 anti-koagulerende virkningen raskt. Sannsynligvis kan risikoen for tromboembolisk komplikasjon reduseres ved kortvarig å gi tillegg av fraksjonert (= lavmolekylært) 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 lavmolekylært 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

Normal intensitet INR 2,5 (2,0–3,0)	Høy intensitet INR 3,0 (2,5–3,5)
Venøs trombose (dyp venetrombose og lungeembolisme)	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 – Mitral stenose – 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 (acetylsalisylsyre 75 mg), men med INR-mål 2,5 (2,0 – 3,0)

VENØS TROMBOSE/LUNGEEMBOLISME

Pasienter i akutfase av venøs trombose (VT) – enten dyp venetrombose og/eller lungeembolisme – skal ha heparin, ufraksjonert eller fraksjonert (= lavmolekylært heparin) initialt. Årsaken er at disse har en pågående akutt trombose, og warfarinbehandling vil nå terapeutisk effekt etter tidligst 4–5 dager. Det anbefales å starte behandling med warfarin samme dag eller dagen etter oppstart av heparin. Heparinbehandlingen kan seponeres når man har oppnådd stabilt INR-nivå $\geq 2,0$ (optimalt to målinger på forskjellige dager), men tidligst etter 4–5 dager. Anbefalt INR-mål er 2,5 (2,0–3,0)

Ved første gangs VT (distal eller proksimal dyp venetrombose eller lungeembolisme) som har *en klar utløsende årsak*, for eksempel kirurgi eller traume, anbefales behandling i 3 måneder. Lengre behandling er aktuelt dersom pasienten fortsatt har subjektive symptomer og objektive plager etter trombosen, og om det fortsatt er en akutfase-reaksjon.

Ved residiv med klar utløsende årsak gjelder samme retningslinjer. Det er viktig at pasienter med tidligere trombose får adekvat tromboseprofylakse for å forebygge residiv.

Ved første gangs distal DVT (= leggvenetrombose) anbefales også behandling i 3 måneder.

Ved første gangs proksimal DVT eller lungeembolisme der det *ikke foreligger sikker utløsende årsak* (= idiopatisk trombose) anbefales behandling i minst 3–6 måneder. Ved særlig alvorlig trombose og ved residualsymptomer bør behandlingen forlenges, for eksempel til 12 måneder. Langtidsbehandling kan også være aktuelt. Forhøyet D-dimer en måned etter avsluttet warfarinbehandling predikerer betydelig økt risiko for residiv, og hos slike pasienter bør en vurdere langtidsbehandling.

Ved residiv av idiopatisk VT skal det normalt gis langtidsbehandling med warfarin. Det samme gjelder for residiv hos enkelte pasienter med alvorlig trombofili, spesielt antitrombindefekt og homozygot faktor V Leiden-mutasjon – se omtale av trombofili (kapittel 19).

Litteratur

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 454S-545S.

ATRIEFLIMMER

Antitrombotisk behandling ved atrieflimmer

Warfarinbehandling reduserer risikoen for hjerneslag med om lag 67 % (1).

Warfarinbehandling påvirker også alvorlighetsgrad slik at hjerneslag oppstått under warfarinbehandling generelt er mindre alvorlige enn slag hos atrieflimmerpasienter som ikke får antitrombotisk behandling eller som bruker acetylsalisylsyre (ASA).

ASA gir en reduksjon i risikoen for hjerneslag på omkring 21 % (1). Det er usikkert om dette skyldes lavere embolirisiko eller bare er en effekt på aterosklerotiske slag, slik man ser i andre pasientgrupper. Nytt i reviderte internasjonale retningslinjer er at man anbefaler acetylsalisylsyre i doser på ned til 75 mg daglig (2).

Det foreligger flere internasjonale anbefalinger («guidelines») når det gjelder antitrombotisk behandling ved atrieflimmer. Både *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation* og *2008 ACCP guidelines (Antithrombotic therapy in atrial fibrillation)* fremhever at valg av antitrombotisk behandling skal baseres på tilstedeværelse av risikofaktorer hos den enkelte atrieflimmerpasienten (3).

Den såkalte CHADS2-skåren ble utviklet som hjelp i risikostratifiseringen av atrieflimmerpasienter (4) og er senere validert. CHADS2-skåren er basert på enkle kliniske variabler og gjør at man i de fleste tilfeller kan gi pasienten et godt begrunnet råd om antitrombotisk behandling uten at det krever spesialiserte hjerteundersøkelser.

CHADS2 står for følgende: *Congestive heart failure* (hjertesvikt, enten ved klinisk erkjent stuvningssvikt eller ekkokardiografisk påvist redusert venstre ventrikel-funksjon), *Hypertension* (hypertensjon, ikke entydig definert, men oppfattes av de fleste som enten medikamentelt behandlet hypertensjon eller indikasjon for å behandle – det vil si gjentatte målinger over 140/90 mm Hg), *Age* (alder over 75 år), *Diabetes* og *Stroke* (tidligere tromboembolisk hjerneslag eller TIA). De fire første tilleggstrisikofaktorene gir 1 poeng hver, mens tidligere tromboembolisk hjerneslag eller TIA gir 2 poeng (tabell 1). Beregnet omtrentlig risiko for hjerneslag uten antitrombotisk behandling ut fra CHADS2-skår er presentert i tabell 2.

Generelle retningslinjer

- Ved CHADS2-skår ≥ 2 anbefales warfarin med INR-mål 2,5 (2,0–3,0)
- Ved CHADS2-skår =1 anbefales warfarin med INR-mål 2,5 (2,0–3,0) eller ASA 75 mg daglig
- Ved CHADS2-skår =0 anbefales ASA 75 mg daglig
- Anbefalingene gjelder uavhengig av om arytmien er anfallsvis eller vedvarende
- De samme anbefalinger gjelder for atrieflutter

En videreutvikling av CHADS2-skår er foreslått, der det gis 1 poeng for henholdsvis alder mellom 65 og 75 år, karsykdom (for eksempel koronarsykdom) og kvinne, og 2 poeng for alder over 75 år. Denne skåren kalles CHA(2)DS(2)VASc, og kan differensiere noe bedre ved lav og moderat risiko for hjerneslag, men er mer komplisert i bruk (5).

Per 2010 er nye perorale antikoagulantia enten utprøvet (dabigatran etixilate, Pradaxa®) eller under utprøving (rivaroxaban, Xarelto® og flere andre). Selv om dabigatran gitt som hjerneslagprofylakse ved atrieflimmer viste seg å være minst like effektiv og trygg som warfarin (6), vil warfarin trolig fortsatt ha en viktig rolle i behandlingen av atrieflimmer også i de nærmeste årene.

Tabell 1 – CHADS2-skår*

Tilleggsrisikofaktor	Poeng
Hjertesvikt	1
Hypertensjon	1
Alder > 75 år	1
Diabetes	1
Tidligere hjerneslag eller TIA	2

* Pasienter med atrieflimmer tildeles poeng for de angitte tilleggsrisikofaktorer, og summen av poeng utgjør CHADS2-skår. TIA=Transitorisk iskemisk attack

Tabell 2 – Årlig risiko for hjerneslag i forhold til CHADS2-skår*

CHADS2-skår	Årlig risiko (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

* Beregnet årlig risiko for hjerneslag i forhold til CHADS2-skår (basert på tall fra Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. (4).

