

Warfarinbehandling og blødninger

Sammendrag

Bakgrunn. Warfarin er det medikamentet hvor det meldes flest alvorlige og fatale bivirkninger i Norge. Hensikten med studien var å identifisere risikofaktorer for blødningskomplikasjoner.

Materiale og metode. Alle bivirkningsmeldinger med blødninger relatert til warfarin mottatt ved Statens legemiddelverk i perioden 1990–2000 ble gjennomgått.

Resultater. 713 meldinger ble analysert. 71 % av pasientene var over 70 år. Atrieflimmer var den vanligste behandlingsindikasjonen (39 %). Cerebrale blødninger ble rapportert i 57 % av meldingene, og 73 % av disse var fatale. Av de gastrointestinale blødningene var 39 % fatale, av andre blødninger 14 %. INR-verdi på blødnings-tidspunktet var oppgitt i 83 % av meldingene. Gjennomsnittlig INR-verdi for alle meldingene var 4,4 (spredning fra 1,2 til > 8,0), og 74 % av pasientene lå over anbefalt INR-nivå på blødnings-tidspunktet. Hos 63 % oppstod blødningene den første måneden, hos 30 % i løpet av de første fem dagene etter behandlingsstart. Median behandlingsvarighet var kortere ved fatale blødninger (16 dager) enn ved ikke-fatale (24 dager).

Fortolkning. Resultatene viser at blødninger er forbundet med høye INR-verdier og at blødningshyppigheten er størst i startfasen av behandlingen. Bedre kontroll, forsiktigere dosering initialt og INR-verdier i nedre del av anbefalt intervall synes å være enkle tiltak for å redusere antallet blødnings-tilfeller.

Interessekonflikter: Ingen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Anne Berg Breen
Trine Elise Vaskinn
Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Eva Skovlund
Harald Lislevand
Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Antikoagulasjon er livsnødvendig behandling for mange pasienter. Samtidig er det et problem at det terapeutiske vindu for behandlingen er smalt. Det er en krevende oppgave å holde antikoagulasjonsnivået innenfor de anbefalte intervaller målt som INR (International Normalised Ratio) (1). Internasjonalt anbefales INR-intervall fra 2,0 til 3,0 ved atrieflimmer, dyp venetrombose og lungeemboli. Ved mekaniske hjerteklaffer og ved forebyggende behandling etter hjerteinfarkt er anbefalte verdier høyere, fra 2,5 til 3,5 (2). I enkelte undersøkelser har høyere verdier vært brukt, for eksempel ved sekundærforebygging etter hjerteinfarkt (INR-intervall 2,8–4,2) (3, 4). Til grunn for retningslinjene ligger en rekke undersøkelser av sammenhengen mellom antikoagulasjonsbehandling, antikoagulasjonseffekt og blødningsrisiko (2–4).

Ut fra salgstall og definerte døgndoser (5) er det beregnet at totalforbruket er i en størrelsesorden som tilsvarer at 45 000–50 000 personer bruker warfarin daglig. Det totale antall brukere er høyere, siden mange pasienter bruker warfarin over kortere tid enn ett år.

Det enkeltmedikament som i mange år har vært forbundet med flest meldinger om alvorlige bivirkninger er warfarin. Norske leger har plikt til å melde alvorlige og fatale bivirkninger (6) gjennom spontanrapporteringssystemet. Vi kjenner ikke til at det er gjennomført noen undersøkelser basert på systematisk gjennomgang av bivirkningsmeldinger knyttet til bruk av warfarin. Med utgangspunkt i bivirkningsmeldinger i Norge fra perioden 1990–2000 besluttet vi å gjøre en analyse av de kliniske data. Ved en slik tilnærming håpet vi å kunne identifisere risikofaktorer for blødning. Kunnskap om

slike risikofaktorer kan hjelpe oss å forebygge de fryktede blødningskomplikasjonene forbundet med warfarinbehandling.

Materiale og metode

Undersøkelsen er basert på innkomne bivirkningsmeldinger vedrørende warfarin i perioden 1990–2000. Det ble mottatt 725 meldinger om midlet i denne perioden. 12 meldinger ble ekskludert fra videre analyse fordi blødning ikke var den oppgitte bivirkning.

