

Warfarinbehandling i allmennpraksis

Sammendrag

Bakgrunn. Warfarinbehandling gir en veldokumentert reduksjon av tromboserisiko, men gjør pasientene mer blødningstruet. Behandlingen skjer mest i allmennpraksis.

Materiale og metode. Studien beskriver et 16 års materiale (1988–2003) av 427 pasienter som fikk warfarinbehandling ved en femlegepraksis, basert på journalgjennomgang. De siste fire år (260 pasienter) kartlegges særlig.

Resultater. Prevalens av warfarinbruk økte fra 0,9 % til 2,7 %, mest på grunn av økt behandling av atrieflimmer. Pasientenes gjennomsnittsalder økte fra 64 år til 72 år. 57 % av INR-verdiene var innenfor anbefalt område. Antall blødninger var 16 per 100 pasientår. De fleste blødninger forekom på INR-verdier innen anbefalt område. Av 14 alvorlige blødninger (2,4 per 100 pasientår) var sju hjerneblødninger, hvorav tre fikk varige pareser og en døde. Hos 14 pasienter førte blødningen til oppdagelse av ny sykdom. Det var kun ett tilfelle av dyp venetrombose blant pasienter på warfarinbehandling i løpet av 572 pasientår, mens tre tilfeller forekom kort tid etter seponering.

Fortolkning. Prevalens av warfarinbrukere var høyere enn vanlig i allmennpraksis. INR-verdier innenfor anbefalt område, antall blødninger og alvorlige blødninger var på nivå med andre undersøkelser. Warfarinbehandling gir høy gevinst til tross for blødningsfare og kan gjennomføres i allmennpraksis.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 187

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin forebygger trombose og emboli ved en rekke tilstander (1–4). Indikasjonsstilling og behandlingsstart skjer oftest ved sykehus, mens den videre gjennomføringen av behandlingen hovedsakelig skjer i allmennpraksis (5). Årlig meldes 40–50 dødsfall av warfarinblødninger (6). Legemiddelstatistikk viser en økning i warfarinbruk (7), og det har vært en tendens til å utvide indikasjonene (8–12). Mye forskning er utført på warfarinbehandling (13), men lite i allmennpraksis.

Hensikten med denne undersøkelsen var å se på forekomst av warfarinbehandling i en norsk allmennpraksis over en periode på 16 år og å se nøyer på kvaliteten av behandlingen med fokus på INR-nivåer, blødningsrisiko, nye trombosestilfeller og håndtering av bivirkninger i den siste fireårsperioden.

Materiale og metode

Legegruppen Grandgården i Arendal består av fem allmennpraktikere som siden april 1984 har brukt et elektronisk journalsystem. Legegruppen har hatt de samme legene i over 25 år (bortsett fra enkelte vikarer), og har en stabil pasientpopulasjon og konsultasjonshyppighet. Start av warfarinbehandling skjer oftest ved lokalsykehuset, med rask tilbakeføring til primærlegen. Vedrørende indikasjonsstilling, behandlingsvarighet og -intensitet følges gjeldende retningslinjer (2, 3, 5). Man tilstreber et INR-nivå på 2,5–3,5 for pasienter med operert mekanisk hjerteventil eller gjennomgått hjerteinfarkt og 2,0–3,0 for øvrige indikasjoner. Pasientene har konsultasjonstid samtidig med INR-prøven og møter på laboratoriet litt før timeavtalen. Resultatet og warfarindoseringen føres i pasientkort og i journal. Som rettledning for dosering og kontroll bruker legene som regel Sandsets veiledningshefte (14). Pasientene får muntlig og skriftlig (15) informasjon om warfarinbehandling. Prøvene analyseres ved eget laboratorium med metoden Nycomed Trombotrack II, fra november 1999 med bruk av PT-INR-verdier. Laboratoriet gjennomfører daglig intern kvalitetskontroll av INR-målingene og deltar i fast ekstern kontroll (NOKLUS).

I februar 2004 ble det søkt i journalarkivet etter alle pasienter som hadde brukt warfarin i perioden 1.1. 1988–1.1. 2004. De ble registrert med fødselsår, kjønn og indikasjon for bruk av warfarin. Hvis pasienten hadde flere indikasjoner for antikoagulasjonsbehandlingen, ble kun den med best dokumentasjon for livslang behandling valgt. Det ble notert

om pasienten brukte warfarin 1. januar 1988, 1992, 1996, 2000, 2004.

