

# **Forekomst og håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud**

**Dag Christian Skøien**



Masteroppgave i farmasi

Senter for farmasi / Institutt for indremedisin

**UNIVERSITETET I BERGEN**  
**2010**



## Forord

Denne oppgaven er skrevet i det siste studieåret av farmasistudiet ved Universitetet i Bergen.

Jeg vil takke min veileder professor Bo Staffan Uhlen ved Institutt for Indremedisin, Senter for Farmasi for grundige tilbakemeldinger under skriveprosessen. Videre vil jeg rette en takk til min eksternveileder Kari Lise Norli Bjodland ved Sykehusapoteket Drammen for kontinuerlig praktisk veiledning under gjennomføringen av studien. Jeg vil i tillegg rette en takk til helsefaglig direktør Martin Frank Olsen ved Sykehuset Buskerud. Til slutt vil jeg takke øvrige ansatte ved Sykehuset Buskerud som har bidratt til studien.

Alle eventuelle feil i oppgaven er helt og holdent mitt ansvar.

Dag Christian Skøien

# Innhold

<b>1 Innledning.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Hemostase, trombose og vitamin K.....</b>	<b>9</b>
2.1 Hemostase.....	9
2.1.1 Den primære hemostasen.....	9
2.1.2 Den sekundære hemostasen.....	9
2.2 Trombose.....	12
2.2.1 Arteriell trombe.....	12
2.2.2 Venøs trombe.....	12
2.2.3 Indikasjonsgrunnlag for antitrombotisk behandling.....	13
2.3 Vitamin K.....	13
<b>3 Warfarin.....</b>	<b>14</b>
3.1 Warfarins egenskaper.....	14
3.1.1 Metabolisme.....	14
3.1.2 Virkningsmekanisme.....	15
3.2 Måling av antikoagulasjonseffekt.....	17
3.3 Interaksjoner med warfarin.....	17
3.3.1 Farmakokinetiske interaksjoner.....	18
3.3.2 Farmakodynamiske interaksjoner.....	18
3.3.3 Håndtering av interaksjoner.....	19
3.3.4 Forekomsten av interaksjoner med warfarin i andre studier.....	20
3.4 Eldre og warfarinbehandling.....	21
3.5 Alternativ til warfarin.....	21
3.5.1 Ximelagatran.....	21
3.5.2 Dabigatranexilat.....	22
<b>4 Formål.....</b>	<b>24</b>
<b>5 Materiale og metoder.....</b>	<b>25</b>
5.1 Materiale.....	25
5.1.1 Datakilder.....	25
5.1.2 Utvalg.....	25
5.2 Metode.....	25

5.2.1 Seleksjon av pasienter.....	26
5.2.2 Bruk av pasientjournal.....	26
5.2.3 Analyseverktøy.....	27
5.2.4 Interaksjoner inkludert i studien.....	27
5.2.5 Personvern.....	28
<b>6 Resultater.....</b>	<b>29</b>
6.1 Pasientenes alder.....	29
6.2 Legemiddelordinasjoner i utvalget.....	30
6.3 Pasientenes warfarinbehandling.....	31
6.4 Legemiddelinteraksjoner med warfarin.....	32
6.4.1 Forekomst av pasienter med interaksjoner.....	32
6.4.2 Forekomst av interagerende ordinasjoner.....	34
6.4.3 Interaksjonenes grad av klinisk betydning.....	37
6.4.4 Interaksjonenes dokumentasjonsgrunnlag.....	40
6.4.5 Interaksjonenes effekt.....	41
6.5 Håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin.....	43
6.5.1 Håndtering av interaksjoner som kan forlenge protrombintid.....	43
6.5.2 Håndtering av interaksjoner som kan gi nedsatt trombocyttfunksjon.....	44
<b>7 Diskusjon.....</b>	<b>46</b>
7.1 Metodologiske forhold.....	46
7.1.1 Lovverk og etikk.....	46
7.1.2 Valg av analyseverktøy.....	47
7.1.3 Metode for kartlegging av hvordan interaksjoner håndteres..	49
7.2 Svakheter med metode.....	51
7.2.1 Håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin.....	51
7.2.2 Registreringsfeil og kvalitetssikring.....	52
7.2.3 Informasjon til ansatte på postene.....	54
7.2.4 Utvalgets størrelse.....	54
7.2.5 Ufullstendig datamateriale.....	55
7.2.6 Registrering av oppstart, kontinuering og seponering av interaksjoner.....	56
7.3 Pasientene.....	57

7.3.1 Aldersfordeling.....	57
7.3.2 Polyfarmasi.....	57
7.3.3 Interaksjoner og grad av polyfarmasi.....	58
7.4 Legemiddelordinasjoner i utvalget.....	59
7.5 Pasientenes warfarinbehandling.....	59
7.6 Forekomst av legemiddelinteraksjoner med warfarin.....	61
7.6.1 Forekomst av pasienter med interaksjoner.....	61
7.6.2 Forekomst av interagerende ordinasjoner.....	63
7.6.3 Initiert, kontinuerende og seponering av interaksjoner....	64
7.6.4 Interaksjonenes grad av klinisk betydning.....	66
7.6.5 Interaksjonenes effekt.....	68
7.7 Håndtering av legemiddelordinasjoner med warfaring.....	69
7.7.1 Håndtering av interaksjoner som kan påvirke protrombintid.....	69
7.7.2 Håndtering av interaksjoner som kan gi nedsatt trombocytffunksjon.....	70
7.8 Videre studier.....	74
<b>8 Konklusjon.....</b>	<b>76</b>

# 1 Innledning

Warfarin er et mye brukt antikoagulasjonsmiddel [1]. Bivirkningsmeldinger fra Statens legemiddelverk viser gjentatte ganger at warfarinbehandling er et risikoområde [2]. Warfarin er det legemidlet det årlig meldes om flest alvorlige og dødelige bivirkninger. I en betydelig andel av meldingene mistenkes det at samtidig behandling med ett eller flere legemidler kan ha bidratt til blødning. I flere tilfeller med dødelig utfall, brukte pasientene legemidler i kombinasjon med warfarin som førte til effekt utover terapeutisk område. Resultater fra en rekke studier tyder også på at en betydelig andel blødningstilfeller skyldes behandling med legemidler som interagerer med warfarin [3-5].

En studie fra 2008 gjort ved fem sykehus i Norge, viser at warfarin er det legemiddelet som oftest er involvert i nye legemiddelinteraksjoner på sykehus [6]. Studien, kombinert med flere internasjonale studier, underbygger påstanden om at forekomsten av legemiddelinteraksjoner med warfarin, generelt er høy i pasientgrupper som behandles med warfarin. [7-8]. Det er påvist at legemiddelinteraksjoner med warfarin øker blødningsrisiko [9]. Derfor er det viktig å ta hensyn til behandling med warfarin ved oppstart eller seponering av andre legemidler, samt å være oppmerksom på kliniske manifestasjoner som tyder på blødning under pågående behandling med interagerende legemidler.

Blødningsrisiko varierer betydelig ved behandling med ulike interagerende legemidler i kombinasjon med warfarin [9]. Dette medfører at ikke alle interaksjoner kan vurderes likt. I tillegg er litteraturen som omhandler interaksjoner med warfarin av varierende kvalitet [10]. Derfor kan det være problematisk å vurdere den kliniske betydningen av interaksjoner med warfarin.

I oppslagsverkene Felleskatalogen og Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, er det listet opp nærmere hundre interaksjoner med warfarin [11-12]. Flere av interaksjonene omfatter legemiddelgrupper slik at det reelle antallet er høyere. Det høye antallet interaksjoner gjør at det er problematisk å ta hensyn til alle. Det er sannsynligvis heller ikke mulig å være oppmerksom på et så stort antall interaksjoner til enhver tid.

På bakgrunn av dette var det ønskelig å gjennomføre en studie som kartlegger forekomsten av legemiddelinteraksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud. Studien kartlegger også

hvordan denne typen interaksjoner håndteres, i den grad dette var mulig med datamaterialet som ble brukt. Formålet med dette er å kartlegge om det er behov for forbedring av rutiner for håndtering av interaksjoner med warfarin.



## 2 Hemostase, trombose og vitamin K

### 2.1 Hemostase

En karskade utløser en rekke mekanismer som fører til at blødninger stopper.

Fellesbetegnelsen for disse prosessene er hemostase. Hemostasen består av flere trinn som avløser hverandre i bestemt rekkefølge. Hemostase kan inndeles i primær og sekundær hemostase [13].