Alle meldinger som gjaldt warfarin og hvor bivirkningen var en blødning ble gjennomgått (n = 713). Dersom flere medikamenter var nevnt, skulle bivirkning av warfarin være den mest sannsynlige årsak.

Følgende data ble registrert: alder, kjønn, indikasjon for warfarinbehandling, varighet av behandlingen, INR-verdi på tidspunktet for blødning, type bivirkning, utfall (fatale/ikke-fatale) og samtidig bruk av andre medikamenter.

I de meldingene hvor blodfortynningsgraden var oppgitt som TT-verdi (trombotest), ble disse omregnet til INR-verdi etter produsentens tabell. TT-verdier oppgitt som ≤ 3 % eller ≤ 5 % ble satt til INR-verdier 8,0 og 5,0 av hensyn til databearbeidingen. Reelle INR-verdier ligger derfor i flere tilfeller høyere enn de som er brukt i de statistiske beregningene.

Blødningssted ble delt i tre hovedkategorier: cerebrale blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger (hematuri, neseblødninger, hudblødninger, hematomer og muskelblødninger).

I noen meldinger var det angitt flere blødningssteder. Vi valgte den mest alvorlige bivirkningen som hoveddiagnose slik at analysene er basert på ett blødningsfokus per melding.

Hovedbudskap

- Blødningsbivirkninger er relatert til høy INR-verdi og behandlingsstart
- INR-verdien er like høy for pasienter som får blødning etter kortvarig og pasienter som får blødning etter mer langvarig behandling
- Forsiktig opptrapping og INR-verdi i nedre del av referanseområdet kan motvirke blødninger

Tabell 2 Warfarinrelaterte blødninger og dødelighet i forhold til INR-verdi og varighet av behandlingen. INR-verdi var oppgitt i 590 meldinger og varighet av behandlingen i 474 meldinger

Diagnoser	Antall n = 713	Fatale (%) n = 380	INR-verdi, gjennom- snitt (spredning) n = 590	Varighet, dager, median (spred- ning) n = 474
Cerebrale blødninger	408	298 (73,0)	4,0 (1,2–7,7)	24 (1–432)
Gastrointestinale blødninger	158	61 (38,6)	5,2 (1,5 – > 8,0)	12 (0–312)
Andre blødninger	147	21 (14,3)	4,6 (1,3–7,5)	18 (1–228)

Tabell 3 Warfarinrelaterte blødninger og dødelighet i forhold til behandlingsindikasjon, INR-verdi og varighet av behandling. Lav behandlingsintensitet: 2,0–3,0; høy behandlingsintensitet: 2,5–3,5

Behandlings- indikasjon	Antall n = 698 ¹	Fatale (%) n = 380	INR-verdi, gjennomsnitt (spredning)	INR-verdi over ønsket nivå (%) n = 581 ²	Varighet, dager, median (spredning) n = 474
Lavintensitets- behandling	532	301 (56,6)	4,3 (1,2–> 8,0)	333 (75,3)	18 (0–240)
Atrieflimmer	279	177 (63,4)	4,2 (1,2–> 8,0)	164 (70,4)	24 (0–240)
Dyp venetrom- bose	137	62 (45,3)	4,6 (1,5–> 8,0)	88 (78,6)	9 (1–168)
Høyintensitets- behandling	166	71 (42,8)	4,4 (1,3–> 8,0)	95 (68,3)	14 (1–432)
Mekanisk hjerte- ventil	62	19 (30,6)	5,0 (2,3–> 8,0)	46 (85,2)	60 (0–312)
Sekundærpro- fylakse etter hjerteinfarkt	59	27 (45,8)	4,2 (1,3–7,7)	32 (65,3)	22 (0–432)

¹ 698 pasienter kunne fordeles på høy eller lav behandlingsintensitet ut fra behandlingsindikasjon

² 581 pasienter med oppgitt INR-verdi som kunne fordeles på høy eller lav behandlingsintensitet

På bakgrunn av indikasjon ble pasientene fordelt i gruppene høy og lav behandlingsintensitet. Ved tolking av resultatene ble anbefalt INR-intervall for høy intensitet satt til 2,5–3,5 og for lav intensitet til 2,0–3,0 (2).

