

Warfarinbehandling av venøs tromboembolisme

Bakgrunn. Warfarinbehandling er den vanligste årsak til meldte alvorlige og fatale legemiddelbivirkninger i Norge. Vi undersøkte behandlingskvaliteten ved overgang fra behandling i sykehus til behandling i primærhelsetjenesten.

Materiale og metode. 66 av 100 påfølgende pasienter med venøs tromboembolisme ble undersøkt ved journalgjennomgang og en retrospektiv spørreundersøkelse.

Resultater. INR-verdiene (international normalized ratio) var i terapeutisk område i 57% av tiden de første fire uker etter utskrivning. For lav antikoagulasjonsintensitet var det vanligste avviket. Seks pasienter fikk ny trombose, men det var ingen alvorlige blødninger i løpet av ett års observasjonstid. Noen pasienter fikk for sen tilbagemelding om videre warfarindosering etter prøvetaking. 42% fikk ikke skriftlig informasjon. Pasienttilfredsheten med informasjon og organisering av behandlingen var høy.

Fortolkning. Det er potensial for en forbedring av pasientinformasjon og behandlingskvalitet i vårt sykehusområde.

Venøs tromboembolisme er en vanlig sykdom, med en insidens på ca. én per 1 000 personår (1, 2). Til tross for ny kunnskap om risikofaktorer og patogenese i de senere år (1, 2) har warfarinbehandling vært omtrent uendret i flere tiår. Hensikten er å hindre videre trombosering, lungeemboli og posttrombotisk syndrom. Warfarinbehandling medfører blødningsrisiko, og er den hyppigste årsak til fatale og livstruende legemiddelbivirkninger innrapportert til Statens legemiddelverk (3). For pasienter som deltar i kliniske studier, er risikoen for alvorlig blødning ca. 3% per år, for fatal blødning er risikoen ca. 0,6% per år (4, 5).

Blødningsrisikoen angis å være størst i initialfasen av behandlingen (4–6). Til tross for dette er det vanskelig å finne gode undersøkelser som viser hvordan kvaliteten på denne behandlingen faktisk er i norsk helsevesen. For å vurdere egentlig behandlingskvalitet vil forekomst av residiverende tromboembolisme eller blødning være det beste målet. Fordi slike hendelser er relativt sjeldne, trengs store studier, helst med kontrollgruppe, for å få pålitelige tall. Flere studier

Ingrid Alm Andersen

ingridan@stud.ntnu.no
Det medisinske fakultet
Medisinsk teknisk forskningssenter
7489 Trondheim

Jens Hammerstrøm

Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Andersen IA, Hammerstrøm J.

Warfarin treatment of venous thromboembolism. Quality of treatment the first month after discharge from hospital.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1012–6.

Background. Warfarin treatment of venous thromboembolism is the most frequent cause of reported serious and fatal adverse events associated with drug therapy in Norway. We assessed quality of treatment during transfer from hospital to community-based care.

Material and methods. 66 out of 100 consecutive patients with venous thromboembolism were studied by a retrospective survey that included data from hospital records and a questionnaire survey.

Results. Time in therapeutic range was 57% during the first four weeks. Undertreatment was the most frequent deviation. Some patients reported a long time lag from INR measurement to dose prescription in community care; 42% did not receive written treatment information. There were six recurrences, but no serious or fatal bleeding complications during one year of observation. Patient satisfaction with information and treatment organisation was high.

Interpretation. There is room for improvement of patient information and treatment quality in outpatient care in our area.

☞ Se også side 992

har vist at det er en tydelig sammenheng mellom blødning og høy antikoagulasjonsintensitet (4–6). Ny trombose opptrer hyppigere ved antikoagulasjonsintensitet under målområdet ved venøs tromboembolisme (international normalized ratio (INR) 2,0–3,0) (7, 8).

Kliniske studier av behandlingskvalitet bruker ofte andelen av tiden pasienten har INR-verdier i målområdet for antikoagulasjonsbehandling (prosent tid i terapeutisk område (range), % TTR) som en indikator på behandlingskvalitet (9–11). Denne andelen i slike studier ved sykehus i utlandet er overraskende lav, 33–63% (9).