Journalene til pasienter som hadde brukt warfarin i fireårsperioden 2000–04 ble gjennomgått nærmere med registrering av tidspunkt for behandlingsstart og eventuell seponering. Det ble registrert indikasjon for behandling, hvor denne var startet, om pasienten i tillegg til trombosesykdommen hadde aktiv kreftsykdom, hjertesvikt eller diabetes, og samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) eller acetylsalisylsyre.

Alle tilfeller av blødning ble detaljert registrert med type og grad, INR-nivå på blødningstidspunktet hvis tilgjengelig, om blødningen hadde sammenheng med annen sykdom eller skade og hvilke tiltak som ble satt i verk av lege. Blødningsgrad ble vurdert som *alvorlig* ved Hb-fall > 2 g/dl eller behov for transfusjon eller blødning til kritisk organ (intrakranielt). Blødningen ble vurdert som *klinisk relevant, ikke alvorlig* ved hudblødninger > 10 cm × 10 cm eller neseblødninger med varighet over fem minutter eller to residiv første døgn eller behov for legebehandling (pakking), all makroskopisk hematuri og annen blødning med kliniske konsekvenser. Blødningen ble vurdert som *triviell* hvis den ikke oppfylte kriteriene for klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.

Alle INR-verdiene i fireårsperioden ble registrert, også de første verdiene ved oppstart av warfarin for terapeutisk nivå var nådd. Alle tilfeller av ny trombosesykdom i fireårsperioden ble registrert. Dataene ble hentet fra legegruppens journalsystem. Dersom pasientene hadde vært i kontakt med legevakten for Arendal og omegn eller vært innlagt i sykehus, ble opplysninger også hentet fra disse steder.

Resultater

I løpet av 16-årsperioden fra 1988 til 2004 var det 446 pasienter som hadde brukt war-



Hovedbudskap

- Warfarinbehandling gir en veldokumentert reduksjon av tromboserisiko
- De fleste blødninger forekom på INR-verdier innenfor terapeutisk område, med hjerneblødning som alvorligste komplikasjon
- Allmennpraktikere bør ha oppmerksomheten rettet mot de eldre

farin. Av disse var 427 faste pasienter ved legekantoret. Antallet økte gradvis fra 54 den 1.1. 1988 til 158 den 1.1. 2004. Legegruppen hadde på sistnevnte tidspunkt 6 002 listepasienter. Dette gir en prevalens på 2,7 % per 1.1. 2004 og tilsvarer 40 warfarinbrukere i en standard fastlegepraksis med 1 500 pasienter. Hvis man forutsetter at pasientgrunnlaget har vært stabilt gjennom 16-årsperioden, får man en gradvis økning av prevalens fra 0,9 % til 2,7 %. Økningen skyldes særlig pasienter med atrieflimmer (fig 1). Gjennomsnittsalder for warfarinbrukerne har vært økende fra 64 år (1988) til 71 år (2004), og andel menn har variert fra 69 % til 64 %, med en synkende tendens gjennom perioden.

Perioden 2000–04

Det var 45 673 konsultasjoner ved legekantoret i fireårsperioden. Det ble utført INR-prøver hos warfarinbrukere ved 5 376 konsultasjoner (12 %). Dette betyr at hver 8.–9. konsultasjon omfattet INR-prøve og at hver lege hadde ca. to per dag. 273 pasienter brukte warfarin. 260 av disse var faste ved legekantoret, og det er disse som omfattes av undersøkelsen. Gjennomsnittsalder var 69 år, og 62 % var menn. 85 % hadde startet behandlingen i sykehus, 15 % hos fastlegen, hovedsakelig pasienter med atrieflimmer. Gjennomsnittlig behandlingstid var 5,3 år (0,1–27,5 år). Gjennomsnittlig behandlingstid innenfor fireårsperioden var 2,2 år (0,1–4 år), noe som gir 572 pasientår på warfarin i denne perioden. Indikasjon for warfarinbehandling er anført i figur 2. Den største gruppen var 107 pasienter med atrieflimmer. Disse hadde gjennomsnittsalder 74 år, og 67 % var menn. Atrieflimmergruppen hadde 215 pasientår på warfarin. Av de 260 pasientene hadde 14 % hjertesvikt, 11 % diabetes og 9 % aktiv kreftsykdom.