#### 2.1.1 Den primære hemostasen

Trombocytter sirkulerer normalt i blodet uten å aggregere. Når et blodkar skades kommer trombocytene i kontakt med vev som normalt ikke er eksponert. Kontakten med kollagenfibrer fører til at trombocytene eksponerer reseptorer på overflaten som binder von Willebrand-faktor i karveggen og fibrinogen i blodet. Følgelig bindes trombocytene til den skadete karveggen og til hverandre. I prosessen frigjøres også blant annet serotonin, ADP<sup>1</sup>, og tromboksan A<sub>2</sub>. Serotonin fører til at karet trekker seg sammen rundt skadestedet slik at blodtap minimeres, ADP aktiverer flere trombocytter, og tromboksan A<sub>2</sub> forsterker aggregering ved å stimulere trombocytene til å uttrykke GPIIb og GPIIIa reseptorer som binder fibrinogen. I tillegg eksponeres platefaktor III på overflaten til aktiverte trombocytter. Dette fosfolipidet bringer inaktive koagulasjonsfaktorer i perfekt posisjon for at de skal kunne reagere med hverandre og aktiveres [14].

#### 2.1.2 Den sekundære hemostasen

Det finnes en rekke forbindelser i blodet som både hemmer og fremmer koagulasjon. Forholdet mellom hemmende og fremmende forbindelser bestemmer om blodet koagulerer eller ikke. Forbindelser som fremmer koagulasjon er normalt inaktive, mens de som hemmer koagulasjonen er aktive. Blodårene er kledd innvendig med endotelceller som frigjør koagulasjonshemmende stoffer slik at blodet ved normale forhold ikke koagulerer. Ved

---

<sup>1</sup> Adenosindifosfat

karskade eksponeres vev som blodet normalt ikke er i kontakt med. Når blod kommer i kontakt med dette vevet, starter en kaskade med flere trinn som fører til koagulasjon [15-16].

Koagulasjon skjer via to aktiveringssystemer: det indre og det ytre aktiveringssystemet. I det indre aktiveringssystemet er alle faktorene som fører til koagulasjon i blodet, og utløses av at blodet kommer i kontakt med kollagenfibrer. Det ytre aktiveringssystemet utløses av forbindelser som ikke finnes i blodet, men i vevet omkring blodkarene, og kalles vevsfaktor. Det ytre aktiveringssystemet sørger for at blod som har lekket ut av skadede blodkar koagulerer. Disse to aktiveringssystemene konvergerer før de siste trinnene i kaskaden, og virker sammen for at blod skal koagulere ved karskade.

Forbindelsene som fører til koagulasjon er en rekke forløpere til enzymer og kofaktorer som aktiveres trinnvis i bestemt rekkefølge. Det indre aktiveringssystemet starter med at faktor XII kommer i kontakt med kollagenfibrer og aktiveres. Faktorene XI, IX, X og protrombin (II) aktiveres deretter i rekkefølge. Hvert trinn i kaskaden forsterkes ved at en liten mengde av en faktor aktiverer en større mengde av neste faktor. Til slutt omdanner trombin (IIa) fibrinogen (I) til fibrin (Ia).

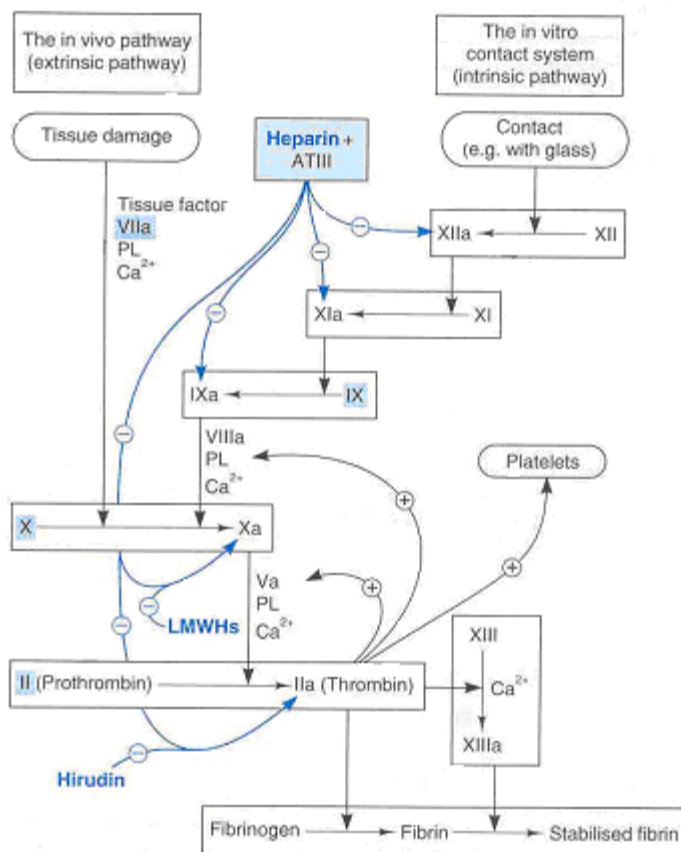
Det ytre aktiveringssystemet har færre trinn. Det starter med at faktor VII danner et kompleks med vevsfaktor (III). Komplekset aktiverer faktor X. Fra dette trinnet følger det ytre aktiveringssystemet de samme trinnene som det indre aktiveringssystemet. Felles for disse to systemene er at de siste trinnene fører til at fibrin (Ia) polymeriserer og danner et uløselig nettverk med tråder som forsterker koagelet.

Trombin har flere roller i samspillet som fører til koagulasjon. I tillegg til å aktivere fibrin og faktor XIII, fremmer trombin aggregering av blodplater. Trombin aktiverer også to andre faktorer som ikke er direkte med i koagulasjonskaskaden. Faktor V og VIII aktiveres av trombin og fungerer som kofaktorer i to av trinnene i koagulasjonskaskaden. Faktor Va akselerer dannelsen av trombin (IIa), mens faktor VIIIa akselerer aktivering av faktor X. Trombin (IIa) fører således til dannelse av mer trombin og faktor Xa gjennom positiv tilbakevirkning.

Fibrinogen (I) er et stort stavformet protein som produseres i leveren. Det flyter alltid rundt med blodet og omdannes til fibrin (Ia) ved at trombin (IIa) spalter av det flere polypeptider.

Fibrintrådene danner et løst nettverk som straks styrkes enzymatisk med kovalente kryssbindinger. Enzymet som sørger for det, er faktor XIIIa, som tidligere i kaskaden aktiveres av trombin (IIa).

Noen av trinnene i koagulasjonskaskaden er avhengige av ionisert kalsium og interaksjon med aktiverte trombocytter. Aktiverte trombocytter eksponerer en type fosfolipid på sin overflate. Dette fosfolipidet kalles platefaktor III. Platefaktor III og ionisert kalsium er nødvendig for aktivering av faktor X og protrombin (II). Aktivering av fibrinogen (I) er også avhengig av ionisert kalsium. Figur 2.1 viser trinnene i koagulasjonskaskaden.



**Figur 2.1: Koagulasjonskaskaden og virkested for legemidler som påvirker koagulasjonen [15].**

For at ikke koagulasjon skal fortsette uhemmet i blodkarene, er det mekanismer som begrenser prosessen til skadestedet. Endotelceller som bekle kar innvendig, har et enzym som konverterer intermediater fra arakidonsyre til prostasyklin. Prostasyklin hemmer

plateaggregering. En annen måte koagulasjon hemmes på, er ved dannelse av protein C. Trombin (IIa) aktiverer dette plasmaproteinet som så inaktiverer faktor Va og VIIa. Faktor Va og VIIa akselerer aktiveringen av faktor X og protrombin. Inaktivering av disse kofaktorene vil derfor bremse dannelsen av trombin (IIa) og til slutt fibrin (Ia). Trombin (IIa) som likevel strømmer bort fra skadestedet bindes til plasmaproteinet antitrombin III. Dette kan bare skje i nærvær av heparin som finnes på endotelcellers overflate.

## **2.2 Trombose**

Trombose er en sykdomstilstand og kan sies å være ”hemostase på feil sted og til feil tid”. Det er med andre ord en uhensiktsmessig prosess med dannelse av koagel uten at det er blødning. Virchows triade beskriver tre faktorer som disponerer for trombose: skade i karveggen, langsom eller turbulent blodstrøm, og økt tendens til koagulasjon. Disse tre faktorene kan føre til trombose hver for seg eller sammen. Risikoen for trombose øker dersom flere av disse tre faktorene forekommer samtidig [17-18].

### **2.2.1 Arteriell trombe**

Den vanligste årsaken til arteriell trombose er at blod kommer i kontakt med kollagen når et arteriosklerotisk plakk løsriver. Fettavleiringer som trenger inn i karetts lumen forstyrrer blodstrømmen og kan skape turbulente virvler. Når virvlene er sterke nok kan plakk løsne og rive med seg endotelceller slik at kollagen eksponeres for blod. Kollagen aktiverer blodplatene slik at de aggregerer. Samtidig aktiveres koagulasjonskaskaden og fører til dannelse av fibrinnettverket som forsterker aggregerte blodplater [17].