Det er sannsynlig at godt informerte pasienter har best behandlingsskontroll (12). Overgang fra ett behandlingsnivå til et annet kan skape problemer med pasientinformasjon, kommunikasjon og ansvarsoverføring, noe som kan tenkes å svekke behandlingskvaliteten.

Hensikten med denne studien var å vurdere kvaliteten av antikoagulasjonsbehandlingen, pasientinformasjonen og pasienttilfredsheten ved behandling av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med overgangen fra behandling i sykehus til behandling i primærhelsetjenesten.

Materiale og metode

Studien var konsentrert om antikoagulasjonsbehandlingen ved behandlingsovergang fra Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling ved St. Olavs Hospital til primærhelsetjenesten i tiden mai 1999 til mai 2000. Ved St. Olavs Hospital behandles ca. 100 pasienter for venøs tromboembolisk sykdom i løpet av et år.

Warfarinbehandlingens startes mens pasienten er innlagt. Ansvar for regulering overføres vanligvis ved utskrivning til primærlegen.

Pasientutvalg

Pasienter med diagnosene dyp venetrombose i v. femoralis, dyp venetrombose i andre dype kar i leggen og lungeemboli uten akut cor pulmonale ble inkludert i undersøkelsen. Pasientutvalget omfattet de 100 siste påfølgende pasienter innlagt for ovennevnte diagnoser. To hadde vært reinlagt i perioden. Fem var døde i løpet av perioden, slik at 95 pasienter ble tilskrevet. Av disse 95 var to blitt behandlet med dalteparin og fire var inkludert i en legemiddelstudie. Disse seks pasientene ble derfor ekskludert. Undersøkelsen tok dermed utgangspunkt i et endelig utvalg på 89 pasienter.

Dataregistrering

Studien var en retrospektiv undersøkelse uten kontrollgruppe. Den var basert på spørreskjema sendt til pasientutvalget, kopi av INR-kort og gjennomgang av journalene. Fra pasientens INR-kort registrerte vi INR-verdi på utskrivningsdagen og de fire første ukene etter utskrivning. For pasienter som ikke hadde returnert INR-kortet, innhentet vi verdiene fra sykehusets datasystem. Hos 15 pasienter var enkelte av målingene oppgitt som TT%, og disse verdiene ble uttrykt som INR ved hjelp av tabell.

Skjemaet inneholdt 14 spørsmål om informasjon om warfarinbehandling, tromboembolisk sykdom, tilgang på kontroll hos primærlege, organisering av blodprøvetaking, pasienttilfredshet, blødning og posttrombotiske plager. Øvrige data ble registrert ved journalgjennomgang. Det ble også innhentet informasjon om hvilken skriftlig prosedyre og muntlig etablert praksis avdelingen hadde for behandling av tromboembolisk sykdom, og resultatene ble vurdert mot disse. Behandlende lege valgte fritt å gi skriftlig og/eller muntlig informasjon. Ved utskrivning var etablert praksis at pasienten fikk med seg kopi av INR-kurve, INR-kort og foreløpig håndskrevet epikrise (orientering ved utskrivning til pasient og primærlege). Avdelingens skriftlige prosedyre angav at endelig epikrise skulle inneholde opplysning om målområde for INR-verdi og varighet av warfarinbehandling.

Det var vanlig praksis at pasienter som ikke hadde INR-verdi i målområdet ved utskrivningen, ble fulgt opp poliklinisk til den ønskede antikoagulasjonsintensiteten var nådd.

Kvalitetsindikatorer

Som kvalitetsindikatorer beregnet vi andelen av INR-målingene som lå utenfor behandlingens målområde for alle målingene samlet og for hver pasient (10). Vi beregnet andel av tiden i terapeutisk område etter Rosendaal og medarbeideres interpolasjonsmetode, som antar at INR-verdien varierer lineært i tiden mellom to målinger (11).

Kvalitetsstandarder

Før studiestart definerte vi skjønsmessig kvalitetsstandarder, basert på en litteraturstudie. For antikoagulasjonsbehandlingskontroll valgte vi som kvalitetsstandard at tiden i terapeutisk område burde være > 60%. Pasienttilfredshet ble registrert på egenutfylt skjema, ved at pasientene krysset av på en 1–10-skala. Økende tallverdi indikerte større grad av tilfredshet. Svarverdi 6 eller mer hos > 50% ble valgt som tilfredsstillende kvalitetsstandard.