Resultater

Totalt ble 713 bivirkningsmeldinger med blødning relatert til warfarinbruk inkludert

(fig 1). Av disse gjaldt 364 menn (51 %) og 347 kvinner (49 %). I to meldinger var kjønn ikke oppgitt. Gjennomsnittsalderen var 73,6 år (median alder 75,0 år, spredning 24–97 år). 499 av pasientene (71 %) var over 70 år (fig 1).

Av totalt 786 blødningssteder (64 meldinger med mer enn ett blødningssted) var det 420 cerebrale, 174 gastrointestinale og 192 andre lokalisasjoner.

Indikasjonen for warfarinbehandling var oppgitt for 703 pasienter. De hyppigste diagnosene var atrieflimmer (39 %), dyp venetrombose (19 %), mekanisk hjerteventil (9 %) og sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt (8 %) (e-tab 1). Etter indikasjon kunne 698 pasienter fordeles mellom høy og lav behandlingsintensitet. Av totalt 380 fatale blødninger var 298 cerebrale (78 %). Av alle cerebrale blødninger var 73 % fatale, av de gastrointestinale 39 % og av de andre 14 % (tab 2).

INR-verdien var oppgitt i 590 av meldingene (83 %). Gjennomsnittlig INR-verdi uavhengig av behandlingsindikasjon var 4,4 (fra 1,2 til > 8,0). Gjennomsnittlig INR-verdi etter aldersgruppe fordelte seg slik: 61–70 år (n = 106) 4,3; 71–80 år (n = 274) 4,3 og 81–90 år (n=134) 4,5. For cerebrale blødninger var gjennomsnittlig INR-verdi 4,0, for gastrointestinale blødninger 5,2 og for andre blødninger 4,6 (tab 2). Gjennomsnittlig INR-verdi ved lav behandlingsinten-

sitet var 4,3 (fra 1,2 til > 8,0), ved høy 4,4 (fra 1,3 til > 8,0). Av pasienter med oppgitt INR-verdi lå 74 % over anbefalt INR-intervall (tab 3). For fatale blødninger var gjennomsnittlig INR-verdi 4,3, for de ikke-fatale 4,5.

Varigheten av warfarinbehandlingen var oppgitt i 474 av meldingene (67 %). Median varighet av behandlingen for dem med fatal blødning var 16 dager og for dem med ikke-fatal blødning 24 dager. 300 av 474 blødninger skjedde i løpet av første behandlingsmåned, og 142 i løpet av de første fem dagene (fig 2). Av de sistnevnte 142 pasientene hadde 35 indikasjonen atrieflimmer og 46 dyp venetrombose. Gjennomsnittlig INR-verdi for pasienter (n = 116) med blødning de første fem dagene var 4,2 (fra 1,3 til > 8,0).

Samtidig bruk av legemidler som kan bidra til blødninger var oppgitt i 123 meldinger (heparin og lavmolekylært heparin i 52 tilfeller hvorav 14 pasienter med dyp venetrombose, blodplatehemmere i 37 tilfeller og ikke-steroid antiinflammatoriske midler i 34 tilfeller).

Diskusjon

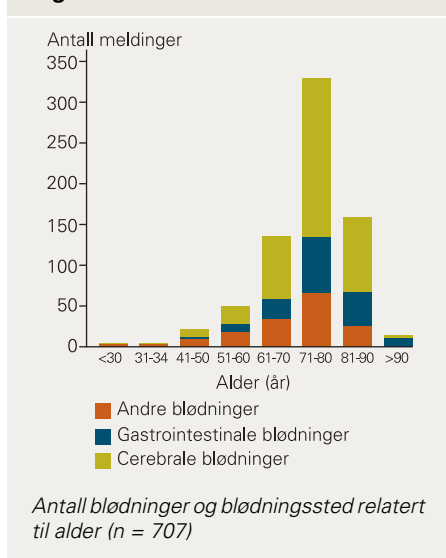
Hovedresultatene fra denne studien er at alvorlige og fatale blødninger opptrer tidlig i behandlingsforløpet hos pasienter med høye INR-verdier. På blødningstidspunktet lå tre firedeler av pasientene over anbefalte verdier for de aktuelle indikasjonene. Blødningene inntraff i løpet av den første måneden hos litt under to tredeler av pasientene, halvparten av disse fikk blødning i løpet av de fem første dagene. Dette viser at i klinisk praksis er oppstart av warfarinbehandling en kritisk periode.

