

Warfarinbehandling stiller store krav til lege og pasient. Ved «god» behandling er pasienten i målområdet bare 60 % av tiden

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin – fortsatt vanskelig

Antall pasienter som bruker warfarin til profylakse og behandling av tromboembolisk sykdom er nesten doblet i løpet av de siste ti år, og i 2002 vil mer enn 50 000 pasienter i Norge bruke warfarin. Økt bruk må sees i lys av en lang rekke nye kliniske studier som har dokumentert nytten av behandlingen både på tidligere etablerte indikasjoner som venøs trombose og kunstige hjerteventiler og på nyere indikasjoner som atrieflimmer og sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt (1, 2). Behandlingseffektene tyder på at warfarinbehandling hvert år hindrer et betydelig antall arterielle og venøse tromboser i Norge.

Innføring av måleenheten INR (International Normalized Ratio) for måling av antikoagulasjonseffekt gjorde det mulig å gjennomføre kliniske studier slik at resultatene kunne sammenliknes (3). Dette har ført til etablering av nye mål for behandlingsintensitet som medfører mindre risiko for blødning. De aller fleste pasientene vil være godt beskyttet mot trombose med INR-verdier i området 2,0–3,0. Noen pasienter med kunstige, mekaniske hjerteventiler krever trolig mer intens behandling med en INR-verdi i området 2,5–3,5. Det er foreløpig uavklart om pasienter med venøs trombose kan behandles med noe lavere intensitet (INR 1,8–2,5) og om pasienter med arteriell trombose, for eksempel etter gjennomgått hjerteinfarkt, bør ha mer intens behandling (INR 2,5–3,5).

Problemet med warfarin er at dose-respons-forholdet varierer betydelig fra individ til individ, og behandlingen er påvirket av miljø (kost) og inntak av andre medikamenter. Behandlingen, som ofte institueres i sykehus og følges opp i primærhelsetjenesten, stiller store krav både til lege og pasient. Legen må ha gode kunnskaper om indikasjon og behandlingens lengde, monitorering, behandlingsintensitet, dosejustering og interaksjoner. Like viktig er det at pasienten forstår behandlingen og er kjent med faktorer som kan påvirke den. Vellykket warfarinbehandling krever stor nøyaktighet. En eller flere uteglemt doser eller ekstra doser kan føre behandlingen ut av det smale terapeutiske målområdet.

Ved underdosering er det fare for terapi-svikt (trombose). Det er grunn til å anta at et betydelig antall pasienter får trombose på grunn av dette (4). Ved overdosering er det fare for blødningskomplikasjon (5). Warfarin er i dag blant de legemidler som gir flest alvorlige bivirkninger i Norge. Statens legemiddelverk får hvert år meldinger om 40–50 dødsfall der bruk av midlet kan ha vært en viktig medvirkende årsak. Antall meldinger har vært relativt stabilt, til tross for at antall

brukere har økt. Dette kan derfor tyde på stadig bedre gjennomføring og kontroll av warfarinbehandling i Norge.

Andersen & Hammerstrøm publiserer i dette nummer av Tidsskriftet en retrospektiv studie om behandlingskvalitet ved behandling den første måneden etter oppstart av behandling og utskrivning fra sykehus (6). De fant at pasientene var i terapeutisk målområdet 50–60 % av tiden, men dette oppfylte ikke eget kvalitetskrav om at mer enn 60 % av INR-verdiene skulle være i målområdet. De fleste pasientene som lå utenfor målområdet, var underdosert. Likevel er resultatet bra sammenliknet med andre publiserte studier både fra primærhelsetjenesten og fra spesialiserte antikoagulasjonsklinikker i andre land (7). Disse studiene omfatter pasienter som i stor grad var innstilt på warfarin, mens den aktuelle studien omfatter pasienter som ennå delvis var under innstilling på warfarin.

Andersen & Hammerstrøm rapporterer videre at bare ca. 20 % av pasientene fikk dosejustert warfarin samme dag som INR-kontrollen ble utført. Mer enn 50 % fikk dosejustert warfarin dagen etter og hele 20 % etter to døgn. Noen pasienter fikk dosejustert warfarin mer enn fem til ti døgn etter INR-kontrollen. Dette er ikke tilfredsstillende oppfølging, spesielt ikke hos pasienter som er under innstilling på warfarin. Det optimale er at pasienten får kontrollert sin INR-verdi på legekontoret og dosejustert warfarin i forhold til målt INR-nivå.

Hvordan kan så warfarinbehandlingen bli bedre? To ulike strategier er nylig tatt i bruk. Ved spesialiserte antikoagulasjonsklinikker har bruk av dataprogrammer for justering av dosen ført til at flere pasienter har INR-verdier i terapeutisk målområde, men studiene har vært for små til å kunne påvise kliniske forskjeller med hensyn til komplikasjoner (8). Mer lovende og interessant for norsk helsevesen med store avstander er egenmonitorering. Det er nå utviklet robuste apparater til slik bruk. Kliniske studier tyder på at pasienter som selv måler INR-verdien oftere har verdier i terapeutisk målområde (9). Ved Hematologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus har vi nå flere pasienter som selv måler INR. Disse pasientene møter til poliklinisk kontroll 1–2 ganger per år. Dessverre har det ennå ikke lyktes oss å få til en refusjonsordning for slik egenmonitorering i Norge.

Per Morten Sandset
p.m.sandset@ioks.uio.no
Hematologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Litteratur

1. Gjesdal K. Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 191–2.
2. Brouwer MA, Verheugt WA. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1270–4.
3. Sandset PM. Monitorering av peroral antikoagulasjonsbehandling i Norge – anbefaling om overgang til INR-systemet. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3443–5.
4. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. Arch Intern Med 1994; 154: 1443–8.
5. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulation therapy. Lancet 1996; 348: 423–8.
6. Andersen IA, Hammerstrøm J. Warfarinbehandling av venøs tromboembolisme. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1012–6.
7. Ansell JE. Managing oral anticoagulant therapy: optimising patient outcomes. American Society of Hematology; Education Program Book 2000. www.hematology.org/education/hema00/ansell.pdf.
8. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet 1998; 352: 1505–9.
9. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Hutten BA, Mak R et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. Lancet 2000; 356: 97–102.

Per Morten Sandset (f. 1956) er dr.med. og spesialist i indremedisin og i hematologi. Han er daglig leder av Hematologisk forskningslaboratorium ved Ullevål universitetssykehus og sjefredaktør for Thrombosis Research.