Litteratur

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 546–92.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.

5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.

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 per 100 pasientår eller blødning innen 48 timer) angitt i tabellen under. Ved høy INR er det viktig å estimere hvor lenge og hvorfor pasienten har hatt høy INR (når var siste kontroll, hva er årsaken til høy INR, osv.).

Korreksjon av høye INR-verdier uten blødning

Det foreligger ingen randomiserte forsøk hva angår sammenlignende evaluering av kliniske endepunkter. Valg av regime må derfor bygge på klinisk skjønn i den aktuelle situasjon. Følgende råd er i overensstemmelse med retningslinjer fra «Eighth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy» (se litteratur side 28).

Tre regimer er aktuelle for å senke INR

1. Seponere warfarin
2. Gi vitamin K₁ (Konaktion Novum injectabile®) kan gis også peroralt noe som bør foretrekkes i de fleste tilfeller, 1 dråpe = 1 mg)
3. Infundere plasma (Octaplas®) eller protrombinkompleks (Octaplex® eller Prothromplex®)

INR	Blødning/100 pasienter/år	Risiko for blødning i de nærmeste 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

Hvis pasienten ikke har blødning og INR < 5

Senk warfarindosen eller seponer én enkelt dose, monitorer INR hyppig og gjenoppta behandlingen med lavere warfarindose når INR er i terapeutisk område. Hvis INR er ubetydelig forhøyet, gjøres ingen korreksjoner (se også kapittel 5).

Hvis pasienten ikke har blødning og INR er i området 5,0–9,0

Seponer 2 dagsdoser, monitorer INR hyppig og gjenoppta warfarinbehandlingen med lavere dose. Seponering av warfarin senker INR til 2–3 i løpet av 4–5 dager (se også kapittel 5).

Alternativt seponeres 1 dagsdose, og man gir peroralt 1(–3) mg vitamin K₁. Hvis INR ikke er i terapeutisk område innen 24 timer, gis ytterligere 1-(2) mg vitamin K₁. Gjenoppta warfarinbehandlingen med lavere doser når INR er i terapeutisk område.

Hvis pasienten ikke har blødning og INR > 9,0

Seponer warfarin, gi peroralt vitamin K₁ (1-3 mg). Monitorer INR hyppig. INR må forventes å reduseres betydelig i løpet av de neste 24–48 timer. Gjenoppta warfarinbehandling med lavere doser når INR er i terapeutisk område.

Litteratur

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6): 257S-298S.

BLØDNING UNDER PÅGÅENDE WARFARINBEHANDLING

Alle pasienter behandlet med warfarin har økt risiko for blødning. De vanligste blødningene er neseblødning, tannkjøttblødning ved tannpuss, hematuri og post-traumatiske 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 warfarinbehandlingen i 2 dager. Gi 1–2 mg vitamin K₁. Vurdér plasma (Octaplas) eller protrombinkompleks-konsentrat (Octaplex® eller Prothromplex®) ved INR>4,5 (se tabell side 30)

Blødning under tannbehandling

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

Hjerneblødning og annen alvorlig blødning *uansett INR-nivå:*

- Seponer warfarin
- Gi 5–10 mg vitamin K₁ langsomt i.v. (>20 min). Gjentas hver 12. time hvis INR ikke normaliseres
- Suppler med protrombinkompleks-konsentrat (Octaplex®) eller rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven®) avhengig av det kliniske bildet. Dosering som angitt i tabell.

Protrombinkompleks-konsentrat ved alvorlig blødning. INR-mål <1,5			
Kg kroppsvekt	INR < 2	INR 2–3	INR > 3
40–60	500 IE	1000 IE	1500 IE
60–90	1000 IE	1500 IE	2000 IE
>90	1500 IE	2000 IE	2500 IE

Novoseven gis som 90 µg/kg med 2 timers intervaller til klinisk bedring oppnås

Litteratur

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6): 257S-298S.

KIRURGI OG ANDRE INNGREP HOS PASIENTER SOM FÅR WARFARINBEHANDLING

Anbefalingene nedenfor er basert på teksten i plakaten "Marevan og blodplatehemmere i kirurgi", utg. 2, 2010, redigert av professor Frank Brosstad.

Warfarin og kirurgi	
Elektive inngrep	Kommentar
Mindre kirurgiske inngrep med forventet god hemostase (katarakt, endoskopi uten biopsi, hudbiopsi, hernie, leddpunksjon, i.m. injeksjon)	Slike inngrep kan utføres ved INR=1,8-2,5 i fravær av klinisk blødning/blødningstendens
Tannekstraksjon	Orale inngrep av denne og tilsvarende type kan utføres ved INR ≤ 3,0. Lokalbehandling med uforynnet injeksjonsløsning av Cyklokapron som munnskylling x 4 i 2-3 dager etter inngrepet og Cyklokapron-fuktet bite-tampong ved tanntrekning gir god hemostase
Kirurgiske inngrep på pasient med lav/moderat tromboiserisiko: Atrieflimmer, TIA eller slag, systemisk embolisme, «bileaffet» aortaklaff, venøs trombose	Kirurg, pasient og fastlege må i samarbeid sørge for at INR kontrolleres 3 dager før planlagt operasjon slik at nødvendige dosejusteringer kan gjennomføres som beskrevet nedenfor. Slike inngrep kan utføres ved INR = 1,8-2,2 målt operasjonsdagen. Seponeringstidspunkt for warfarin avhenger av preoperativ INR-nivå: Seponering 1-2 døgn ved INR = 2,5-3,0 og 2-3 døgn ved INR = 3,0-3,5.

Elektive inngrep	Kommentar
	<p>2. Hvis INR < 1,8 dagen før kirurgi eller operasjonsdagen gis Fragmin 5000 IE eller Klexane 40 mg s.c. 6 timer etter operasjonen og senere hver 24. time til INR er i terapiområdet. Warfarin gis p.o. eller i.v. i dobbelt vedlikeholdsdose operasjonskvelden, deretter i vanlig dose til INR er i terapiområdet.</p>
<p>Kirurgiske inngrep på pasient med høy tromboserisiko: Mekanisk mitralklaff, nylig (< 6 md.) eller pågående arteriell eller venøs trombose</p>	<p>Kirurg, pasient og fastlege må i samarbeid sørge for at INR kontrolleres 3 dager før planlagt operasjon slik at nødvendige dosejusteringer kan gjennomføres som beskrevet nedenfor. Slike inngrep kan utføres ved INR=1,8-2,2 målt operasjonsdagen. Seponeringstidspunkt for warfarin er avhengig av pasientens preoperative INR-nivå: INR = 2,5-3,0 = 1-2 døgns seponering, INR = 3,0-3,5 = 2-3 døgns seponering.</p> <p>1. Hvis INR = 1,8-2,2 operasjonsdagen gjennomføres operasjonen. Fragmin 5000 IE eller Klexane 40 mg gis s.c. 6 timer etter operasjonen og deretter hver 24. time til INR er i terapiområdet. Warfarin gis p.o. eller i.v. i dobbelt vedlikeholdsdose operasjonskvelden, deretter i vanlig dose til INR er i terapiområdet.</p> <p>2. Hvis INR <1,8 operasjonsdagen gis Fragmin 2500 IE eller Klexane 20 mg s.c. umiddelbart før operasjonen og samme dose 6 timer etter avsluttet operasjon samt warfarin i dobbelt vedlikeholdsdose operasjonskvelden. Fragmin 5000 IE eller Klexane 40 mg settes s.c hver 24. time til INR er i terapiområdet. Samme prosedyre følges også ved spinal- eller dyp plexusanestesi hvis disse har åpenbare fordeler.</p> <p>3. Hvis 1,5 < INR < 1,8 dagen før operasjon gis Fragmin 5000 IE eller Klexane 40 mg kvelden før, deretter 6 timer etter operasjonen og senere hver 24. time til INR er i terapiområdet. Warfarin gis p.o. eller i.v. i dobbelt vedlikeholdsdose operasjonskvelden, deretter i vanlig dose til INR er i terapiområdet.</p>