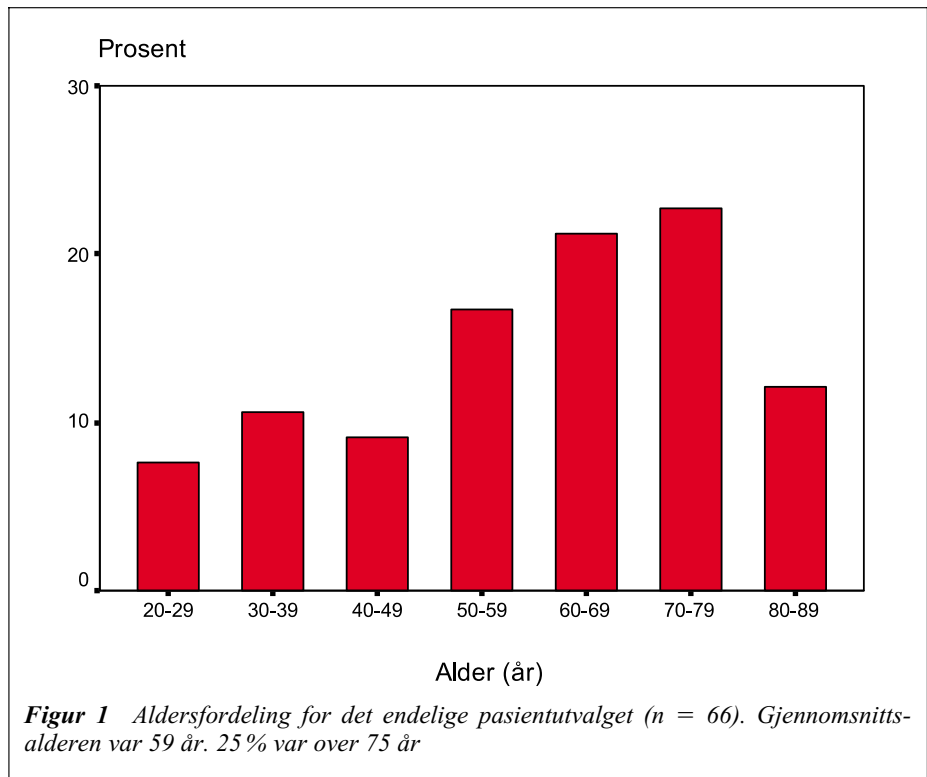
Pasientvurdering av om informasjonen om videre warfarindosering var klar nok, ble registrert på samme type skala. Svarverdi 5 eller mer hos > 80% ble valgt som tilfredsstillende kvalitetsstandard. Videre valgte vi som standard for tilfredsstillende kvalitet at alle pasientene hadde fått skriftlig beskjed om videre dosering av warfarin, og at 90% var kommet til legekontroll første uken etter utskrivning.

Variablene fra spørreskjemaene og journalene ble bearbeidet i SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Studien ble godkjent av regional etisk komité.

Resultater

Svarprosent/endelig pasientmateriale

Totalt ble 73 av 89 spørreskjemaer returnert, det vil si en svarprosent på 82. 66 (74%) av