INR-verdier

Antall målte INR-verdier for de 260 pasientene var 5 251 (9,2 per pasientår). Dette gir et gjennomsnittlig intervall på 5,6 uker mellom hver prøve.

57 % av INR-verdiene var innenfor anbefalt område, 25 % var over og 18 % under. INR > 6 ble registrert i 37 tilfeller (0,7 % av prøvene) hos 32 pasienter. Forsøk på å finne årsak til så høy verdi er registrert i tabell 1. I tre tilfeller ble pasienten innlagt i sykehus og i tre ble warfarin seponert helt. I de resterende 31 ble det kun gjort dosejustering av warfarin. Det var tre blødninger (8 %) blant disse. INR > 8 ble registrert i 11 tilfeller. En av disse hadde blødning.

NSAID og acetylsalisylsyre

Det ble registrert samtidig bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler hos 17 pasienter, 12 med en kort kur (1–2 uker), fire med flere korte kurer. Ingen av disse hadde blødninger omkring tiden for inntaket. En pasient fikk en lang kur med piroxicam. Han fikk ulcus duodeni med alvorlig blødning. Åtte pasienter hadde samtidig bruk av war-

farin og acetylsalisylsyre som vedvarende antikoagulasjon. Tre av disse fikk blødning, to lett hematuri og en alvorlig tarmblødning fra kolonpolyp.

Blødninger

Hos 72 pasienter (28 %) ble det registrert 91 blødninger. Dette gir 16 blødninger per 100 pasientår på warfarin. 60 pasienter hadde en blødning, ni hadde to, og tre pasienter hadde tre eller flere blødninger. Oversikt over blødningstypene er vist i tabell 2. Her er det tatt med åtte pasienter med fall i hemoglobin, der de fleste antas å skyldes blødning i mage-tarm-kanalen, uten at fokus ble funnet. I 65 av 91 tilfeller var INR-verdien på blødningstidspunktet kjent. Gjennomsnittsverdien for disse var 2,8. 57 % av verdiene var innenfor anbefalt område, 28 % over og 15 % under. I 23 av 91 tilfeller av blødning ble pasienten lagt direkte inn i sykehus. Av de 68 som ikke ble innlagt, fikk én seponert warfarin, 26 fikk redusert dosen og 41 fortsatte på uforandret dose. Det ble ikke gitt K-vitamin poliklinisk.

Diagnostisk utredning av blødninger førte til at ny sykdom ble oppdaget hos 14 pasienter, hvorav sju nye krefttilfeller. Hos ytterligere 14 var ytre skade, operasjon eller kjent kreftsykdom medvirkende til blødningen. Blødning forekom hos 16 % av pasientene under 70 år og 37 % over 70 år, alvorlige blødninger tilsvarende hos 3 % og 7 %, til tross for at gruppen over 70 hadde en høyere andel av sine INR-verdier innenfor anbefalt område (59 % mot 51 %).

Alvorlige blødninger

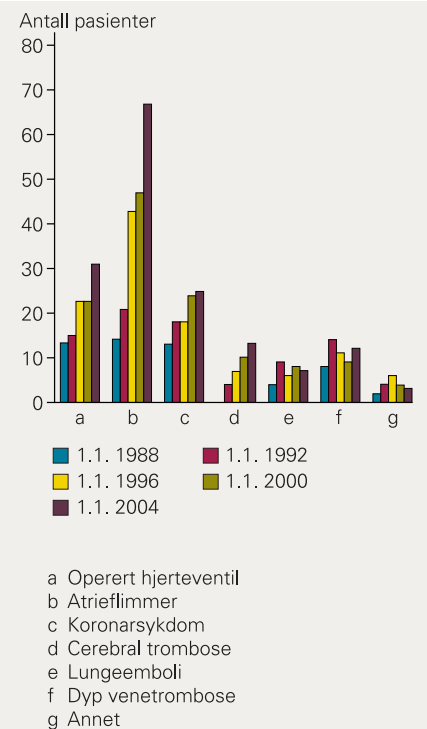
Hos 14 pasienter ble det registrert 14 alvorlige blødninger. Dette gir 2,4 alvorlige blødninger per 100 pasientår på warfarin. Hos 13 var INR-verdien på blødningstidspunktet kjent. Av disse var 62 % innenfor og 38 % over anbefalt område. Alle ble akuttinnlagt i sykehus. En nærmere beskrivelse av disse pasienter finnes i tabell 3. Sju pasienter hadde alvorlige blødninger med stort blodtap, men alle overlevde. Sju pasienter fikk hjerneblødning, to av disse etter hodeskader. Tre ble bra restituert, tre fikk varige pareser med behov for sykehjem og en døde som direkte følge av hjerneblødningen.