INR-verdier

INR-verdiene hos tre firedeler var høyere enn de verdier som anbefales i dag. I hver sjette melding var INR-verdien > 6,0 på tidspunktet for blødningen. En gjennomsnittlig INR-verdi på 4,4 er over anbefalte verdier (2) selv ved høy behandlingsintensitet. Tar man hensyn til omregningen fra TT til INR, er det sannsynlig at de reelle verdiene var enda høyere (7).

Ulik behandlingsintensitet anbefales i ulike retningslinjer (2–4, 8–10). Dette skyldes ulike oppfatninger om hva som er optimal blodfortynningsgrad ved forskjellige indikasjoner, noe som igjen kan komme av at det ikke er gjennomført nok gode undersøkelser.

De siste årene har tendensen vært å anbefale lavere INR-verdier (1, 2, 11). En nylig publisert epidemiologisk studie fra Sverige viste en klar sammenheng mellom økende INR-verdi og dødelighet. Lavest dødelighet ble observert ved INR-verdi 2,2–2,3, uavhengig av indikasjon (12). En randomisert, kontrollert studie fra USA utført hos pasienter som hadde hatt dyp venetrombose, viste god nytte av langtidsprofylakse med warfarin allerede ved INR-verdier mellom 1,5 og 2,0 (13).

Figur 1


Varighet av behandling

Median varighet av warfarinbehandlingen var 16 dager for fatale og 24 dager for ikke-fatale blødninger. Vi fant ikke bare en opphopning av blødninger den første måneden, men allerede de første dagene etter behandlingsstart. En tredel fikk blødning i løpet av de første fem dagene (fig 2). Dette er så tidlig at man skulle forvente at en høy andel av pasientene ennå ikke hadde nådd terapeutisk blodfortynningsnivå. Det viste seg imidlertid at de fleste hadde høye INR-verdier. Dette kan tyde på at initial dosering er for høy hos noen pasienter. Det er verdt å merke seg at en firedel av pasientene med blødning de fem første dagene hadde atrieflimmer. Disse pasientene er vanligvis ikke avhengige av rask opptrapping av blodfortynningen. Det kan være vanskelig å holde INR-verdien innen anbefalt intervall (14). I en undersøkelse av oral antikoagulasjon hos eldre pasienter med atrieflimmer (15) var blødning hyppigst i den første tiden.

Dyp venetrombose

Hos pasienter med dyp venetrombose var gjennomsnittlig INR-verdi ved blødningstidspunktet 4,6, og behandlingsvarigheten var kort, bare ni dager. Heparin ble ifølge meldingene gitt til 14 av pasientene på blødningstidspunktet. Nær halvparten av blødningene var fatale. Resultatene antyder at pasienter med dyp venetrombose kan få for intens antikoagulasjonsbehandling initialt. I kombinasjon med heparin eller lavmolekylært heparin disponerer dette for blødninger.

Alder/kjønn

Alder er en kjent risikofaktor for blødning (16, 17). Majoriteten, over to tredeler av pasientene, var over 70 år (fig 1). Det er også i denne aldersgruppen vi finner flest brukere av warfarin. INR-verdiene var høyest i de eldste aldersgruppene, det vil si pasienter over 80 år. Det kan tyde på at oppfølging og etterlevelse ikke har vært optimal. Resultatene illustrerer at eldre pasienter må kontrolleres særskilt nøye. Vi fant ingen signifikante kjønnsforskjeller.