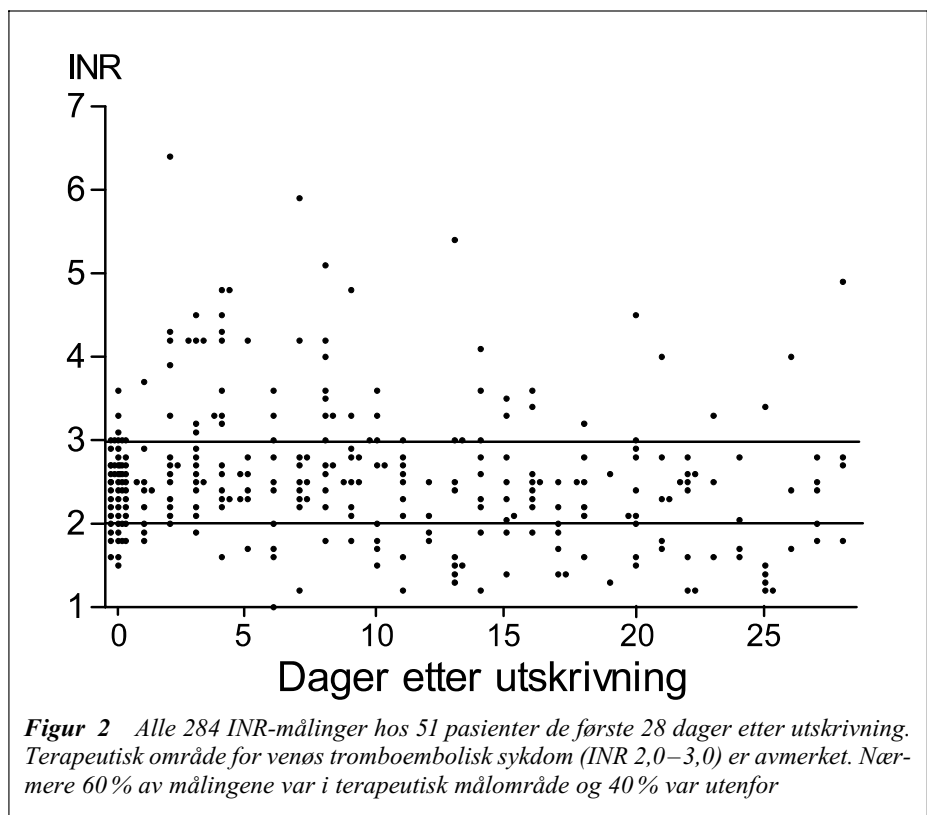


spørreskjemaene ble returnert besvart og sju ble returnert ubesvart. Dermed utgjorde den endelige studiepopulasjonen 66 pasienter.

Demografiske data

Av det opprinnelige utvalget på 100 pasienter var det 53% kvinner og 47% menn.

Gjennomsnittsalderen var 62 år. Av de 66 som svarte på spørreskjemaet, var det 34 menn og 32 kvinner. Gjennomsnittsalderen var 59 år (spredning 20–89 år) (fig 1). 73% av studiepopulasjonen var over 50 år og 25% var over 75 år (fig 1). For 85% av pasientene dreide det seg om første gangs



venøs tromboembolisk sykdom. I gjennomsnitt var hver pasient innlagt 6,8 dager (spredning 2–17 dager).

Kvalitet av antikoagulasjonsbehandlingen

Ved utskrivningen hadde 17 av pasientene (26%) INR-verdi utenfor målområdet for warfarinbehandlingen. Av disse ble sju fulgt opp poliklinisk ved St. Olavs Hospital og ti ble fulgt opp i primærhelsetjenesten. Av de 17 pasientene med INR-verdi utenfor målområdet ved utskrivningen, hadde 12 INR-verdi under 2,0 og fem INR-verdi over 3,0. INR-verdier for de fire første ukene var tilgjengelig hos 51 av de 66 pasientene som svarte. Hver pasient fikk gjennomsnittlig målt INR-verdien 5,6 ganger (spredning 2–14 målinger).

Nærmere 60% av totalt 284 målinger var innenfor anbefalt målområde, mens litt mer enn 40% var utenfor målområdet (fig 2). I gjennomsnitt var 38,5% av målingene for den enkelte pasient utenfor behandlingens målområde 2,0–3,0 (spredning 0–86%). 11 av målingene (3,9%) viste en INR-verdi som var 4,5 eller mer. Høyeste målte INR-verdi var 6,4.

Samlet var pasientene innenfor målområdet 56,6% av tiden (tab 1). 22 av pasientene (43%) hadde INR-verdi utenfor målområdet ved siste måling i perioden på fire uker. 16 målinger (31%) viste INR-verdi under 2,0 og seks (12%) målinger viste INR over 3,0.

Informasjon til pasienter og primærhelsetjeneste

Informasjon om warfarinbehandling ble gitt kun muntlig til 42% av pasientene, skriftlig til 5% og både skriftlig og muntlig til 53%. Planlagt behandlingstid med warfarin var spesifisert i de fleste endelige epikrisene, men ikke alle hadde angitt anbefalt INR-målområde (tab 2). I de foreløpige epikrisene var det i mindre grad spesifisert behandlingstid og anbefalt INR-målområde (tab 2).