Hos gruppen på 107 pasienter med atrieflimmer ble det påvist fire alvorlige blødninger, hvorav to hjerneblødninger. Ingen døde, men én fikk varige pareser.

Trombose under warfarinbehandling

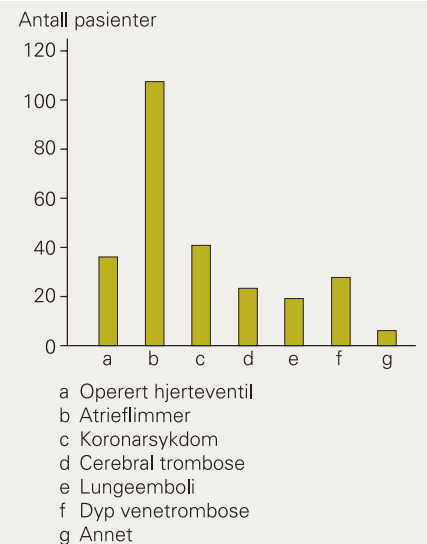
Blant de 260 pasientene på warfarin ble det i løpet av 572 pasientår registrert hjerteinfarkt hos 12 pasienter, hvorav én døde, cerebral trombose (hjerneblødning utelukket ved CT) hos åtte pasienter, hvorav én døde, en trombose i a. iliaca og en dyp venetrombose. For disse 22 pasientene var 55 % av alle INR-verdiene gjennom fire år innenfor anbefalt område, 25 % over og 20 % under. Ny trombose sykdom forekom hyp-

Figur 1



Prevalens av indikasjoner for bruk av warfarin på fem forskjellige tidspunkter

Figur 2



Indikasjon for bruk av warfarin hos 260 pasienter

pigst i pasientgruppen over 70 år (11 % mot 4 %). Undergruppen på 107 pasienter med atrieflimmer hadde i løpet av 215 pasientår to tilfeller med cerebral emboli.

Trombose etter seponering av warfarin

Blant de 43 pasientene som hadde avsluttet warfarinbehandling i fireårsperioden, ble det innenfor samme fireårsperiode registrert seks tilfeller av trombose sykdom etter seponering,

Tabell 1 Sannsynlig forklaring til INR-verdi > 6 i 37 tilfeller

Forklaring	Antall INR > 6
Oppstart siste måned	12
Misforståelser, feilbruk	6
Utenlandsreise	3
Medikamentell interaksjon (antibiotika i begge)	2
Ingen sannsynlig forklaring	14

tre innen en måned. To fikk lungeemboli og en dyp venetrombose, en fikk residiv av atrieflimmer med cerebral emboli og to hjerteinfarkt.

Diskusjon

Den retrospektive metoden med gjennomgang av pasientjournaler medfører en del svakheter og utfordringer. Validiteten er naturlig nok størst ved håndtering av «harde» data som kjønn, alder, diagnoser og laboratorieprøvesvar, lavere i forhold til sykehistorie.

Prevalensen av warfarinbehandling i denne legepraksisen har økt fra 0,9 % til 2,7 % på 16 år. Økningen skyldes hovedsakelig antikoagulasjon av pasienter med atrieflimmer. Normal prevalens hevdes å være 0,7 % (5). Overhyppigheten kan skyldes høy gjennomsnittsalder.