### **2.2.2 Venøs trombe**

Trombose på venesiden forekommer til tross for at endotelet er uskadet. Blodstrømmen i vener er langsommere enn i arterier og det forekommer ikke fettavleiringer her. Trombose i vene med uskadet endotel har sammenheng med hastigheten på blodstrømmen og balansen

mellom aktivering og hemming av koagulasjonssystemet. I vener med stillestående blod skyldes sannsynligvis trombose frigjøring av små mengder vevsfaktor fra hvite blodceller. Vevsfaktor utløser som kjent koagulasjonskaskaden. I tillegg er koagulasjonshemmingen i stillestående blod svak, slik at koagulasjonskaskaden forløper lettere. Ved slike forhold dannes det tromber som hovedsakelig er bygget opp av fibrin og røde blodceller [17].

### **2.2.3 Indikasjonsgrunnlag for antitrombotisk behandling**

Trombose på arterie og venesiden involverer både blodplateaggregering og koagulasjonssystemet, men i ulik grad. På arteriesiden der blodstrømmen er rask, domineres trombose av blodplateaggregering. Trombene er derfor hovedsakelig bygget opp av blodplater. På grunn av deres oppbygning er arterielle tromber små og harde. På venesiden der blodstrømmen er langsom, dominerer koagulasjonskaskaden med dannelse av fibrin som fanger røde blodceller. På grunn av deres oppbygning er venøse tromber store, røde og geléaktige [18]

Trombens sammensetning er viktig med hensyn til forebyggende behandling. Legemidler som hemmer blodplateaggregering brukes til å forebygge trombose i arterier, mens legemidler som hemmer koagulasjonssystemet brukes til å forebygge trombose i vener [19].

## **2.3 Vitamin K**

Vitamin K er nødvendig for at enkelte av koagulasjonsfaktorene skal dannes. Faktor II, VII, IX og X trenger vitamin K som kofaktor for sin syntese. Dette utnyttes terapeutisk i behandling av trombose og emboli [20].

Det finnes to naturlige former vitamin K: fyllokinon og menakinon. Planter syntetiserer fyllokinon, mens tarmbakterier syntetiserer menakinon. Fyllokinon er den viktigste kilden til vitamin K, siden menakinon ikke absorberes fra tykktarmen i betydelig grad [21]. Vitamin K er fettløselig og avhengig av gallsalter for å bli absorbert [19].

Faktorene II, VII, IX og X er glykoproteiner med flere glutamatsyreenheter samlet på enden av peptidkjeden. For at de skal bli funksjonelle må glutamatsyreenhetene karboksyleres. Enzymet som sørger for dette er gamma-glutamyl-karboksylase. Karboksylering er kun mulig i nærvær av vitamin K som blir oksidert i prosessen. Vitamin K fungerer dermed som kofaktor for dannelsen av disse faktorene. Vitamin K i redusert form kalles vitamin K-hydrokinon, mens det i oksidert form kalles vitamin K-epoksid. Protein C og S som hemmer koagulasjon, er på samme måte avhengig av vitamin K som kofaktor [20].

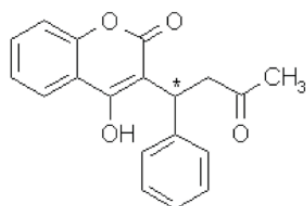
## 3 Warfarin

### 3.1 Warfarins egenskaper

Warfarin brukes til å forebygge trombose og emboli. Legemidlet er en vitamin K-antagonist og hemmer dannelsen av de koagulasjonsfaktorene som er avhengig av vitamin K som kofaktor for syntese [22]. Warfarin har smalt terapeutisk vindu, noe som betyr at forskjellen mellom terapeutisk dose og for høy eller for lav dose er liten. Dette setter store krav til behandlingen med hensyn på dosering og monitorering av effekt [27].

#### 3.1.1 Metabolisme

Warfarin har et asymmetrisk karbon som gjør at det er en racemisk blanding av enantiomerene R og S. Disse er ulike når det gjelder både metabolisme og farmakologisk effekt [23]. Figur 3.1 viser warfarins kjemiske struktur. Det kirale karbonet angis med en stjerne i figuren.



**Figur 3.1:** Warfarins stukturformel som viser det kirale karbonet [24].

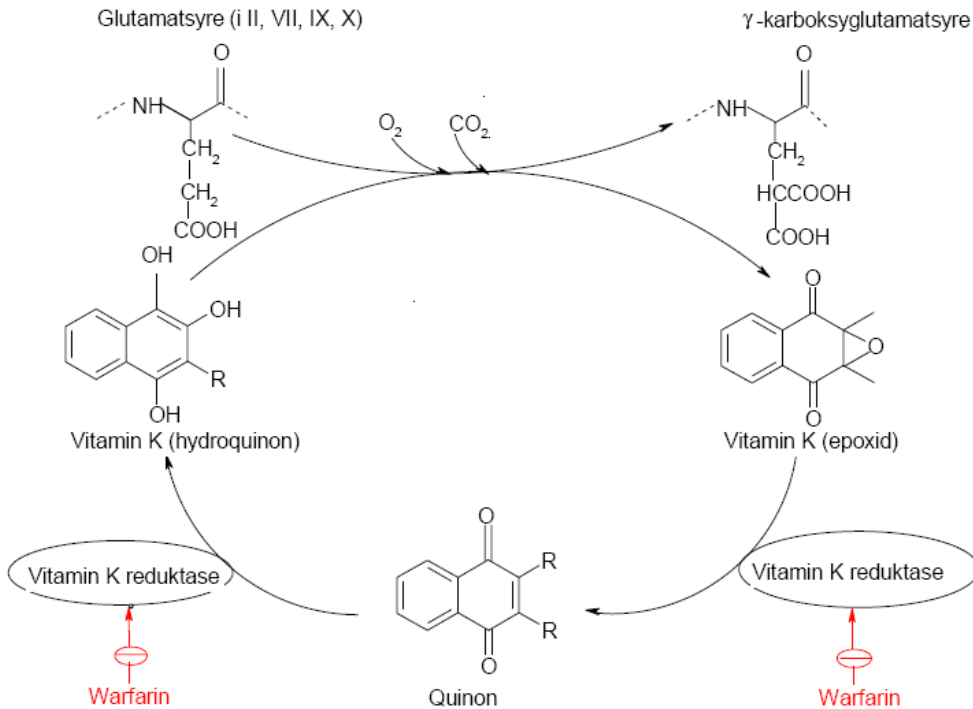
De to enantiomerene metaboliseres via ulike enzymer i cytokrom P450-systemet. S-formen metaboliseres via CYP2C9, mens R-formen metaboliseres via CYP1A2 og CYP3A4. CYP2C9 har betydelig høyere aktivitet enn de to andre enzymene, og plasmakonsentrasjonen av R-enantiomerer er derfor cirka dobbelt så høy som for S-enantiomerer. S- og R-warfarin har ulik evne til å hemme vitamin K-epoksid reduktase. S-formen utøver tre til fem ganger så sterk hemming som R-formen. 60-70 % av antikoagulasjonseffekten skyldes S-formen. UDP-glukuronosyltransferaser og sulfotransferaser metaboliserer de hydroksylerte metabolittene videre. Warfarin utskilles metabolisert via nyrene og halveringstiden er 20 til 60 timer. Etter seponering begynner INR å falle etter cirka ett døgn, og INR normaliseres etter fire til fem døgn.

Arvelige mutasjoner eller polymorfismer i genet som koder for CYP2C9 kan gi lav omsetning av S-warfarin. Det finnes to viktige mutasjoner: homozygot CYP2C9\*2-polymorfisme og homozygot CYP2C9\*3-polymorfisme. Førstnevnte gir cirka 12 % av normal enzymaktivitet, mens sistnevnte gir cirka 5 % av normal enzymaktivitet. Pasienter med redusert enzymaktivitet trenger langt lavere doser enn pasienter med normal enzymaktivitet. Enkelte pasienter har behov for høyere doser warfarin enn normalt. Dette kan skyldes polymorfismer i genet som koder for vitamin K-epoksid reduktase.

### **3.1.2 Virkningsmekanisme**

Faktorene II, VII, IX og X må karboksyleres for at de skal bli funksjonelle. Det er enzymet gamma-glutamyl-karboksylase som sørger for karboksyleringen. Karboksyleringen gjør faktorene i stand til å kryssbinde kalsium og derved binde seg til fosfolipider. Når gamma-glutamyl-karboksylase karboksylerer faktorene, oksideres vitamin K-hydrokinon til vitamin K-epoksid. For at det skal være kontinuerlig tilgang på vitamin-K-hydrokinon reduseres vitamin K-epoksid igjen av enzymet vitamin K-reduktase [22].