Pasienttilfredshet

Pasientene var tilfredse med informasjonen de hadde fått om behandling av tromboembolisk sykdom (81%). Majoriteten mente at muntlig informasjon var tilstrekkelig (86%). Pasientene var også tilfredse med or-

Tabell 1 Antall dager INR-målinger var i, over eller under terapeutisk område for venøs tromboembolisk sykdom de første 28 dager etter utskrivning hos 51 pasienter

	Dager	(%)
Tid i INR-målområde 2,0–3,0	808	(57)
Tid der INR var > 3,0	290,5	(20)
Tid der INR var < 2,0	329,5	(23)
Totalt	1 428	(100)

ganiseringen av prøvetakingen (95%), og de mente at beskjed om videre warfarindosering var klar nok (95%).

Oppfølging i primærhelsetjenesten

69% av pasientene svarte at de kunne komme til lege for å få målt INR-nivå uten å ha avtalt time på forhånd (n = 65). Det gikk gjennomsnittlig 1,8 dager fra blodprøvetaking til pasientene fikk beskjed om videre dosering av warfarin (spredning 0–10 dager) (fig 3). I løpet av to dager hadde 80% fått beskjed om videre dosering (n = 56) (fig 3). 15% fikk beskjed om den videre doseringen per telefon (n = 61).

Forløp og komplikasjoner

I spørreskjemaene hadde 12 pasienter (18%) krysset av for at de hadde hatt påfallende blåmerker og fire (6%) hadde krysset av for at de hadde hatt neseblødning (n = 65). To pasienter ble innlagt med høy INR-verdi i løpet av ett års observasjonstid. Ingen ble innlagt for blødning. Hevelse og smerte i beinet hadde vært en begrensning ved aktivitet for 34% av pasientene. Seks av de inkluderte pasientene (6,7%) fikk diagnostisert ny trombose i løpet av ett års observasjonstid. Tre av disse var under warfarinbehandling. Det forekom fem dødsfall blant pasientene i tidsrommet for undersøkelsen. Hos to pasienter var dødsårsaken levermetastaser fra ukjent primærtumor, og cancer prostata og cancer vesicae. Hos tre pasienter var den spesifikke dødsårsak ikke tilgjengelig.

Tabell 2 Informasjon i foreløpige epikriser og epikriser om warfarinbehandlingens målområde og varighet

	Prosent	
Spesifisering av INR-målområde i foreløpig epikrise	26	(n ¹ = 62)
Spesifisering av behandlingsvarighet i foreløpig epikrise	66	(n ¹ = 62)
Spesifisering av INR-målområde i epikrise	68	(n ¹ = 66)
Spesifisering av behandlingsvarighet i epikrise	95,5	(n ¹ = 66)

¹ Antall tilgjengelige foreløpige epikriser og epikriser

Diskusjon

Kvalitet av

antikoagulasjonsbehandlingen

Ved utskrivning var en firedel av INR-målingene utenfor målområdet. Dette skyldes nok at mange pasienter ble utskrevet før innstillingen på warfarin var fullført. Ved lav INR-verdi var det vanlig ved avdelingen at pasientene i slike tilfeller fortsatte med egenadministrert subkutant lavmolekylært heparin etter utskrivning, til INR-verdien var i målområdet. Vi registrerte ikke dette, og kan derfor ikke svare på om behandlingen med lavmolekylært heparin ble avsluttet for tidlig hos noen pasienter.

I hele fireukersperioden fant vi at INR-verdiene var i målområdet 57% av tiden. I de innledende fire ukene, med initial innstilling med warfarin, vil man vente at verdiene svinger mer enn i en senere vedlikeholdsfasen når pasientens optimale dose er funnet (4). Ved siste INR-måling før fire uker var gått, hadde imidlertid stadig 43% av pasientene INR-verdi utenfor målområdet. Vi fant med andre ord ingen bedring av antikoagulasjonskontrollen i løpet av studieperioden. De som ikke svarte på spørreskjemaet, kan ha hatt dårligere kontroll enn gjennomsnittet. Denne seleksjonen kan derfor ha gitt et noe bedre resultat enn det reelle.