INR-verdiene

57 % av verdiene lå i terapeutisk område. I en italiensk studie fra antikoagulasjonsklinikker

var andelen 63 % (16), i en studie fra irsk allmennpraksis 43 % (17). I en norsk studie på dyp venetrombose var andelen 57 % de første fire uker (18). Andel verdier innenfor terapeutisk målområde gir ikke et helt korrekt bilde av estimert tid i INR-målområdet. Sammenlikninger av denne typen er derfor vanskelige og usikre på grunn av forskjellige metoder (13). Uansett synes det vanskelig å nå målet om $\frac{2}{3}$ av verdiene innenfor terapeutisk område (5). 8 % blødningstilfeller ved INR > 6 er helt samsvarende med en amerikansk studie (19). En stor andel av disse kom kort tid etter oppstart av behandlingen. Behandlingsstart og overføring mellom sykehus og primærlege er en risikosituasjon som krever nøye overvåking (20).

Noen brukte NSAID-preparater, tross advarsler mot slik kombinasjon (5). Det var lite problemer, sannsynligvis fordi nesten alle kurene var på under to uker.

Blødninger

I denne undersøkelsen er forekomsten av alle blødninger 16 per 100 pasientår. Dette samsvarer med en engelsk studie fra allmennpraksis, som viste 15 blødninger per 100 pasientår (21). Forekomsten av alvorlige blødninger er 2,4 %. En engelsk (21), en italiensk (16) og en skotsk (22) studie viste henholdsvis 3,5 %, 1,8 % og 2,8 %.

72 % av blødningene kom på normale eller lave INR-verdier, og selv alvorlige blødninger, særlig hjerneblødninger, hadde of-

test normale verdier. Dette avviker fra andre undersøkelser (6, 13). Antall blødninger, og særlig de alvorlige, var høyere hos pasientene over 70 år, noe som bekreftes i andre studier. Dette tilsier et forsterket kontrollapparat for denne gruppen.

Hos 14 av 72 pasienter med blødning var dette første tegn på andre sykdommer, og det kan tenkes at warfarin bidro til at man oppdaget disse tidligere.

Forekomst av kun én dyp venetrombose og ingen lungeembolier viser at tromboser/embolier på venesiden var nærmest fraværende hos denne pasientgruppen. Imidlertid forekom tre tilfeller av dette kort tid etter seponering av warfarin. Dette viser hvor vanskelig avgjørelsen om å seponere warfarin kan være.

Atrieflimmer

Undergruppen med atrieflimmer utgjorde 215 pasientår. I denne gruppen vil man forvente ca. 5 % årlig insidens av cerebrale embolier (4), altså ca. 11 slag. Gjennomført warfarinbehandling vil normalt gi 68 % risikoreduksjon (4), som vil tilsi ca. fire slag. I dette pasientmaterialet var det to. Tallene er små og må tolkes med varsomhet, men tyder på at behandlingen gav den forventede gevinst. Warfarinbehandlingen av atrieflimmer sparte ni emboliske hjerneslag. Prisen var to hjerneblødninger, hvorav en førte til varig invaliditet.

Er det verdt innsatsen?

Omfattende dokumentasjon viser at gevinsten av warfarinbehandling etter gjeldende retningslinjer er større enn ulempene. Behandlingen krever mye tid fra pasienten med månedlige besøk eller oftere hos fastlegen. Videre krever det en betydelig del av allmennlegers tid. Den viktigste kostnad ved behandlingen er likevel påført alvorlig blødning som kan resultere i død eller varig funksjonshemming. I denne undersøkelsen utgjør kostnaden ett dødsfall og tre pasienter i sykehjem i løpet av en fireårsperiode. Likevel blir konklusjonen at dette er en behandlingsmetode med høy gevinst som kan gjennomføres i allmennpraksis.

Tabell 2 Klassifisering av 91 tilfeller av blødning hos 72 pasienter på warfarinbehandling

Blødningstype	Antall blødninger	Blødningsgrad		
		Triviell	Klinisk relevant Ikke alvorlig	Alvorlig
Neseblødning	23	16	6	1
Blødning i hud og konjunktiva	17	15	2	0
Mage-/tarmlblødning	18	4	10	4
Blødning i urinen	11	0	10	1
Hb-fall uten kjent grunn	8	1	6	1
Hjerneblødning	7	0	0	7
Andre blødninger	7	1	6	0
Sum	91	37	40	14

Tabell 3 14 pasienter på warfarin med alvorlige (livstruende) blødninger, alle innlagt i sykehus