Elektive inngrep	Kommentar
	<p>4. Hvis $\text{INR} \leq 1,5$ om morgenen dagen før operasjonen gis vedlikeholdsdose av warfarin og Fragmin 100 IE/kg x1 eller Klexane 1 mg/kg x 1 (75% av dosen ved Kreatinin > 200, personer >70 år, plattetall <100 x 10⁹/L, leversvikt med albumin < 30 g/L). Denne preoperative Fragmin/ Klexane-dose bør ikke gis senere enn 24 timer før kirurgi. Fragmin 5000 IE eller Klexane 40 mg settes 6 timer etter operasjonen og deretter hver 24. time til INR er i terapiområdet. Warfarin gis p.o. eller i.v. i dobbel vedlikeholdsdose operasjonskvelden.</p>
<p>Akutt kirurgi</p> <p>Nevrokirurgi</p> <p>Anestesi</p>	<p>Kommentar</p> <p>Ved $\text{INR} > 2,5$ gis protrombinkompleks konsentrat 30-50 enheter/kg. Octaplas 2 enheter kan brukes, men krever tid for opptining og infusjon. INR-måling er informativ først 24 timer etter infusjon. Irrigasjon av sårhule med uførtynnet Cyklokapron før lukning reduserer blødning.</p> <p>Kommentar</p> <p>Risiko for blødningskomplikasjoner må vurderes i forhold til aktuell tromboserisiko.</p> <p>Kommentar</p> <p>Spinal-, epidural-, og dyp plexus/nerveblokkade anestesi bør generelt ikke anvendes hos følgende kategorier av pasienter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • når det er mindre enn 24 timer siden siste terapeutiske dose med Fragmin eller Klexane • når det er mindre enn 10 timer siden siste profylaktiske dose med Fragmin eller Klexane • når det er mindre enn 36 timer etter siste profylaksedose med Arixtra • som har $\text{INR} > 1,8$ (se Breivik et al. Acta Anaesth Scand 2010; 54: 16-41)

Elektive inngrep	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> • når Plavix eller Efient er seponert for mindre enn 5 døgn siden • når pasienten får acetylsalisylsyre og tillegg av en annen platehemmer som NSAID eller dekstran <p>Acetylsalisylsyre og Persantin evt. brukt i kombinasjon behøver ikke være seponert før slik blokadeanestesi.</p> <p>Når generell anestesi vurderes særdeles risikabel eller når spinalanestesi (for eksempel collumfraktur) eller plexusanestesi har åpenbare fordeler, kan spinal- eller plexusanestesi vurderes hos pasienter som har INR <2,2 eller når det er mindre enn 10 timer siden siste profylaksedose med Fragmin eller Klexane.</p> <p>Diagnostikk og behandling med henblikk på nevroaksialt hematom skal være tilgjengelig</p>

Forfattet av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet, i samarbeid med: Abildgaard Ulrich (A), Arnesen Harald (U), Bendz Bjørn (R), Breivik Harald (R), Brinch Lorentz (R), Eritsland Jan (U), Geiran Odd (R), Hafsahl Geir (RR), Hansen John-Bjarne (UNN), Holme Pål André (R), Lindegaard Karl-Fredrik (R), Ly Bernt (A), Myhre Eivind S.P. (SS), Reikerås Olav (RR), Reikvam Åsmund (IFT), Risberg Knut (IP), Sagen Terje (P), Sandset Per Morten (U), Sellevold Olav FM (ST.O), Smith Jørgen (P), Smith Pål (AHUS), Støen Randi (U), Svennevig Jan Ludvig (RR), Tjønnfjord Geir (R), Tveit Arnljot (VV), Øvrum Eivind (R).

A = Oslo Universitetsykehus Aker, AHUS = Akershus Universitetsykehus, IFT = Institutt for farmakoterapi UIO, IP= indremedisinsk privatpraksis, P= allmennmedisinsk praksis, R= Oslo Universitetsykehus Rikshospitalet, SS= Sørlandet Sykehus Kristiansand, ST.O = ST.Olavs Hospital, U= Oslo Universitetsykehus Ullevål, UNN= Universitetssykehuset Nord-Norge, VV= Vestre Viken HF

Litteratur

1. Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008; 133 (suppl 6).
2. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anti-coagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163: 901–8.

3. van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U et al. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 2005; 112 (9 suppl): 1276–80.
4. Gratz I, Koehler J, Olsen D et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1417-22.
5. Levy JH. Massive transfusion coagulopathy. *Semin Hematol* 2006; 43 (suppl 1): S59-63.
6. Breivik H, Bang U, Jalonen J et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 16-41. E-publisert 19.10.2009.
Artikkelen gir råd om pasienter som bruker Marevan og/eller platehemmere og som trenger operasjon og/eller regional anestesi. Disse råd er basert på mange eksperters erfaringer og er ikke «evidence based». De kan, med adekvat begrunnelse, fravikes i spesielle tilfeller, særlig ved operasjoner på vitale indikasjoner.

WARFARIN – BIVIRKNINGER OG INTERAKSJONER

Bivirkninger

Bivirkninger og uheldige hendelser i forbindelse med warfarinbehandling kan deles i to grupper: De som skyldes den farmakologiske virkningen av warfarin (bivirkning type A) og de som skyldes andre (og ofte uforklarlige) reaksjoner på virkestoffet warfarin (bivirkning type B).

Bivirkninger som er knyttet til farmakologisk effekt

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 1–3 % pr. år. Risikoen øker med økende INR og ved lav tid i terapeutisk område. Blødninger motvirkes ved god kontroll av INR og nøye oppfølging av pasienten med henblikk på faktorer som øker risikoen for blødninger (høyt blodtrykk, magesår, alkoholbruk). Akutt sykdom (lungebetennelse, influensa) kan føre til at INR kommer ut av terapiområdet.

Tromboembolisk hendelse (terapisvikt)

Terapisvikt forekommer ved alle INR-områder, men risikoen er størst ved lav INR. Spesielt er risikoen stor ved $INR < 1,8$ –(2,0). Ved terapisvikt må en vurdere årsaken og eventuelt justere behandlingen. Statens legemiddelverk får sjelden meldinger om terapisvikt. Nærmere vurdering av årsaker til terapisvikt ut fra bivirkningsmeldinger er derfor vanskelig.