Ansell (9) har laget en oversikt over studier der man har estimert andelen av tiden i terapeutisk område for pasienter som var antikoagulasjonsbehandlet i primærhelsetjenesten, ved antikoagulasjonsklinikker og ved selvmonitorering. For pasienter behandlet i primærhelsetjenesten varierte andelen i seks studier fra 33% til 64%. Vurdert ut fra dette er vårt resultat sammenliknbart med andres, selv om det ikke tilfredsstilte vår valgte kvalitetsstandard. En spørreskjemaundersøkelse til norske kliniske avdelinger i 1995 angav en gjennomsnittlig andel på 68% (13). I den undersøkelsen brukte man en annen metode og hadde lav svarprosent, med mulig seleksjon av gode resultater. Undersøkelsen er vanskelig å sammenlikne med vår. For pasienter behandlet ved antikoagulasjonsklinikker varierte tiden i terapeutisk område i åtte studier fra 59% til 92% (9). Fem undersøkelser av pasienter som brukte selvmonitorering viste en variasjon fra 56% til 93% (9). Disse studiene er selekterte. En tolking ved sammenlikning med våre resultater kan være at oppfølging ved antikoagulasjonsklinikker eller med selvmonitorering kan bedre antikoagulasjonskontrollen i forhold til det vi fant. Den relativt lange liggetiden vil også kunne forventes redusert ved oppfølging ved antikoagulasjonsklinikker.

Informasjon til pasientene

Det har vært beskrevet sammenheng mellom høyere andel av INR-verdier i målområdet og forståelse av årsak til behandling, forståelse av warfarins virkningsmekanisme og forståelse av forholdsregler ved glemte tablettinntak (12).

Skriftlig informasjon forsterket av samtidig muntlig informasjon kan øke pasientmedvirkningen (14). Det foreligger anbefaling om at pasienter bør få skriftlig informasjon om warfarinbehandling (15), og det er utgitt en brosjyre (16). Av pasientene i vår studie hadde bare 58 % mottatt skriftlig informasjon. Deres mening var imidlertid at muntlig informasjon var tilstrekkelig (86%). Siden avdelingen ikke hadde noen prosedyre på dette punktet, satte vi ikke noen kvalitetsstandard. Dersom skriftlig informasjon er viktig, er det rom for kvalitetsforbedring her.

Kvaliteten av informasjon om videre dosering av warfarin var stort sett god (80 % fikk beskjed om dosering innen to dager), men pasientenes svar viste en spredning på 0–10 dager. Fire pasienter fikk ikke beskjed før sju dager etter prøvetaking og en pasient fikk først beskjed om doseendring etter ti dager. For disse pasientene var informasjonskvaliteten ikke tilfredsstillende. Vi synes heller ikke det var tilfredsstillende at 15 % fikk beskjed om videre dosering per telefon. Slik vi stilte spørsmålet, kan vi ikke utelukke at disse også fikk bekreftende skriftlig informasjon senere. Skriftlig dosering på INR-kort bør være hovedregelen for å unngå misforståelser og øke etterlevelsen.

Pasientene selv (95 %) mente at de hadde fått klar nok beskjed om warfarindosering etter INR-måling. Vi synes dette illustrerer at selv om pasienttilfredshet er en viktig kvalitetsindikator, er det ikke tilstrekkelig at pasienten er fornøyd. Det medisinske resultatet av behandlingen må kvalitetssikres for seg (17).