Warfarin virker ved å hemme vitamin K-reduktase. Dermed reduseres tilgangen på vitamin K-hydrokinon slik at vitamin K-avhengige faktorer ikke blir karboksylert. Når ikke faktorene blir karboksylert er de ute av stand til å binde seg til fosfolipider og forblir dermed ufunksjonelle.



**Figur 3.2: Warfarins virkningsmekanisme [22].**

På grunn av warfarins virkningsmekanisme tar det tid før effekten inntre. Warfarin har ingen effekt på de koagulasjonsfaktorene som allerede er karboksylert. Tiden det tar før effekten inntre avhenger av halveringstiden til de forskjellige vitamin K-avhengige faktorene. Halveringstiden til de faktorene som står for det meste av den antitrombotiske effekten er lang nok til at det tar flere dager før effekten inntre.

Den antitrombotiske effekten av warfarin skjer hovedsakelig gjennom redusert mengde av faktorene II og X. Halveringstiden til disse faktorene er to til tre dager. Behandlingsmålet er gradvis reduksjon av vitamin K-avhengige faktorer til et nivå på 20-30% av det som er normalt. Det tar normalt fire til fem dagers behandling for å nå ønsket nivå av faktorene II og X. Halveringstiden til koagulasjonshemmerne, protein C og S er vesentlig kortere enn for faktorene II og X. Etter oppstart med warfarinbehandling faller nivået av protein C og S raskt, og det er derfor en periode med økt risiko for trombose. Hos pasienter med uttalt risiko for trombose er det vanlig å gi heparin til det er sikkert at full effekt av warfarin er oppnådd [25].



### 3.2 Måling av antikoagulasjonseffekt

Antikoagulasjonseffekten av warfarin bestemmes ved å måle protrombintid. Protrombintid er den tiden det tar i sekunder før blod, som er tilsatt vevstromboplastin (faktor III), koagulerer. Ved prøvetaking blir blod tilsatt sitrat for å binde kalsium slik at det ikke skal koagulere i prøveglasset. Derfor må blod som skal måles for protrombintid, rekalsifiseres før det tilsettes vevsfaktor. Protrombintiden uttrykkes som en ratio mellom pasientens protrombintid og protrombintiden til en kontroll. Kontrollverdien er bestemt ved å måle protrombintiden til blod fra et utvalg friske individer. Kontrollblod har en protrombintid på 12-15 sekunder. Når ratioen standardiseres mot et referansetromboplastin (ISI), kalles den international normalized ratio (INR). Verdien er lett å forholde seg til siden INR 1,0 betyr at protrombintiden er den samme som for normalt blod. INR 2,0 betyr at protrombintiden er dobbelt så lang som for normalt blod. Følgende formel viser forholdet mellom protrombintid og INR [25].

$$INR = \left( \frac{PT_{pasient}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

Antitrombotisk effekt oppnås hovedsakelig gjennom reduksjon av faktorene II og X. INR-analysen er mest følsom for faktor VII. Faktor II og X har halveringstid på 2-3 dager, mens faktor VII har halveringstid på bare 4-6 timer. INR-verdien vil dermed nå tilsiktet nivå lenge før den antitrombotiske effekten inntreffer. Terapeutisk effekt oppnås først etter 4-8 dager.

Optimalt antikoagulasjonsnivå avhenger av indikasjonen for antikoagulasjonsbehandlingen. Ved tromber med opprinnelse i venene eller ved kronisk atrieflimmer bør INR være  $2,5 \pm 0,5$ . Ved mekaniske hjerteklaffer, atrieflimmer som skal konverteres til sinusrytme, eller ved tromber med opprinnelse i arterier bør INR være  $3,5 \pm 0,5$  [26].

### 3.3 Interaksjoner med warfarin

Legemidler kan interagere med warfarin via flere ulike mekanismer. De fleste interaksjoner kan i hovedsak kategoriseres som enten farmakodynamiske eller farmakokinetiske [7].

### 3.3.1 Farmakokinetiske interaksjoner

Farmakokinetiske interaksjoner kan føre til endringer i absorpsjon, distribusjon, metabolisme eller ekskresjon av warfarin [7]. Det er stor individuell variasjon i farmakokinetiske prosesser hos pasienter. Derfor er det vanskelig å forutsi effekten av farmakokinetiske interaksjoner. Mange farmakokinetiske interaksjoner forekommer bare hos et lite antall av de som bruker legemiddelkombinasjonen [26].

Ved administrering av legemidler med bredt terapeutisk vindu har en farmakokinetisk interaksjon liten betydning. Hvis derimot legemidlet som påvirkes har smalt terapeutisk vindu, kan en liten økning eller reduksjon i plasmakonsentrasjon få alvorlige følger [26]. Warfarin er et legemiddel med smalt terapeutisk vindu [27]. En forholdsvis liten endring i plasmakonsentrasjon, kan føre til betydelig endret protrombintid med påfølgende fare for trombose eller blødning. Det er dokumentert at blødningsrisiko øker betydelig ved INR over 4.0 [7].

Det finnes mange legemidler som interagerer med warfarin via kinetiske mekanismer [28]. De viktigste legemidlene er sannsynligvis de som hemmer metabolismen av warfarin via CYP2C9 [9]. Den mer potente enantiomeren av warfarin metaboliseres via dette enzymet [28]. Følgelig vil legemidler som hemmer dette enzymet føre til behov for dosereduksjon av warfarin hos de fleste pasienter. En studie som kartla relativ blødningsrisiko for ulike legemidler i kombinasjon med warfarin, påviste høyest blødningsrisiko ved behandling med legemidler som hemmer CYP2C9, sammenliknet med NSAIDs, SSRIs, og platehemmere [9]. Den mindre potente enantiomeren av warfarin har fem ganger lavere biologisk aktivitet enn den mer potente. Denne enantiomeren metaboliseres via CYP1A2, CYP3A4 og CYP2C19. Legemidler som hemmer disse enzymene har generelt mindre effekt på warfarin [28].

### 3.3.2 Farmakodynamiske interaksjoner

Når responsen til et legemiddel endres som følge av samtidig behandling med et annet legemiddel uten at plasmakonsentrasjonen endres, kategoriseres det som en farmakodynamisk interaksjon. Effekten av denne typen interaksjoner kan oppstå mellom legemidler som påvirker det samme fysiologiske systemet, eller ved konkurranse om de samme cellulære

reseptorene. Kjennskap til den farmakologiske virkningsmekanismen gjør farmakodynamiske interaksjoner forutsigbare [26].

Følgende interaksjonsmekanismer kan klassifiseres som farmakodynamiske: hemmet trombocytffunksjon, skade på slimhinner i mage og tarm, redusert syntese av menakinon i tarmen, og forstyrrelse av vitamin K-syklusen [28]. Dette oppsummerer mekanismene for de fleste farmakodynamiske interaksjoner med warfarin.

Legemidler som hemmer trombocytffunksjon kan føre til additiv effekt på hemostasen. Legemidler som utøver denne effekten omfatter ASA<sup>2</sup>, NSAIDs<sup>3</sup> SSRIs<sup>4</sup> og SNRIs<sup>5</sup> [10, 28]. ASA og NSAIDs kan i tillegg skade slimhinner i mage og tarm ved lengre tids bruk. Denne effekten forekommer også som følge av langvarig behandling med kortikosteroider [29].

Bakterier i tarmen produserer menakinon, som er en type vitamin K. Mengden vitamin K tilgjengelig for karboksylering av koagulasjonsfaktorer påvirker effekten av warfarin. Flere typer antibiotika kan endre bakteriefloraen i tarmen. Dette kan føre til økt effekt av warfarin. Det er imidlertid vanskelig å forutsi hvor stor effekten kan være [28].

Vitamin K har en sentral rolle i karboksylering av enkelte koagulasjonsfaktorer. En av metabolittene som dannes ved metabolisme av paracetamol, hemmer enzymet som oksiderer vitamin K-hydrokinon. Følgelig reduseres mengden karboksylerte koagulasjonsfaktorer [30]. Dette fører til markant økning i protrombintid hos enkelte, mens effekten er ubetydelig hos andre. Årsaken til dette er ukjent [28].

### 3.3.3 Håndtering av interaksjoner

Selv om de fleste interaksjonsmekanismer for warfarin er kjent, og enkelte interaksjoner er åpenbare på bakgrunn av farmakologiske virkningsmekanismer, er ikke nødvendigvis graden av effekt mulig å forutsi uten videre [10, 28].