Andre bivirkninger

Gastrointestinale symptomer

Diaré kan forekomme hos enkelte pasienter. Årsaken er for det meste ukjent og skyldes neppe laktoseintoleranse. Warfarintabletter inneholder 50 mg laktose og selv hos pasienter som tar flere tabletter, vil den samlede laktosedosen vanligvis ikke føre til problemer. Pasienter med galaktoseintoleranse og en sjelden arvelig laktase-mangel (Lapp laktase-mangel) bør imidlertid unngå warfarintabletter.

Hud

En sjelden bivirkning er vaskulitt, eventuelt ledsaget av hudnekrose. Årsaken er oftest arvelig protein C-mangel. Det er viktig å være oppmerksom på mulighetene for denne bivirkningen hos pasienter som får sårdannelse og røde flekker i huden mens de bruker warfarin.

Noen pasienter kan få et eksemplignende utslett av warfarinbehandling. Marevan-tabletter er tilsatt fargestoffet indigotin (E 132) som i meget sjeldne tilfeller kan gi allergiske reaksjoner. Ufargede warfarintabletter kan leveres (søknad om registreringsfritak).

Hårfall

I sjeldne tilfeller kan det forkomme et betydelig hårfall. Denne bivirkningen vil bare gå over dersom warfarinbehandling stanses. Hvis pasienten må bruke warfarin og andre alternativer ikke er aktuelle, 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.

Bivirkningsmeldinger

Alle alvorlige eller dødelige bivirkninger i samband med warfarinbehandling bør meldes til RELIS (www.relis.no). Særlig viktig er det å melde bivirkninger som kan skyldes nye interaksjoner.

Interaksjoner

Warfarin har en rekke klinisk viktige interaksjoner. Det er av stor betydning at legen tenker på interaksjoner hos pasienter som bruker warfarin eller skal få warfarin.

Analyse av norske bivirkningsmeldinger viser at alvorlige og fatale blødninger i noen tilfeller skyldes uheldige legemiddelinteraksjoner. Det oppdages stadig nye interaksjoner med warfarin, blant annet med naturmidler og kosttilskudd. Leger som mistenker nye interaksjoner bør melde dette til RELIS.

Vanlige problemstillinger:

1. Pasienten bruker allerede warfarin og skal få et nytt legemiddel - hvordan vil dette påvirke INR og/eller blødningsfaren?
2. Pasienten bruker allerede ett eller flere legemidler og skal få warfarin – vil dette ha betydning for dosering eller gi økt blødningsfare?
3. Pasienten skal slutte med et legemiddel han bruker sammen med warfarin – vil dette påvirke INR?
4. Reseptfrie legemidler og naturmidler kan påvirke INR eller blødningsfare – spør om pasienten bruker slike midler.

Når legen skriver ut et nytt legemiddel til en pasient som bruker warfarin og ikke er godt kjent med eventuelle interaksjoner, bør han lese preparatomtalen eller bruke en interaksjonsdatabase.

Ved endring av legemidler til en pasient bør en utføre en ekstra INR-kontroll (etter 4–8 dager) for å se at behandlingen ikke påvirker warfarineffekten. Dette gjelder også ved bruk av naturlegemidler.

Råd til pasienter

Leger bør informere pasientene som bruker warfarin om at de ikke skal begynne med reseptfrie legemidler eller naturmidler, kosttilskudd og naturlegemidler uten å spørre lege eller apotek først.

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 bruker warfarin, får det angitte legemiddel i tillegg. Tabellen omfatter et utvalg av legemidler som kan gi interaksjoner med warfarin. Det finnes flere nettbaserte interaksjonsdatabaser som kan konsulteres.

Norske nettsted med informasjon om interaksjoner:

Interaksjonsdatabasen DRUID. www.interaksjoner.no

Felleskatalogen. www.felleskatalogen.no

Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no

Legemiddel	Mekanisme	Kommentar
Acetylsalisylsyre	Hemmer blodplatefunksjonen	Kombinasjonen gir økt blødningssrisiko. Kombinasjonsbehandling krever nøye kontroll av INR og vurdering av nytte-risiko-forholdet
Antibiotika (bredspektrede)	Hemmer produksjon av K-vitamin i tarmen	Kan gi økt INR. Kontroll av INR etter lengre (>1 uke) antibiotikakurer kan vurderes
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
Azitromycin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Kontroll av INR etter behandling kan vurderes
Barbiturater (fenemal)	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Dosejustering kan være nødvendig
Ciprofloksacin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Mange tilfeller av økt INR er rapportert
NSAID (selektive og uselektive COX-hemmere)	Kan skade tarmslimhinnen og gi økt risiko for blødninger. Kan påvirke blodplatefunksjonen slik at blødninger får et mer alvorlig forløp. Noen NSAIDs kan også hemme metabolismen av warfarin	Kombinasjonen bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte/risikoforholdet samt nøye oppfølging av pasienten
Dikloksacillin og kloksacillin	Ukjent mekanisme	Redusert INR. Sjelden av klinisk betydning ved korte antibiotikakurer
Disopyramid	Ukjent	Nedsatt INR
Erytromycin	Hemmer metabolismen av warfarin via CYP 3A4	Økt INR. Kontroll av INR bør vurderes etter behandling med erytromycin

Legemiddel	Mekanisme	Kommentar
Fenytoin	Hemmer 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
Glukokortikosteroider	Gir økt risiko for ulcussykdom	Kombinasjonen av høye doser glukokortikosteroider og warfarin bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte-risiko-forholdet
Heparin og lavmolekylære hepariner	Forsterker den antitrombotiske virkningen av warfarin	Økt blødningsrisiko. Nøye oppfølging av pasienten er viktig
Johannesurt (naturligemiddel)	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Johannesurt-preparater har varierende virkning på metabolismen av warfarin og kombinasjonen bør unngås
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 tas med et par timers mellomrom
Klaritromycin	Kan hemme metabolismen av warfarin	Kan gi økt INR
Metronidazol	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Sjelden av klinisk betydning
Orlistat	Orlistat kan redusere opptaket av K-vitamin	Økt INR

Legemiddel	Mekanisme	Kommentar
Paracetamol	Usikkert	Kortvarig behandling med høye doser (4 g daglig i 3–4 dager) eller langvarig bruk av paracetamol i doser >1,5 g/døgn eller >9 g/uke kan gi økt antikoagulasjonseffekt
Paroksetin	Usikkert	Kombinasjonen gir økt blødningstendens og bør benyttes med forsiktighet
P-piller	Økt konsentrasjon av koagulasjonsfaktorer	Nedsatt effekt av warfarin, lavere INR
Prasugrel	Forsterker den antitrombotiske effekten av warfarin	Kombinasjonen gir økt blødningsrisiko og skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte-risiko-forholdet
Rifampicin	Induserer metabolismen av warfarin	Redusert INR. Kan gi en betydelig effekt med behov for store doser warfarin
Rivaroksaban	Forsterker den antitrombotiske effekten av warfarin	Kombinasjonen gir økt blødningsrisiko og skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte-risiko-forholdet
Sertralin	Hemmer metabolismen av warfarin	Økt INR. Dosejustering kan være nødvendig
Statiner	Kan påvirke metabolismen av warfarin	Økt INR kan ses ved behandling med statiner. Lovastatin og simvastatin gir størst påvirkning. Kontroll av INR kan være nødvendig
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. Øket blødningsrisiko på grunn av påvirkning av blodplatefunksjonen. Kombinasjonen bør bare brukes etter nøye vurdering av nytte-risiko-forholdet
Tramadol	Usikkert	Kan gi økt INR
Trimetoprim-sulfametoksazol	Hemmer metabolismen av warfarin	Kan gi økt INR