Informasjon til primærhelsetjenesten

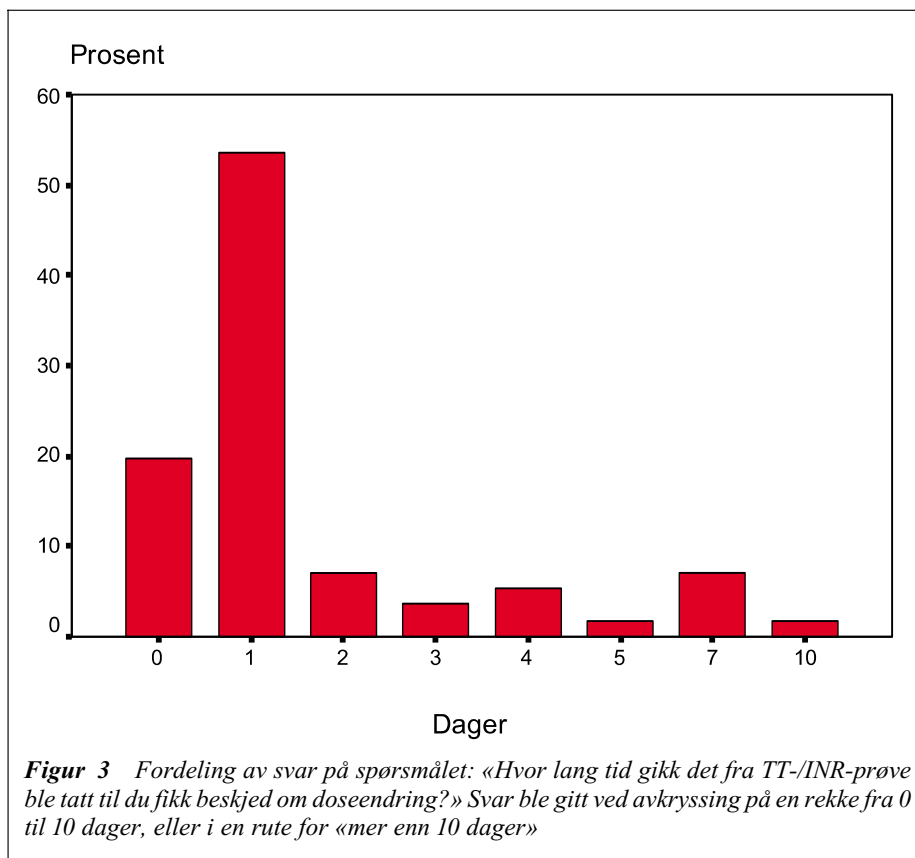
De foreløpige epikrisene var mangelfulle med tanke på spesifisering av målområdet for warfarinbehandling (74 %). Spesifisering av behandlingens lengde manglet i en tredel av tilfellene. I mange tilfeller var imidlertid disse opplysningene påført INR-kortet.

Det var ikke mulig å bestemme forsinkelser av epikriser i vårt aktuelle materiale. I en undersøkelse fra 1998 kom det frem at det i gjennomsnitt tok 14 dager for epikrisene ble sendt fra vår seksjon, varierende fra en til 63 dager. Dette er selvsagt lite tilfredsstillende for primærlegen når pasienten møter til kontroll få dager etter utskrivning. I noen grad avhjelpest dette av foreløpig epikrise og INR-kort som pasienten får med seg. Det var ikke tilfredsstillende at det ikke var spesifisert INR-målområde for antikoagulasjonsbehandlingen i en tredel av epikrisene.

Vi har ikke undersøkt om neste behandlingsnivå mente de fikk tilstrekkelig informasjon om videre behandlingsforløp.

Pasienttilfredshet og tilgang på kontroll i primærhelsetjenesten

Pasientene var i stor grad tilfredse med den totale informasjonen om behandling, orga-



Figur 3 Fordeling av svar på spørsmålet: «Hvor lang tid gikk det fra TT-/INR-prøve ble tatt til du fikk beskjed om doseendring?» Svar ble gitt ved avkryssing på en rekke fra 0 til 10 dager, eller i en rute for «mer enn 10 dager»

nisering av INR-måling, beskjed om videre dosering og muntlig informasjon. Resultatene oppfylte våre valgte krav til tilfredsstillende kvalitet. Vi vurderte det som tilfredsstillende kvalitet at mer enn to tredeler kunne få målt INR-verdi uten timeavtale.

Klinisk forløp

31 % av pasientene rapporterte mulige blødningskomplikasjoner. 12 personer angav at de hadde hatt påfallende blåmerker, og fire hadde hatt neseblødning. I forhold til andres funn er dette relativt høye tall, imidlertid var deres definisjon av blødning ikke den samme (6). Selvrapperte blåmerker og neseblødning angis også i noen undersøkelser av 20–60 % av individer som ikke får antikoagulasjonsbehandling (18), og det er derfor vanskelig å tolke dette funnet i en undersøkelse med få pasienter og uten kontrollgruppe. Overgangen i Norge fra TT til INR som mål for antikoagulasjonsintensitet foregikk i vår region midt i studieperioden. En mulig konsekvens av denne kunne tenkes å være økt antall blødningskomplikasjoner. Ikke noen pasienter i vårt materiale ble lagt inn på grunn av blødning, men to ble innlagt med høy INR-verdi. En tredel var plaget med at hevelse og smerte i det beinet de hadde hatt trombose i, var en begrensning ved aktivitet. Det har vært beskrevet en noe høyere forekomst av posttrombotiske plager ved lengre observasjonstid (sju år) (19).