---

<sup>2</sup> Acetylsalisyllic acid

<sup>3</sup> Non-steroidal anti-inflammatory drugs

<sup>4</sup> Selective serotonin reuptake inhibitors

<sup>5</sup> Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors

Det finnes studier som kvantifiserer graden av effekt ulike interagerende legemidlene utøver. En studie gjennomført med pasientopplysninger fra et finsk sykehus, påviste varierende blødningsrisiko for warfarin i kombinasjon med en rekke legemidler [9]. Resultatene ble oppgitt i OR som angir relativ blødningsrisiko ved bruk av warfarin med og uten kombinasjonsbehandling med de aktuelle legemidlene. Det ble påvist høyest blødningsrisiko med CYP2C9-hemmere (OR 3,6), og lavest relativ blødningsrisiko med platehemmere (OR 1,6). Relativ blødningsrisiko var den samme for NSAIDs (OR 2,6) og SSRIer (OR 2,6). Det ble påvist betydelig lavere relativ blødningsrisiko for antidepressiva som ikke tilhører SSRI-gruppen (OR 1,2). Dette indikerer hvilke legemiddelgrupper det er viktigst å ta hensyn til ved samtidig behandling med warfarin. Slike studier er nyttige i vurdering av forholdet mellom nytte og risiko ved behandling med interagerende legemidler fordi det sier noe om hvor sterk effekt som kan forventes.

Graden av effekt kan også bestemmes ved å måle protrombintid. I følge en studie er INR-monitorering den beste metoden for å forebygge skadevirkninger av interaksjoner med warfarin [10]. Studien det vises til anbefaler hyppigere INR-målinger i to uker etter oppstart eller seponering av legemidler hos pasienter som bruker warfarin. En annen studie indikerer at INR-monitorering blir godt ivaretatt under sykehusopphold [31].

Det er mer problematisk med legemidler som potenserer blødning på egenhånd [10]. Dette omfatter legemidler som påvirker trombocytffunksjon. Når disse kombineres med warfarin, øker blødningsrisikoen ytterligere uten at det kan avdekkes med INR-monitorering. Det anbefales at alle slike legemidler unngås i kombinasjon med mindre den terapeutiske nytten oppveier blødningsrisikoen.

### **3.3.4 Forekomsten av interaksjoner med warfarin i andre studier**

Det finnes en rekke studier som har kartlagt forekomsten av interaksjoner med warfarin [5, 7, 8, 9, 27, 32, 33]. Resultatene varierer fra 48-86 % forekomst av pasienter med interaksjoner. Hovedårsaken til den store variasjonen i forekomst, skyldes at studiene ikke kartlegger frekvensen av de samme interagerende legemidlene. I tillegg er studiene gjennomført i forskjellige land. Følgelig kan interaksjoner som ble kartlagt i de ulike studiene omfatte legemidler som ikke er registrert i alle landene. Ulik definisjon av begrepet interaksjon bidrar

også til variasjon i resultatene. Dette betyr at resultater i interaksjonsstudier ikke kan sammenliknes uten videre.

### **3.4 Eldre og warfarinbehandling**

Fysiologiske forhold hos eldre er endret slik at de har høy risiko for blødning. Dette skyldes en rekke årsaker. Dosebehovet er redusert på grunn av endret farmakokinetikk. Dette gjelder spesielt eldre kvinner. Eldre har også ofte flere sykdommer som medfører behandling med legemidler. Polyfarmasi øker dermed sannsynligheten for interaksjoner. I tillegg har eldre ofte patologiske endringer i hjernens blodkar som gjør dem mer utsatte for intrakranielle blødninger. Som følge av økt prevalens av sykdommer i mage og tarm, øker også risiko for gastrointestinale blødninger hos eldre. Det må derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre med warfarin. Dette er paradoksalt siden eldre er den pasientgruppen med indikasjonsgrunnlag for warfarinbehandling [34].

### **3.5 Alternativ til warfarin**

Fordi warfarin har smalt terapeutisk vindu, interagerer med mange andre legemidler og krever hyppig monitorering er det behov for et godt alternativ. Det har lenge vært forsøkt å utvikle perorale koagulasjonshemmere som er enklere å bruke enn warfarin. Direkte trombinhemmere har bredt terapeutisk vindu og kan være et godt alternativ til warfarin [35].

#### **3.5.1 Ximelagatran**

Det var forventet at den direkte trombinhemmeren, ximelagatran, skulle erstatte warfarin. Ximelagatran ble generelt godt tolerert, men en liten andel av pasientene fikk alvorlige leverbivirkninger. I februar 2006 besluttet legemiddelprodusenten AstraZeneca å trekke ximelagatran fra markedet [35].

Per i dag er det registrert to perorale antikoagulasjonsmidler som virker på spesifikke trinn i koagulasjonskaskaden. Det ene er dabigatranexilat som er en direkte trombinhemmer, og det andre er rivaroksaban som er en direkte faktor Xa hemmer. Foreløpig er eneste godkjente indikasjon for begge midlene tidsbegrenset profylakse mot venøs tromboembolisme hos voksne som får operert inn hofte- eller kneleddsprotese [36].

For at et legemiddel skal være et godt alternativ til warfarin må det ha like god effekt og akseptabel blødningsrisiko og bivirkningsprofil. I følge en studie på pasienter med atrieflimmer synes dabigatranexilat å oppfylle disse betingelsene [35].

### **3.5.2 Dabigatranexilat**

Dabigatranexilat er et prodrug som omdannes fullstendig til aktiv metabolitt av esteraser i plasma og lever. Den aktive metabolitten dabigatran er en potent direkte kompetitiv hemmer av trombin. Dabigatran hemmer således fritt trombin, fibrinbundet trombin, og trombinindusert plateaggregasjon. Det er klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og antikoagulasjonseffekt. Regelmessig monitorering er ikke nødvendig [35].

Den aktive metabolitten dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Omdannelsen til aktiv metabolitt skjer uavhengig av cytokrom P450 enzymer. Interaksjoner med hemmere eller indukere av cytokrom P450 enzymer påvirker derfor ikke dabigatranexilat via denne interaksjonsmekanismen. Midlet er imidlertid ikke uten interaksjonsproblematikk. Dabigatranexilat er substrat for P-glykoprotein. Sterke P-glykoprotein hemmere som amiodaron, verapamil, klaritromycin og spesielt kinidin øker konsentrasjonen av dabigatranexilat vesentlig. Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig behandling med sterke P-glykoproteinhemmere.

I august 2009 ble det presentert resultater fra en klinisk studie som har som formål å kartlegge om dabigatranexilat kan erstatte warfarin hos pasienter med atrieflimmer. Et utvalg på 18113 pasienter ble randomisert i tre grupper: en gruppe som fikk warfarin i forhold til terapeutisk INR-nivå, og to grupper som fikk enten 110 mg eller 150 mg dabigatranexilat to ganger daglig. Forekomsten av slag og systemisk embolisme ble kartlagt i de tre gruppene i løpet av en toårsperiode. Analysen av resultatene i studien var utarbeidet med tanke på å kartlegge om

dabigatranexilat er like effektivt som warfarin. I gruppen som fikk den laveste dosen dabigatranexilat var forekomsten av hjerneslag omtrent den samme som i gruppen som fikk warfarin, mens forekomsten av hjerneslag var signifikant lavere i gruppen som fikk den høyeste dosen dabigatranexilat. Forekomsten av alvorlige blødninger var omtrent den samme for gruppen som fikk den høyeste dosen dabigatranexilat og warfarin [37].

Dabigatranexilat forebygger sannsynligvis hjerneslag, som følge av atrieflimmer like effektivt som warfarin, og det er enklere i bruk. Det oppfyller betingelsene for å være et godt alternativ til warfarin med hensyn til effekt og akseptabel blødningsrisiko. Når det gjelder interaksjoner er dabigatranexilat lettere å forholde seg til enn warfarin. Warfarin har et bredt indikasjonsområde og det er nødvendig med flere studier av dabigatranexilat for å dokumentere effekt ved flere indikasjoner. Faktor Xa hemmere er også under utprøving i kliniske forsøk [35].

## 4 Formål

- Kartlegge forekomst av samtidig bruk av warfarin og interagerende legemidler ved Sykehuset Buskerud
- Kartlegge om håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin som kan føre til endret protrombintid eller nedsatt trombocytffunksjon dokumenteres i pasientjournal
- Diskutere om det er behov for forbedring av rutiner for håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud på bakgrunn av funn i studien



## **5 Materiale og metoder**

### **5.1 Materiale**

Datamaterialet består av legemiddelopplysninger fra journaler til pasienter skrevet ut fra seks sengeposter ved Sykehuset Buskerud i perioden desember 2009 til og med februar 2010.