K-VITAMIN OG ANTIKOAGULASJON

K-vitamin virker ved å delta som kofaktor i forbindelse med karboksyleringen av proteiner og er vist å være 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 gammakarboksylering av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X som er nødvendig for å gjøre 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 enkelttilfeller. 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 forbigående høyt inntak av vitamin K, for eksempel i form av brokkoli, eller knyttet til sesongvariasjon i inntaket av grønne grønnsaker. Det foreligger også rapporter om lav tilførsel av vitamin K i kosten, med økt sensitivitet for warfarin, og blødning som følge.

Det har vært diskutert om man bør vurdere vitamin K-status ved oppstart av warfarinbehandling. Måling av plasma-fyllokinonnivå kan være vanskelig. Liten grad av gammakarboksylert osteocalcin eller protrombin (PIVKA = 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 warfarineffekten kan derfor motvirkes ved tilførsel av vitamin K. Både pasient og lege bør ha kjennskap til matvarenes K-vitamininnhold og tilstrebe et stabilt inntak over tid av matvarer som inneholder vitamin K. På den måten kan INR-verdien i størst mulig grad holdes stabil innenfor det terapeutiske området.

Litteratur

Melien Ø, Johansen PW, Westergren T et al. Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1862–3.

Innhold av vitamin K₁ (µg/100 g) i matvarer. De oppførte verdier angir laveste og høyeste måleresultat fra ulike kilder.	
Matvare	Vitamin K ₁ (µg/100 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

**Innhold av vitamin K₁ (µg/100 g)
i matvarer. De oppførte verdier angir laveste og
høyeste måleresultat fra ulike kilder.**

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

ALKOHOL/REISER/KOSTENDRING OG WARFARIN-BEHANDLING

Det beste rådet til pasienter som blir behandlet med warfarin, er å avstå fra bruk av alkohol. Imidlertid synes ikke små mengder alkohol, eksempelvis et glass vin daglig, å ha interaksjon med warfarin, vel å merke hos pasienter uten leversykdom. Serumnivå av warfarin og antikoagulasjonseffekten forblir uendret.

Ved større alkoholinntak, ofte omtalt som tre drinker (glass vin, øl etc.) eller mer daglig, og ved stort engangsforbruk, kan det inntre komplekse interaksjoner. Pasienter som bruker warfarin, må ikke innlate seg på slike former for alkoholbruk.

Tilstedeværelse av leversykdom og samtidig warfarinbehandling betyr at det må være forbud mot all bruk av alkohol.

Erfaringer viser at utenlandsreiser, f.eks. Syden-turer, ofte fører til endring av INR-nivået. Endret kosthold, eventuelt i kombinasjon med endrede alkoholvaner, kan være medvirkende til dette. Ved opphold utover 2–4 uker anbefales INR-kontroll lokalt. Pasienter må da være omhyggelige med å fremlegge dokumentasjon som viser utvikling av warfarindosering og INR-nivå.

Litteratur

Stockley IH, Baxter K. Anticoagulants. Kap. 10. I: Stockley IH, red. Stockley's Drug interactions. 7. utg. London: Pharmaceutical Press, 2006: 255–327.

AKUTT KORONARSYNDROM (HJERTEINFARKT OG USTABIL ANGINA PECTORIS) OPPSTÅTT UNDER PÅGÅENDE WARFARINBEHANDLING: BEHANDLING I AKUTTFASEN

Det har ikke vært utført kliniske studier med det formål å finne optimal behandling hos pasienter som utvikler akutt koronarsyndrom (ACS) under pågående warfarinbehandling. Behandlingen må derfor i stor grad baseres på skjønn og ekstrapolering av data fra andre studier. Følgende punkter bør vurderes:

- Warfarin er effektiv medikasjon som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt.
- At ACS inntreffer, betyr ikke at warfarin ikke har hatt forbyggende effekt. Warfarin kan ha medvirket til at en hendelse er blitt utsatt i tid eller at den er av mindre alvorlig karakter.
- Kan lav intensitet (for lavt INR-nivå) ha medvirket til utvikling av ACS, 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 basisedikasjon for å forhindre ventiltrombose.
- Valg av behandling kan hos enkelte pasienter være problematisk i akutfasen eller under oppfølging, eller i begge faser.
- INR bør måles før oppstart av annen antitrombotisk behandling. Dog kan det, tross ukjent INR, gis ASA før sykehusinnleggelse, fordi nytten av en enkelt dose ASA anses større enn risikoen for blødning. Warfarinbehandling avbrytes i akutfasen; hos pasienter med mekaniske hjerteventiler må det gjøres en individuell vurdering.

Bruk av warfarin sammen med andre antitrombotiske legemidler

1. Trombolyse ved warfarinbehandling

Generelt gjelder at ved pågående warfarinbehandling bør PCI foretrekkes fremfor trombolyse.

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

2. Acetylsalisylsyre (ASA) ved warfarinbehandling:

Én enkelt dose ASA (75–300 mg) kan gis ved INR <4,0.

3. Lavmolekylært heparin (LMV) 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.

4. ADP-reseptorblokker, f.eks. klopidogrel (Plavix®) eller prasugrel (Effient®) ved warfarin ± ASA ± LMV-heparin:

Ved INR <2,0 kan klopidogrel og prasugrel benyttes.

5. GpIIb/IIIa blokkere (f.eks. tirofiban) ved warfarin ± ASA ± LMV-heparin ± ADP-reseptorblokker:

Ved INR <2,0 kan GpIIb/IIIa-blokker benyttes.

6. Warfarin hos pasienter med mekaniske hjerteventiler – behandling i akutfasen:

Hvis INR <3,0, seponer warfarin, og vurder behandling etter aktuelle punkter ovenfor. Hvis INR >3,0, seponer warfarin og vent til INR <3,0, og vurder deretter behandlingen som er skissert ovenfor.

Warfarinbehandling i relasjon til PCI/stentimplantasjon

Ved STEMI hvor prosedyren er umiddelbar PCI-behandling, gis ASA 300 mg, klopidogrel 600 mg og ufraksjonert heparin 5000 IE x 1 i.v. Prasugrel eller GpIIb/IIIa-hemmer i.v. kan noen ganger også være aktuelle.

Ved STEMI hos *warfarinbehandlede pasienter*, med INR i terapeutisk område, bør man avstå fra heparinbehandling, og vanligvis også GpIIb/IIIa-hemmer, før PCI.

Ved NSTEMI og UA hos *warfarinbehandlede pasienter* har man bedre tid idet PCI kan være aktuelt i løpet av de første dagene. Man har mer tid for vurderingen og planlegging av den antitrombotisk behandlingen pasienten skal ha i forkant av PCI. Det gis rom for at warfarindosen kan justeres før PCI utføres. Vanligvis gir man umiddelbart etter sykdomsdebut ASA 300 mg og klopidogrel 600 mg; det gis ikke heparin eller GpIIa/IIIb-hemmer.