Seks av pasientene (6,7 %) fikk ny trombose i løpet av ett års observasjonstid etter

den aktuelle innleggelsen vi så på i undersøkelsen. Tallet er noe lavere enn andres funn (20, 21), men antall pasienter er lite og undersøkelsen tok ikke sikte på en pålitelig registrering av dette.

Alder og kjønn

Alders- og kjønnsfordeling samsvarte med resultater i en norsk insidensundersøkelse av tromboembolisk sykdom (22).

Alder over 75 år har vært assosiert med høyere komplikasjonsfrekvens ved antikoagulasjonsbehandling (6). I vår studiepopulasjon var en firedel av pasientene eldre enn 75 år. Det er usikkert om høy alder i seg selv øker risikoen for blødning, eller om effekten skyldes komorbiditet, medikamentinteraksjon eller redusert pasientmedvirkning hos eldre (4–6).

Tiltak som kan bedre behandlingskvaliteten

Hyppige nok ambulante INR-målinger og rask og god kommunikasjon om doseendring og årsak til avvik vil kanskje kunne øke andelen av tiden i terapeutisk område. Opprettelse av antikoagulasjonsklinikker og innføring av selvmonitorering kan muligens bidra til dette, men er ressurskrevende. Informasjon er en viktig behandlingskomponent. Informasjon både til pasient og neste behandlingsnivå kan bedres ved organisatoriske tiltak og bedre oppfølging av prosedyrer.

Litteratur →

Litteratur

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multi-causal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–73.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Haematol* 1997; 34: 171–87.
3. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 1998. www.legemiddelverket.no/bivirk/arsrapport.htm (29.1.2002).
4. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315–28.
5. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114: 511–23.
6. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Mannotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–8.
7. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114: 561–78.
8. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: 445–69.
9. Ansell JE. Managing oral anticoagulant therapy: optimizing patient outcomes. *Hematology* 2000. American Society of Hematology; Education Program Book 2000. www.hematology.org/education/hema00/ansell.pdf (26.9.2001).
10. Hutten BA, Prins MH, Redekop WK, Tijssen JGP, Heisterkamp SH, Büller HR. Comparison of three methods to assess therapeutic quality control of treatment with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1260–3.
11. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236–9.
12. Roddie AMS, Pollock A. Therapeutic control of anticoagulation: how important is patient education? *Clin Lab Haemat* 1988; 10: 109–12.
13. Jørgensen T, Danneskiold-Samsøe B. Nordisk Survey. Antikoagulasjonsbehandling i Norden. Rapport nr. 2/95. Trondheim: Sintef/NIS, 1995.
14. Robinson GL, Gilbertson AD, Litwack L. The effects of a psychiatric patient education to medication program on post-discharge compliance. *Psychiatr Q* 1986–87; 58: 113–8.
15. Sandset PM, Onshuus E. Praktisk gjennomføring av Marevanbehandling. Hefte. Asker: Nycomed, 1999.
16. Brostad F, Onshuus E. Råd til pasienter som behandles med Marevan. Hefte. Asker: Nycomed, 1999.
17. Hofoss D. Hva vet vi om pasienttilfredshet? Hva kan vi bruke kunnskapen til? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 1188–95.
18. Wahlberg T. Carriers and noncarriers of hemophilia A. Evaluation of bleeding symptoms registered by a self-administered questionnaire with binary (no/yes) questions. *Thromb Res* 1982; 25: 415–22.
19. Heldal M, Seem E, Sandset PM, Abildgaard U. Deep vein thrombosis: a 7-year followup study. *J Intern Med* 1993; 234: 71–5.
20. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–7.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452–63.
22. Strekerud F, Johansen AM, Abildgaard U. Venøs tromboembolisme – insidens og risikofaktorer i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3934–7.

○