#### **5.1.1 Datakilder**

Relevante opplysninger for studien ble hentet fra journalen til pasientene i utvalget. Følgende deler av pasientjournalen ble brukt til å finne nødvendig informasjon for å oppnå formålene med studien: kurve, antikoagulasjonsjournal, sykepleiersammenfatning, sluttnotat og epikrise.

#### **5.1.2 Utvalg**

110 pasienter skrevet ut med warfarin fra Sykehuset Buskerud ble inkludert i studien. Fem av pasientene ble senere ekskludert fra studien på grunn av manglende opplysninger. Pasientene i utvalget ble rekruttert fra seks sengeposter ved medisinsk klinikk, kirurgisk klinikk, og nevromuskulær klinikk.

### **5.2 Metode**

Sengepostene det ble samlet pasienter fra, ble valgt på grunnlag av salgstall av warfarin fra Sykehusapoteket Drammen. Poster med høyest forbruk av warfarin ble valgt ut. Seleksjon av pasienter skrevet ut med warfarin ble utført av postsekretærene på de utvalgte postene. Innhenting og bearbeiding av opplysninger fra pasientjournal ble utført under veiledning av farmasøyer fra avdeling for rådgivning og tjenester ved Sykehusapoteket Drammen.

### **5.2.1 Seleksjon av pasienter**

I innsamlingsperioden ble kurvene til alle utskrevne pasienter gjennomgått av postsekretærene på de utvalgte postene daglig. Kurver og antikoagulasjonjournaler til pasienter skrevet ut med warfarin, ble aidentifisert og kopiert av postsekretærene for videre bruk i studien.

### **5.2.2 Bruk av pasientjournal**

Det ble tatt utgangspunkt i legemiddelopplysninger i kurve og antikoagulasjonsjournal. I de tilfellene det var nødvendig med ytterligere informasjon, ble det innhentet relevante opplysninger fra sykepleiersammenfatning, sluttnotat eller epikrise.

Opplysninger om alder, legemiddelordinasjoner, warfarinbehandling og interaksjoner ble hentet fra kurvene og antikoagulasjonsjournalene. Oppstart, kontinuering, midlertidig opphold og seponering av hvert legemiddel hver pasient brukte under sykehusoppholdet ble registrert. Informasjon om INR-monitorering og INR-målområde ble hentet fra antikoagulasjonsjournal og registrert i aktuelle tilfeller.

I tilfeller med interaksjoner som kan endre protrombintid, ble pasientjournalen sjekket for dokumentasjon på at INR ble monitorert ved oppstart eller seponering av slike legemidler. Antikoagulasjonsjournalen ble også sjekket for denne typen dokumentasjon. I tilfeller med oppstart eller seponering av interagerende legemiddel innen en uke før utskrivning, ble journalen sjekket for dokumentasjon på videre INR-monitorering etter utskrivning. Slik dokumentasjon ble hentet fra epikrise, sluttnotat eller sykepleienotat.

I tilfeller med interaksjoner som kan gi nedsatt trombocytffunksjon, ble det registrert ulik informasjon avhengig av hvilket legemiddel som interagerte med warfarin. De interagerende legemidlene ble vurdert på bakgrunn av interaksjonsgrad med warfarin. Ved behandling med lavdose acetylsalisylsyre ble pasientenes INR-behandlingsmål vurdert. I tilfeller med samtidig behandling med NSAIDs eller SSRIs og warfarin ble pasientenes alder vurdert i forhold til terapianbefalinger for eldre.

### 5.2.3 Analyseverktøy

Interaksjonsdatabasen SFINX ble brukt til å identifisere legemiddelinteraksjoner med warfarin hos pasientene i utvalget. Alle legemidler hver pasient ble behandlet med under sykehusoppholdet, ble kontrollert for interaksjoner med warfarin ved hjelp av SFINX. Excel ble brukt til å bearbeide datamaterialet videre.

### 5.2.4 Interaksjoner inkludert i studien

Legemidler med treff av C- eller D-nivå i kombinasjon med warfarin ble inkludert i studien. Heretter benevnes kategoriene C og D henholdsvis *kan håndteres* og *bør unngås*. Forutsetningen for inklusjon av disse treffene, er at de aktuelle ordinasjonene overlappet warfarinbehandling med ett døgn eller mer. Tabell 3.1 viser klassifiseringen av legemiddelinteraksjoner i SFINX-databasen.

**Tabell 5.1: Klassifisering av legemiddelinteraksjoner i SFINX [38].**

Klinisk betydning	
A	Interaksjonen mangler klinisk betydning
B	Interaksjonens kliniske betydning er ukjent eller varierer
C	Klinisk betydningsfull interaksjon som kan håndteres med For eksempel dosejustering
D	Klinisk betydningsfull interaksjon som bør unngås
Dokumentasjonstype	
0	Data fra studier av andre legemidler med liknende egenskaper
1	Data fra ufullstendige kasuistikker eller in vitro studier
2	Data fra veldokumenterte kasuistikker
3	Data fra studier på friske forsøkspersoner eller pilotstudier på Pasienter
4	Data fra kontrollerte studier på relevant pasientpopulasjon

### **5.2.5 Personvern**

Hver pasient ble tilordnet et nummer som ble ført fortløpende på lister under innsamlingen av datamaterialet. Identifikasjonsnøkkelen ble oppbevart på sengepostene, og aidentifiserte kurver ble oppbevart på Sykehusapoteket Drammen. Ved datainnsamlingsperiodens slutt, ble identifikasjonsnøkkelen makulert slik at alle pasientopplysninger er anonyme. Metoden for innsamling, oppbevaring og videre bruk av anonymiserte pasientopplysninger er godkjent av personvernombudet. Se vedlegg 2.

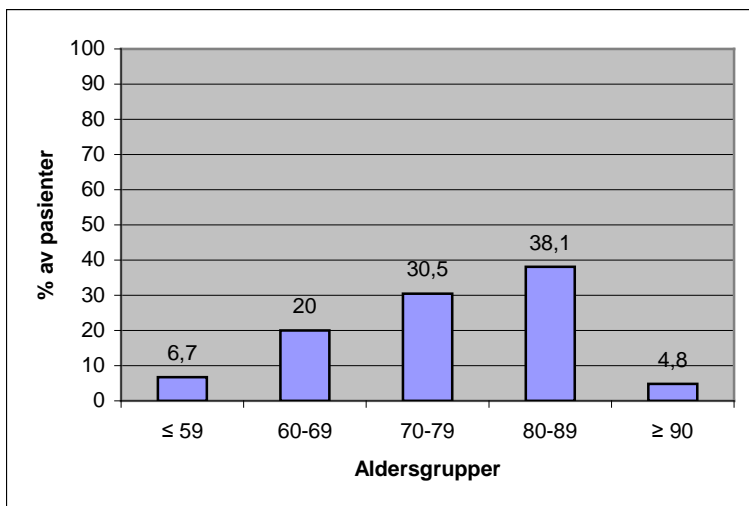
## 6 Resultater

Resultatene presenteres i fem hovedtemaer: pasientenes alder, legemiddelordinasjoner i utvalget, pasientenes warfarinbehandling, legemiddelinteraksjoner med warfarin, og håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin.

Først presenteres aldersfordelingen i utvalget. Den viser at flertallet av pasientene er over 70 år. Deretter vises fordelingen av det totale antall legemiddelordinasjoner i utvalget i kategoriene fast-, behovs- og engangsmedikasjon. Neste del tar for seg warfarinbehandling av pasientene. Resultatene viser at en stor andel ble dosejustert eller hadde midlertidig opphold i behandlingen mens de var innelagt på sykehuset. Deretter presenteres forekomsten av legemiddelinteraksjoner med warfarin. Over 80 % av pasientene ble ordinert ett eller flere legemidler som kan interagere med warfarin. I forhold til det totale antall ordinasjoner i utvalget, utgjorde dette i overkant av 15 %. Til slutt kartlegges håndteringen av interaksjonene. Det ble funnet dokumentasjon på at INR-monitorering hos inneliggende pasienter er godt ivare tatt hos samtlige med opphold over ett døgn. Hos pasienter skrevet ut med nye interaksjoner med warfarin, ble det funnet dokumentasjon i journal på videre INR-monitorering etter utskrivning i over 80 % av tilfellene.