For anbefalt oppfølging etter akutfasen, se kapittel 17

Litteratur Se kapittel 17

OPPFØLGING ETTER PCI/STENTIMPLANTASJON VED BEHOV FOR WARFARIN (F.EKS. VED ATRIEFLIMMER OG INNSATT HJERTEVENTIL)

Den antitrombotiske behandlingen av slike pasienter er vanskelig. Det finnes ikke studier som gir entydig svar på hvilke medikamenter som bør velges.

Problemstillingen er i korte trekk følgende: Risiko for slag øker dersom warfarin ikke gis; risiko for stenttrombose øker om klopidogrel ikke gis i tillegg til acetylsalisylsyre; kombinasjonen klopidogrel, acetylsalisylsyre og warfarin (trippelbehandling) øker risikoen for blødning.

Hos pasienter med behov for warfarin vil man foretrekke rene metallstenter fremfor medikamentavgivende stenter, fordi de sistnevnte i sterkere grad krever dobbel platehemming for å forhindre stenttrombose.

American College of Chest Physicians (ACCP) reviderte sine retningslinjer om atrieflimmer i 2008. Det anbefales trippelbehandling for pasienter som får stentimplantasjon. I tillegg til warfarin, INR 2,2 (2,0–2,5), anbefales acetylsalisylsyre (75 mg daglig) og klopidogrel (75 mg daglig) i 4 uker ved bruk av metallstent, og i 1 år ved medikamentavgivende stent. Deretter livslang behandling med kombinasjonen warfarin og acetylsalisylsyre. I retningslinjene presiseres det at dette behandlingsopplegget i høy grad vektlegger forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, inklusive stenttrombose, og i mindre grad vektlegger å minimere blødningsrisikoen. European Society of Cardiology (ESC) gir i sine retningslinjer for STEMI-behandling av 2008 liknende anbefalinger.

Anbefalingene er noe annerledes i retningslinjer om atrieflimmerbehandling utarbeidet av American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) og European Society of Cardiology (ESC) i 2006. Her anbefales klopidogrel sammen med warfarin, INR 2,5 (2,0–3,0), i 9–12 måneder, og deretter monoterapi med warfarin. ASA anbefales bare i den korte perioden etter PCI til INR er tilbake i terapeutisk nivå.

Avdelinger som utfører og har ansvaret for PCI/stentimplantasjon, må gjøre sin egen vurdering av den vitenskapelige dokumentasjon som finnes og av de retningslinjer som foreligger. Deretter må lokale retningslinjer utformes.

For øvrig er det gjennomgående enighet om langtidsbehandlingen av pasienter som har gjennomgått PCI/stentimplantasjon og som ikke har behov for warfarin. Basisbehandlingen er da acetylsalisylsyre, og med tillegg av klopidogrel i noe varierende tid, avhengig av om det ble lagt inn stent eller ikke og av hvilken stenttype som eventuelt ble benyttet.

Litteratur (Kapittel 16 og 17)

Tveit A. Nye internasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling av atrieflimmer. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1332–5.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (suppl 6): 546–92.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 1978–2030.

Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.

Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D et al. ESC guidelines on diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.

ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED ELEKTRISK ELLER MEDIKAMENTELL KONVERTERING AV ATRIEFLIMMER

Konvertering av atrieflimmer eller atrieflutter medfører risiko for hjerneslag etter prosedyren, uansett om denne gjøres medikamentelt eller elektrisk (1). Risikoen for hjerneslag er høyest de første ti dager etter konvertering, det skyldes trolig en kombinasjon av forbigående svekket kontraksjonskraft i atriene og koagulasjonsaktivering (2).

På denne bakgrunn anbefales at pasienter som skal til planlagt elektrisk eller medikamentell konvertering av atrieflimmer av > 48 timers varighet, skal forbehandles med warfarin, med INR-mål 2,5 (2,0–3,0) i minst tre uker før elektrokonvertering (3). De fleste oppfatter dette slik at INR-verdien skal være 2,0 eller høyere i de siste tre uker før konverteringen, og mange bruker INR-mål 3,0 (2,5–3,5) for å unngå et utilsiktet fall i INR-verdien til under 2,0 og dermed utsettelse av prosedyren. Etter konverteringen gis warfarin i minst fire uker. Ved en CHADS₂-skår ≥ 2 (se kapittel 9) bør i utgangspunktet warfarinbehandlingen fortsette på ubestemt tid uavhengig av om sinusrytme synes gjenopprettet. Hvis man likevel velger å stanse behandlingen, bør dette begrunnes i journal.

Bruk av øsofagusekkokardiografi for å utelukke trombe og spontan ekkokontrast i venstre forkammer benyttes ved mange sentre ved atrieflimmer som har vart > 48 timer. Det gis da lavmolekylært heparin i terapeutiske doser før, under og etter konvertering inntil terapeutisk INR-nivå er nådd (4).

Ved atrieflimmer som man med rimelig sikkerhet vet har vart < 48 timer, er det fortsatt akseptert å gjøre konverteringsforsøk uten forutgående antikoagulasjonsbehandling (3). Dette er mest basert på klinisk erfaring og i liten grad på vitenskapelige data, og til tross for at det er flere holdepunkter for at det kan dannes tromber i venstre atrium før det er gått 48 timer. Mange velger å gi lavmolekylært heparin (dalteparin 100 E/kg eller enoksaparin 1 mg/kg to ganger daglig) i forbindelse med prosedyren og fortsetter med dette til INR-nivået er $\geq 2,0$ hvis det startes warfarinbehandling. Ved en CHADS₂-skår ≥ 2 bør man starte behandling med warfarin og fortsette med dette uavhengig av om stabil sinusrytme synes gjenopp-

rettet. Ved CHADS2-skår på 0 er start av warfarinbehandling trolig ikke regningsvarende, mens det anbefales individuell vurdering ved en CHADS2-skår på 1.

Til pasienter med atrieflimmer som har vart > 48 timer eller ved usikker varighet der konvertering vurderes som nødvendig på grunn av hemodynamisk ustabil situasjon, anbefales lavmolekylært heparin i terapeutiske doser, som gis til warfarinbehandling er etablert med et INR-nivå $\geq 2,0$.

Litteratur

1. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208–16.
2. 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.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
4. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–20.

PASIENTER MED HEREDITÆR TROMBOFI LI

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

- A. Koagulasjonshemmere (nedsatt mengde eller nedsatt aktivitet) – medfører nedsatt funksjon («loss of function mutations»): 1) antitrombin, 2) protein C, 3) protein S
- B. Koagulasjonsfaktorer – medfører økt funksjon («gain of function mutations»):
 1. faktor II = protrombin (= protrombingen 20 210GA mutasjon) – medfører høyere konsentrasjon av protrombin i plasma.
 2. faktor V (= faktor V Leiden-mutasjon) – fører til forsinket nedbrytning av aktivert faktor V ved aktivert protein C. Resultatet er økt koagulasjonsaktivitet, og fenotypen kalles aktivert protein C-resistens (= APC-resistens).