Blødningstype	INR-verdi	Alder	Kjønn	Kort sykehistorie
Tarmlblødning	3,9	84	K	Marevan + brexido. Ulcus duodeni. Trippelkur. Bra. Hb 8,6
Tarmlblødning	2,7	75	K	Cancer coli. Operert. Bra. Hb 7,0
Tarmlblødning	2,0	67	M	Marevan + Albyl-E. Colonpolypper. Operert. Bra. Hb 8,8
Hematemes	4,9	78	M	Lungekreft med spredning. Terminal. Hb 9,8
Hematemes	5,6	71	K	Ulcus duodeni. Sklerosert. Bra. Hb 5,6
Hematuri	2,8	77	K	Komplisert av pneumoni, hjertesvikt og nyresvikt. Hb 7,8
Neseblødning	2,6	48	M	Kraftig neseblødning. Hb 12,0
Hjerneblødning	2,3	83	K	Blødning venstre hemisfære. Moderate pareser. Godt restituert
Hjerneblødning	3,9	81	K	Blødning frontalt høyre side. Bra restituert
Hjerneblødning	2,0	77	M	Hodeskade med subaraknoidalblødning. Pareser. Sykehjem
Hjerneblødning	2,8	76	M	Hodeskade etter fall. Subduralt hematoma. Operert og restituert
Hjerneblødning	2,4	76	M	Blødning occipitalapp og sideventrikel. Pareser. Sykehjem
Hjerneblødning	Mangler	72	K	Store pareser. Sykehjem
Hjerneblødning	7,5	67	M	Hjerneblødning med respirasjonssvikt og hjertestans. Død

Manuskriptet ble godkjent 26.10. 2005.

Jeg takker Christian Borchgrevink for god veiledning i arbeidet med studien og artikkelen og en kollegagruppe med forskningsinteresserte allmennpraktikere i Aust-Agder for nyttig assistanse. Arbeidet er utført ved hjelp av to måneders allmennpraktikerstipend fra NSAM.

Litteratur

1. Sandset PM. Monitorering av antikoagulasjonsbehandling i Norge – anbefaling om overgang til INR-systemet. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3443–5.
2. Arnesen H. Oral antikoagulasjon – en god, kontrollkrevende profylakse. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 120: 1845.
3. Sandset PM. Antikoagulasjonsbehandling med warfarin – fortsatt vanskelig. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 992.
4. Gjesdal K. Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 191–2.
5. Hunskaar S, red. Allmennmedisin. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 2003: 188–9.
6. Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam Å et al. Warfarinbehandling og blødninger. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1835–7.
7. Statens legemiddelverk. Legemiddelbivirkninger i Norge 2003. Årsrapport. Oslo: Statens legemiddelverk, 2004.
8. Gjesdal K. Antikoagulasjonsbehandling ved forbigående atrieflimmer. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 950–2.
9. Sundar T. Antikoagulasjon som sekundærprofylakse mot blodpropp. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1169.
10. Ridker PM et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 348: 1425–33.
11. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347: 1019–22.
12. Reikvam Å, Madsen S, Landmark K. Antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt – acetylsalisylsyre, warfarin eller begge? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1838–40.
13. Ansell JE. Managing oral anticoagulant therapy: optimising patient outcomes. American Society of Hematology. Book 2000 Education Program. www.hematology.org/education (26.10.2005).
14. Sandset PM. Marevanbehandling – en veileder i praktisk gjennomføring. Asker: Nycomed, 2004.
15. Brosstad F. Legens råd til pasienter som behandles med Marevan. Asker: Nycomed, 2003.
16. Pengo V et al. Italian study on complications of oral anticoagulant therapy-ISCOAT. Thromb Hemost 2001; 85: 418–22.
17. Casey M, Hanley K. A measurement of the efficacy of anticoagulation monitoring in a general practice based setting. Ir Med J 2001; 94: 245–6.
18. Andersen IA, Hammerstrøm J. Warfarinbehandling av venøs tromboembolisme. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1012–6.
19. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch Intern Med 2000; 160: 1612–7.
20. Sandberg S. Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3435–6.
21. Hollowell J et al. The incidence of bleeding complications associated with warfarin treatment in general practice in the United Kingdom. Br J Gen Pract 2003; 53: 312–4.
22. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2002; 162: 1067.