### 6.1 Pasientenes alder

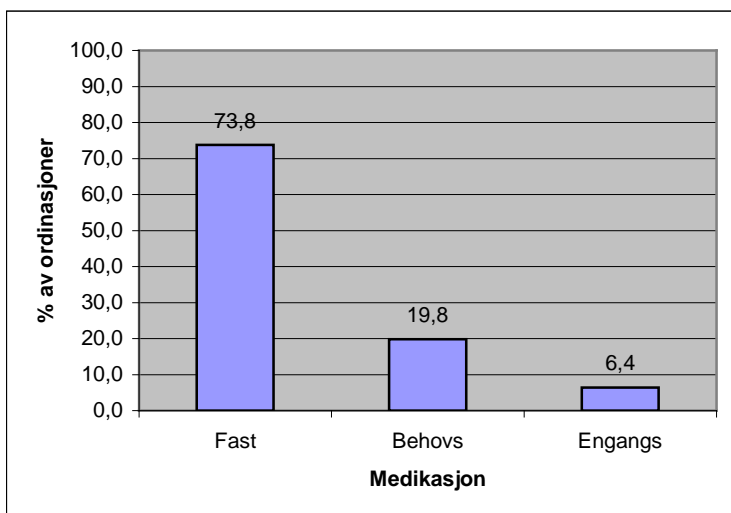
Informasjon om alder er hentet fra kurvene til pasientene i utvalget. Det er totalt 105 pasienter i utvalget. Mer enn halvparten av dem er 70 år eller eldre. Den største gruppen pasienter i utvalget er 80-89 år gamle. 40 (38,1 %) pasienter er i denne gruppen. Deretter følger aldersgruppen 70-79 år med 32 (30,5 %) pasienter og aldersgruppen 60-69 år med 21 (20 %) pasienter. 7 (4,8 %) pasienter er 59 år eller yngre, og 5 (6,7 %) pasienter er 90 år eller eldre. Figur 6.1 viser aldersfordelingen blant pasientene.



**Figur 6.1: Aldersfordeling blant pasientene (n = 105 pasienter)**

## 6.2 Legemiddelordinasjoner i utvalget

Informasjon om legemiddelordinasjoner er hentet fra kurvene til pasientene i utvalget. Det er totalt 1277 ordinasjoner i utvalget. 942 (73,8 %) av dem er fast medikasjon, 253 (19,8 %) er behovsmedikasjon, og 82 (6,4 %) er engangsmedikasjon. Figur 6.2 viser fordelingen av alle legemiddelordinasjonene i utvalget i kategorier slik de er angitt i kurvene.



**Figur 6.2: Fordeling av ordinasjonene i utvalget i kategoriene fast-, behovs- og engangsmedikasjon (n = 1277 ordinasjoner)**

Videre følger en oversikt over grad av polyfarmasi hos pasientene i de ulike aldersgruppene. Aldersgruppen 70-79 år bruker i gjennomsnitt flest legemidler per pasient. Deretter følger pasientene i gruppen 80-89 år, mens aldersgruppen 60-69 år bruker færrest legemidler per pasient. Tabell 6.1 viser gjennomsnittlig antall legemiddelordinasjoner per pasient i hver aldersgruppe i kategoriene fast-, behovs- og engangsmedikasjon.

**Tabell 6.1: Gjennomsnittlig antall legemiddelordinasjoner per pasient i hver aldersgruppe (år)**

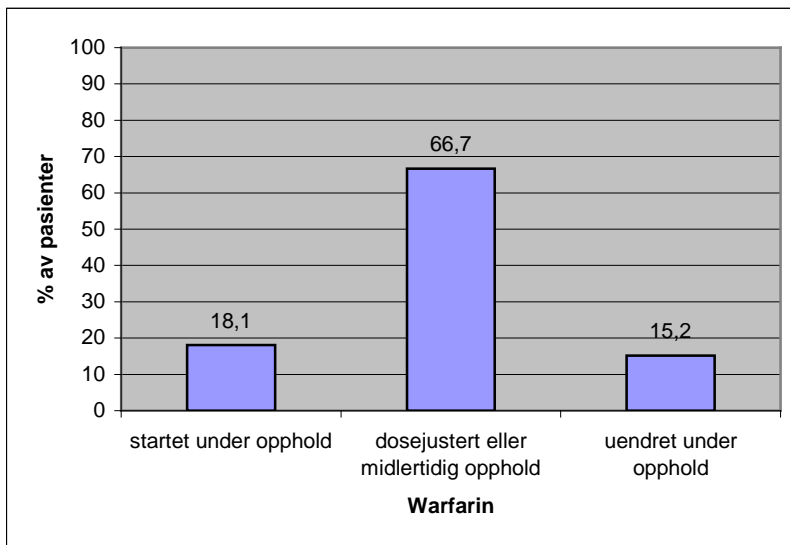
Alders- grupper	Faste ordinasjoner	Behovs- ordinasjoner	Engangs- ordinasjoner	Total
≤ 59	8,1	2,1	0,4	10,7
60-69	7,7	2,2	0,4	10,3
70-79	10	2,5	0,8	13,3
80-89	9,2	2,4	1	12,6
≥ 90	7	2,8	1,4	11,2

### 6.3 Pasientenes warfarinbehandling

Informasjon om warfarinbehandling ble hentet fra kurvene og antikoagulasjonsjournalene til pasientene i utvalget. Det ble funnet dokumentasjon på at INR ble målt hos samtlige inneliggende pasienter med opphold på mer enn ett døgn. Dokumentasjonen ble funnet enten i antikoagulasjonsjournalen eller på kurven i rubrikkene for warfarindosering. Intervaller mellom INR-målinger under oppholdet varierte hos pasientene. Hos pasienter med oppstart, dosejustering eller midlertidig opphold av warfarin, ble INR målt hyppigere enn hos de øvrige.

En stor andel pasienter med oppstart, dosejustering eller midlertidig opphold av warfarin, ble skrevet ut før INR var i terapeutisk område. Det ble ikke kartlagt hvor mange pasienter det gjaldt, eller om det finnes dokumentasjon i pasientjournalene på at disse skulle følges opp med videre INR-monitorering etter utskrivning.

Andelen pasienter med og uten endring i warfarinbehandling, samt andelen pasienter som startet behandling med warfarin under sykehusopphold, ble imidlertid kartlagt. 2 av 3 pasienter ble enten dosejustert eller hadde midlertidig opphold i behandlingen. Av de 105 pasientene i utvalget, startet 19 (18,1 %) behandling med warfarin under oppholdet, mens 16 (15,2 %) hadde uendret warfarinbehandling under oppholdet. I figur 6.3 er pasientene fordelt etter hva som ble gjort med warfarinbehandlingen deres under sykehusopphold.



**Figur 6.3: Pasientene i utvalget fordelt etter hva som skjedde med warfarinbehandlingen deres under sykehusopphold (n = 105 pasienter)**

## 6.4 Legemiddelinteraksjoner med warfarin

Forekomsten av legemiddelinteraksjoner med warfarin presenteres både som andel pasienter med interaksjoner, og som andel interaksjoner i forhold til legemiddelordinasjonene i utvalget. Informasjon til å kartlegge dette ble hentet fra kurven til hver av pasientene i utvalget.

### 6.4.1 Forekomst av pasienter med interaksjoner

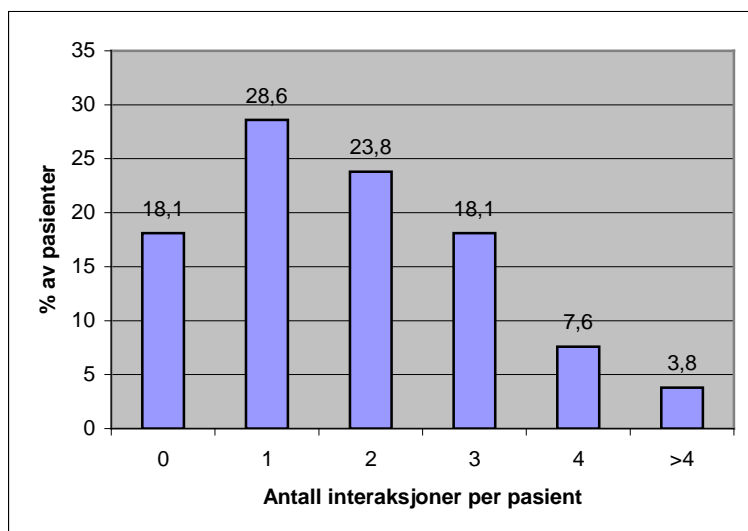
Av de 105 pasientene, ble 86 (81,9 %) ordinert ett eller flere legemidler som kan interagere med warfarin. Tabell 6.2 viser antall og forekomst av pasienter med en eller flere interaksjoner.