Faktorene kan måles ved koagulasjonstester i citratplasma med unntak av protrombin-genmutasjonen (G20 210A) og FV-Leiden-mutasjonen, som påvises ved enkel 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.

Tabell kontroll PMS

Prevalens av VT, forekomst ved 1.gangs spontan VT og risikøkning for spontan VT							
	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 VT (%)	1?	2	3	30	1?	2–4	?
Risikøkning for spontan VT (x ganger økning)	50	10	10	4–8	20–80	2–4	?

Hvem skal undersøkes?

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

Kombinasjon av ervervede og arvelige disponerende faktorer vil kunne øke risiko for VT mye. Bruk av P-piller som inneholder østrogen, samt østrogenbehandling i og etter overgangsalder, potenserer risikoen for VT ved arvelig trombofili. Likevel anbefales ikke screening av kvinner som vurderes for slik behandling, med mindre det foreligger anamnesticke holdepunkter for VT eller at det forekommer VT hos førstegradsslektninger (foreldre/søsken). Betydelig overvekt (BMI >30 kg/m²) er en viktig klinisk risikofaktor for VT.

VT er assosiert med kreftsykdommer (Trousseaus syndrom), men det er ikke indikasjon for generell malignitetsutredning ved første gangs VT, med mindre det foreligger kliniske grunner for slik utredning.

Erfaring har vist at *spontan VT* har betydelig større residivfrekvens enn *VT relatert til traume og kirurgi* og *VT i forbindelse med svangerskap, bruk av østrogen, immobilisering* o.l. Dette er uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av arvelige risikofaktorer, men slike risikofaktorer vil kunne virke additivt eller synergistisk.

Residivrisikoen etter spontan VT er ganske høy, opptil 10–20% per år, mens den ved VT med utløsende årsaksforhold er langt lavere, <5% per år. Derimot er påvisning av arvelige trombofilifaktorer ikke prediktivt for hvilke pasienter som vil få residiv.

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
Protrombingen 20 210GA mutasjon (PCR)	EDTA fullblod 5 ml som vanlig post
APC-resistens (screeningstest på faktor V Leiden-mutasjon)	Citratplasma 5 ml som vanlig post
Faktor V Leiden-mutasjon (PCR)	EDTA fullblod 5ml som vanlig post

* Full trombofiliscreening krever 5 ml citratplasma og 5 ml EDTA fullblod

Antikoagulasjon av VT-pasienter med arvelig trombofili*		
	Førstegangs VT	Residiv VT
Heterozygot faktor V Leiden-mutasjon eller heterozygot protrombinmutasjon	Behandlingslengde tar ikke hensyn til mutasjonen	Langvarig
Antitrombinmangel	Langvarig	Langvarig
Protein C- eller protein S-mangel,	12 måneder – langvarig	Langvarig
Homozygot FV-Leiden-mutasjon	12 måneder – langvarig	Langvarig
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-mutasjon og homozygot protrombin-genmutasjon

Konklusjoner

- Full profilering av arvelig disposisjon for VT 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 VT.
- Planlagt behandling med P-piller eller østrogensubstitusjon er ikke grunnlag for forutgående screening hvis personlig/familiær anamnese for VT er negativ.
- Generell malignitetsutredning hos pasienter med førstegangs VT er ikke indisert hvis det kliniske bildet ikke taler for dette.

GENOTYPING VED WARFARINBEHANDLING

Farmakogenetiske analyser (genotyping) er viktige for å avdekke individuell farmakokinetisk og farmakodynamisk variabilitet som følge av DNA-variasjon i gener som koder for henholdsvis medikamentmetaboliserende enzymer og målenzymer for behandlingseffekt. Slike analyser kan være aktuelt hvis det er avvikende behandlingsrespons, f.eks. uttalte bivirkninger ved normal dosering, terapivikt tross høye doser, og uklar sammenheng mellom dosering og målte plasmakonsentrasjoner. Genotyping kan bidra til en mer individualisert og tryggere medikamentell behandling.

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 er de viktigste CYP-enzymene, fordi de samlet nedbryter en stor andel av alle legemidler som brukes i klinisk medisin. Den arvelige variasjon har vist seg å ha viktige kliniske implikasjoner i form av økt forekomst av bivirkninger eller terapivikt. Farmakogenetiske tester (CYP- og VKORC1-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 den mest aktive formen (S-warfarin) omsettes hovedsakelig av CYP2C9 (se kapittel 2 om warfarinmetabolisme).
- Mange muligheter for interaksjoner.

For warfarin er det vist at individuell DNA-variasjon (polymorfismer/mutasjoner) i minst tre ulike gener som koder for enzymer involvert i omsetning og effekt av warfarin (se også kapittel 2). **CYP2C9** (cytokrom P450 subtype 2C9)-enzymet metaboliserer warfarin, **VKORC1** (vitamin K epoksid reduktase) er målenzymet for warfarin, mens **CYP4F2** (cytokrom P450 subtype 4F2) som er en vitamin K-oksidasase foreløpig har en mer uklar rolle.

Lavere warfarindose enn gjennomsnittlig predikeres av CYP2C9-mutasjoner (*2 og *3) og VKORC1*2, mens høyere warfarindose enn gjennomsnittlig predikeres av VKORC1*3 og *4 samt CYP4F2 (Val433Met).

Ved vanskelig doseinnstilling av warfarin og utredning av svingende INR-verdi kan farmakogenetisk testing av polymorfismer i de nevnte genene være til hjelp.

Gentester å spille på ved warfarinutredning

Behov for lavere dose enn gjennomsnittlig:

CYP2C9*2, CYP2C9*3, VKORC1*2

Behov for høyere dose enn gjennomsnittlig:

VKORC1*3, VKORC1*4, CYP4F2 (Val433Met)

Rekvirering og prøvetaking

De farmakogenetiske testene kan rekvireres som en pakkeløsning (warfarinutredning) der det analyseres for alle aktuelle mutasjoner under ett, eller utvalgt etter rekvirentens ønsker avhengig av problemstillingen hos den enkelte pasient.

Det skal imidlertid presiseres at måling av INR, uten genotyping, som oftest er tilstrekkelig for å doseinnstille de fleste pasienter.

Genotyping anbefales foreløpig ikke som screeninganalyse, men forbeholdes problemtilfeller.

Prøvetaking til genotyping: 5 ml EDTA-blod (sendes på vanlig måte).

Litteratur

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.

Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 565-94.

Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008; 10: 139-50.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537-41.

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 små apparater som er kvalitetstestet og kvalitetssikret.

Apparatene for egenmåling er lette å benytte og krever et fingerstikk for å fremskaffe 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 sammenliknet med oppfølging i spesielle antikoagulasjonsklinikker.
- FÆRRE TILFELLER AV NYE BLODPROPPER enn når kontrollen foretas i vanlig praksis, til dels også enn i spesielle antikoagulasjonsklinikker.
- FÆRRE TILFELLER 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).
- BEDRE LIVSKVALITET hos pasientene sammenliknet med kontrollpersoner 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 2010 er ca. kr 6000 for apparatet (eks. mva), og kr 40 - 60 for teststrimmel (eks. mva).