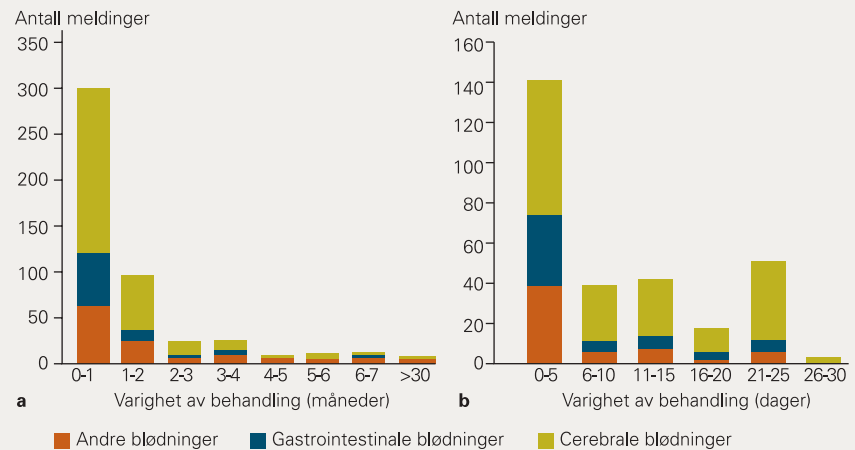
Cerebrale blødninger

Disse utgjorde over halvparten av alle blødninger. I gjennomsnitt hadde pasienter med cerebral blødning en INR-verdi på 4,0 dvs. noe lavere enn ved gastrointestinale blødninger (INR-verdi 5,2) og andre blødninger (INR-verdi 4,6). Cerebrale blødninger hadde svært høy dødelighet (73 %).

Metodebegrensninger

Spontanrapporteringssystemet gir viktig informasjon, men underrapportering er et åpenbart problem (18). Sannsynligvis er det bare 30–50 % av det totale antall dødelige bivirkninger som rapporteres (19, 20). I en mindre norsk studie fant man at kun to av ti fatale eller alvorlige bivirkninger ble meldt til Legemiddelverket (20). Med bakgrunn i

Figur 2



Varighet av warfarinbehandling for blødning oppstod hos 474 pasienter, fordelt etter blødningssted og varighet av behandlingen a) Fra behandlingsstart til > 6 md. b) Fra behandlingsstart til 30 dager

disse tallene er det sannsynlig at antall bivirkninger i forbindelse med warfarinbehandling er betydelig høyere enn det som rapporteres.

I vårt materiale utgjorde fatale bivirkninger en stor andel, sannsynligvis fordi alvorlige meldepliktige bivirkninger som ikke ender med død, rapporteres sjeldnere enn de fatale. Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) Midt-Norge har gjort en undersøkelse for å finne grunner til at leger ikke melder bivirkninger. Årsakene var sammensatte: Bivirkningen var kjent fra før, usikkerhet om det virkelig er en bivirkning, manglende meldeskjema, usikkerhet omkring egen rolle, forglemmelse og nedprioritering (18).

I tillegg til den informasjon vi har registrert, kan det foreligge andre faktorer som meldeskjemaene gir mangelfulle opplysninger om:

- Hyppigheten av kontroller, INR-verdi ved siste kontroll før blødning inntraff og eventuelle doseendringer
- Bruk av medikamenter som interagerer med warfarin
- Samtidige eller interkurrente sykdommer (f.eks. hjertesykdom, maligne sykdommer og infeksjonssykdommer) (1, 21).
- Kosthold, etterlevelse, alkoholbruk og selvmedisinering.

I samarbeid med RELIS gjennomføres det nå en prospektiv kartlegging av warfarinbivirkninger hvor denne typen opplysninger innhentes.

Hva kan gjøres?

Det er viktig med enkle og felles retningslinjer for warfarinbehandling. Våre resultater viser at flertallet av dem som får blødninger under warfarinbehandling, har høye INR-verdier. Flere undersøkelser indikerer at lavere INR-verdier enn det som tradisjonelt

har vært brukt, gir gode behandlingsresultater (12, 13, 22). Vi tror at INR-verdier i nedre del av anbefalt intervall kan være gunstig, spesielt hos eldre pasienter. I startfasen kan det være riktig å trappe opp doseringen mer forsiktig enn det som er vanlig i dag. Andre aktuelle tiltak i forhold til pasientoppfølging er bedre kontrollrutiner, antikoagulasjonspoliklinikker, hjemmemåling av INR og bedre opplæring av pasientene.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315–28.
- 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.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
- Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073–5.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–34.
- Arnesen H. Oral antikoagulasjon – en god, kontrollrevende profylakse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1845.
- Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2215–8.
- Harg P, Lislevand H, Buajordet I, Madsen S. Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 331–2.
- Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–23.
- Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Svaar H, Brørs O, Hilberg T. Forekomst, rapportering og klassifisering av legemiddelrelaterte dødsfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2373–5.