I Norge har spesielt Oslo universitetssykehus, Ullevål (Hematologisk poliklinikk 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 2010:

- Refusjon av utgifter til apparat for brukerne (som for egenmåling hos diabetikere).
- Opplæring av pasienter til egenmåling av INR og eventuelt egendosering.

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 nytten av antikoagulasjonsbehandling er per 2010 svært godt dokumentert ved en rekke tilstander. Antikoagulasjonsbehandling er samtidig et av de medikamentelle behandlingstiltak som er forbundet med størst risiko for alvorlige og fatale bivirkninger. Ved normal behandlingsintensitet (INR 2–3) er risikoen for alvorlige blødninger om lag 2–3 % per år mot 0,25–1 % ved placebo. Ved høyere nivå (INR >3) er risikoen høyere. Risikoen for blødning er større hos pasienter med INR-verdier som svinger mye sammenliknet med pasienter som har stabile INR-verdier i terapiområdet.

De fleste behandlingsanbefalinger bygger på at reduksjonen i alvorlige tromboemboliske hendelser (venøs trombose, 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 informasjonsmåter 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 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 fremtiden. 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.

SAMHANDLING SYKEHUS/PRIMÆRHELSETJENESTE VED OPPSTART AV WARFARINBEHANDLING I SYKEHUS

Klare rutiner bør innarbeides for samhandling mellom sykehus og primærhelsetjenesten når pasienter utskrives med Marevan. Informasjon/epikrise må foreligge idet pasienten skrives ut av sykehuset. Blødningshyppigheten er størst i startfasen av behandlingen (1), derfor er god kontroll i overgangen sykehus/primærhelsetjeneste svært viktig. Hvis epikrise ikke kan sendes samme dag som pasienten blir utskrevet, bør informasjon gis i eget skriv. Denne «Marevan-epikrisen» overføres elektronisk til pasientens fastlege og til annen institusjon hvis pasienten skal dit. I tillegg bør pasienten få med seg en papirkopi. Sykehusene oppfordres til å lage et databasert skjema til slik bruk, slik at en sikrer at alle opplysninger kommer med.

I: Innhold i epikrise/«Marevan-epikrise»

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 utskrivningen
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: Kontroll etter utskrivning

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. INR-kort kan bestilles fra Nycomed Pharma, se neste punkt.

IV: Pasientinformasjonsbrosjyre («Råd til pasienter som behandles med Marevan» utarbeidet av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet og produsent Andreas Hermansen, Nycomed Pharma). Brosjyren kan bestilles gratis fra Nycomed på telefon 800 80 030 eller bestilles fra nett via *infnorge@nycomed.no*. Den skal deles ut av behandlende lege ved den første konsultasjonen hvis pasienten ikke allerede har fått den på sykehuset.

Litteratur

1. Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam Å et al. Warfarinbehandling og blødninger. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1835–7.

PASIENTINFORMASJON I ALLMENNPRAKSIS

Alle bør få brosjyren «Råd til pasienter som behandles med Marevan» utarbeidet av professor Frank Brosstad, Rikshospitalet og produsent Andreas Hermansen, Nycomed Pharma. For mer informasjon se side 62.

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. 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. Marevan-dosen bør tas om kvelden.
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* (se kapittel 25) 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 even-

tuelle 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. Egen antikoagulasjonsjournal bør brukes hvis journalsystemet har dette. 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.

Det er viktig med god INR-kontroll, slik at pasientens INR-nivå hele tiden holdes innen det terapeutiske området. Dette minsker risikoen for død og iskemisk hjerneslag (1).

Legekontorer som har eget apparat til måling av INR, anbefales å ha kontakt med NOKLUS (Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomheten utenfor sykehus, noklus@noklus.no) for å sikre god kvalitet på INR-svarene. Hvis en ønsker å kjøpe apparat til INR-måling, anbefales også kontakt med NOKLUS. Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten (SKUP) er tilknyttet NOKLUS Senter. SKUP innhenter informasjon om laboratorieutstyr for legekontor. Det gjøres blant annet ved å organisere egne utprøvinger.

Litteratur

1. Jones M, Mc Ewan P, Morgan C L et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472–7.

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 ACETYLSALYLSYRE?

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 26

ANNET INFORMASJONSMATERIELL

Marevan og blodplatehemmere ved kirurgi, utgave nr. 2, februar 2010, professor Frank Brosstad og medarbeidere (Nycomed).

Antitrombotisk behandling i ulike faser av koronar hjertesykdom, versjon 6, 2010, overlege Bjørn Bendz (Nycomed).

Antitrombotisk behandling i ulike faser av cerebrovaskulær sykdom. Versjon 6, 2010, overlege Eivind Berge (Nycomed).

Atrieflimmer - diagnose og behandling, utgave 2, 2009. Allmennlege Gerhard Gerhardsen og overlege Tor Ole Klemsdal (Nycomed).

Dyp venetrombose og lungeemboli - diagnose og behandling, utgave 1, 2010. Allmennlege Jørgen Smith og overlege Arnljot Tveit (Nycomed).

Antitrombotisk behandling etter PCI, utgave 1, 2010. Overlege Jan Eritsland og overlege Bjørn Bendz (Nycomed).

Råd til pasienter som behandles med Marevan, 2003, ved professor Frank Brosstad og produsjef Frank Hermansen (Nycomed Pharma).

LITTERATUR

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.

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

Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D et al. ESC guidelines on diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.

Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-16.

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

Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam Å et al. Warfarinbehandling og blødninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1835-7.

Brevik H, Bang U, Jalonen J et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 16-41. E-publisert 19.10.2009.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901–8.

Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008; 133: nr. 6.

Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008; 10: 139–50.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1978–2030.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.

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.

Gratz I, Koehler J, Olsen D et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1417–22.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.

Hillarp A, Egberg N, Fagerberg I et al. Mer samstämmiga laboratorieresultat efter övergången till INR. Skillnaderna mellan sjukhus- och primärvårdslaboratorier utjämnade. *Läkartidningen* 2002; 99: 5068–74.

Horsti J. Thesis. Tampere: Tampere University Press, 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 et al. Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2781–3.

Jones M, Mc Ewan P, Morgan C L et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472–7.

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.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 454S–545S.

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.

Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–20.

Levy JH. Massive transfusion coagulopathy. *Semin Hematol* 2006; 43 (suppl 1): S59–63.

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.

Melien Ø, Johansen PW, Westergren T et al. 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 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.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537–41.

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 257S–298S.

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999–1008.

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

Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 546–92.

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

Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 565-94.

Stockley IH, Baxter K. Anticoagulants. Kap. 10. I: Stockley IH, red. *Stockley's Drug interactions*. 7. utg. London: Pharmaceutical Press, 2006: 255-327.

Tveit A. Nye internasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling av atrieflimmer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1332-5.

Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.

van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U et al. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 2005; 112 (9 suppl): 1276-80.

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.

SKRIFTSERIE FOR LEGER

Utdanning og kvalitetsutvikling

Hensikten med denne serien er å stimulere til lokale kvalitetssikringstiltak og etterutdanning.



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

Postboks 1152 Sentrum 0107 Oslo
Telefon 23 10 90 00 • Faks 23 10 91 00
www.legeforeningen.no

ISBN-13 978-82-8070-083-4