**Tabell 6.2: Antall og forekomst av pasienter med en eller flere interaksjoner med warfarin**

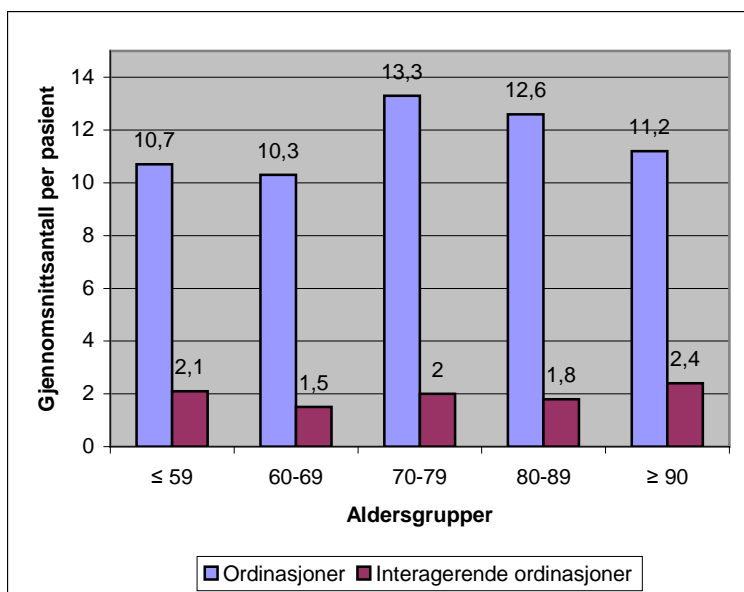
Antall pasienter	% av pasienter (n = 105)
86	81,9

Andelen pasienter synker med økende antall interaksjoner per pasient. Det ble funnet en interaksjon hos 30 (28,6 %) pasienter, to interaksjoner hos 25 (23,8 %) pasienter, tre interaksjoner hos 19 (18,1 %) pasienter, fire interaksjoner hos 8 (7,6 %) pasienter, og flere enn fire interaksjoner hos 4 (3,8 %) pasienter. Figur 6.4 viser forekomsten av pasienter med 0, 1, 2, 3, 4 og > 4 potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin.



**Figur 6.4: Forekomst av pasienter med 0, 1, 2, 3, 4, >4 potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin (n = 105 pasienter)**

Pasientene i aldersgruppen 70-79 år bruker i gjennomsnitt flest medisiner per pasient, og pasientene i aldersgruppen 90 år eller eldre har flest interaksjoner per pasient. Figur 6.5 viser gjennomsnittlig antall ordinasjoner og interagerende ordinasjoner per pasient fordelt i aldersgrupper.



**Figur 6.5: Gjennomsnittlig antall ordinasjoner og interagerende ordinasjoner per pasient fordelt i aldersgrupper**

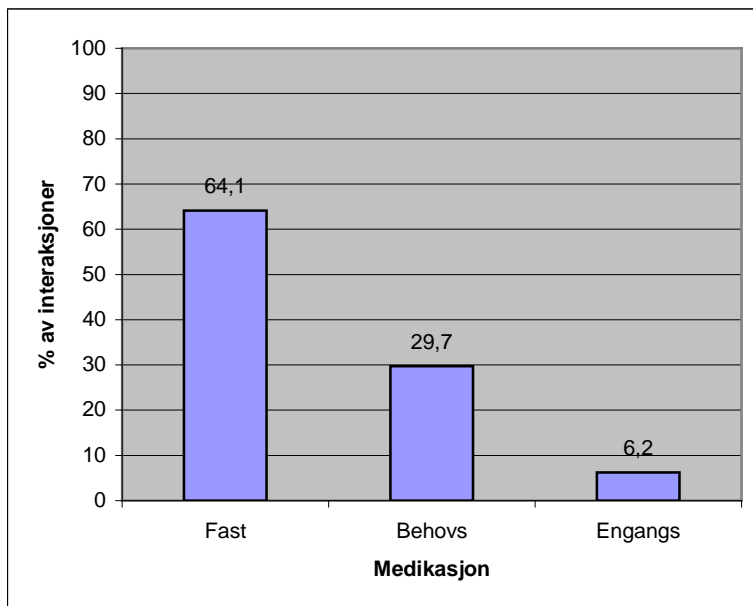
#### 6.4.2 Forekomst av interagerende ordinasjoner

Videre presenteres funnene som andel interaksjoner i forhold til legemiddelordinasjonene i utvalget. Av 1277 ordinasjoner ble det funnet 195 (15,3 %) interaksjoner. Av disse er 125 (9,8 %) fast medikasjon, 58 (4,5 %) behovsforskrivninger og 12 (0,9 %) engangsforskrivninger. Tabell 6.3 viser antall og forekomst av potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin.

**Tabell 6.3: Antall og forekomst av potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin**

	Antall interaksjoner	% av ordinasjoner (n = 1277)
Fast	125	9,8
Behovs	58	4,5
Engangs	12	0,9
Total	195	15,3

En stor andel av interaksjonene er ordinasjoner i kategorien fast medikasjon. Av de totalt 195 interaksjonene, er 125 (64,1 %) fast medikasjon, 58 (29,7 %) behovsforskrivninger, og 12 (6,2 %) engangsforskrivninger. I figur 6.5 er potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin i utvalget fordelt i kategoriene fast medikasjon, behovsforskrivninger og engangsforskrivninger.



**Figur 6.5: Fordeling av potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin i kategoriene fast-, behovs- og engangsmedikasjon (n = 195 ordinasjoner)**

Det var en økning i antall interaksjoner ved utskrivning i forhold til ved innkomst. Ved utskrivning var det 28 flere interaksjoner enn ved innkomst. Tabell 6.4 viser det totale antallet potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin ved innkomst og det totale antallet ved utskrivning.

**Tabell 6.4: Antall potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin ved innkomst og utskrivning**

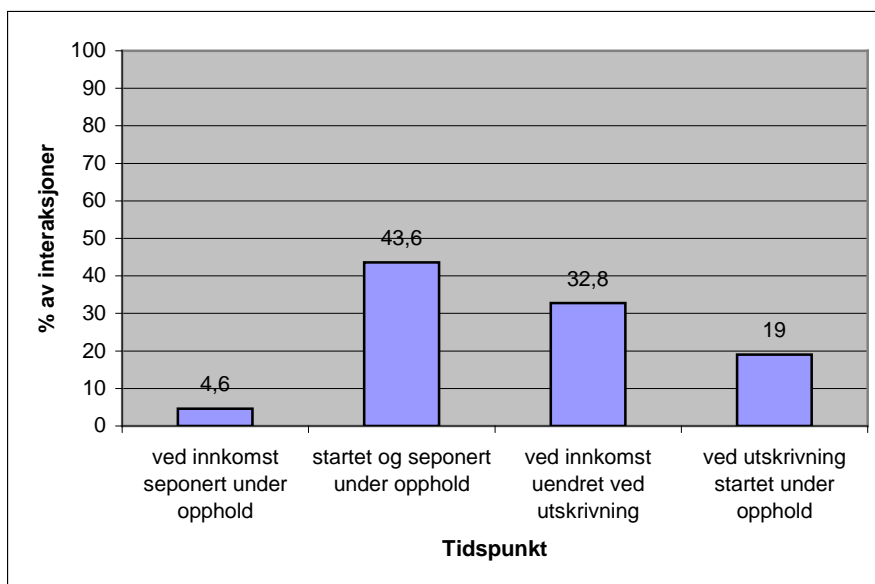
	Antall
Innkomst	73
Utskrivning	101

Det ble startet totalt 28 flere interaksjoner enn det ble seponert i hele utvalget. Tallene samsvarer med tabell 6.4 som også viser en økning på 28 interaksjoner i løpet av opphold. Tabell 6.5 viser det totale antallet legemiddelinteraksjoner med warfarin startet under opphold og det totale antallet seponert under opphold.

**Tabell 6.5: Antall potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin startet og seponert under opphold**

	Antall
Oppstart	122
Seponert	94

Et betydelig antall interaksjoner ble startet under opphold og seponert før utskrivning. 85 (43,6 %) av de totalt 195 interaksjonene ble startet og seponert under sykehusoppholdet. Omtrent 2 av 3 interaksjoner forble uforandret gjennom sykehusoppholdet. Nærmere bestemt 64 (32,8 %) av interaksjonene var der både ved innkomst og utskrivning. 9 (4,6 %) av interaksjonene ved innkomst ble seponert under opphold, mens 37 (19 %) av interaksjonene ved utskrivning ble startet under opphold. I figur 6.6 er potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin fordelt i kategorier etter når de forekom.



**Figur 6.6: Potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin fordelt etter når de forekom (n = 195 ordinasjoner)**

### 6.4.3 Interaksjonenes grad av klinisk betydning

Alle legemiddelordinasjoner i utvalget ble kontrollert mot warfarin i interaksjonsdatabasen SFINX. Treff klassifisert som *bør unngås* og *kan håndteres* er inkludert i resultatene, forutsatt at ordinasjonene overlapper warfarinbehandling med minst ett døgn. Resultatene som følger viser funn av legemiddelinteraksjoner klassifisert *kan håndteres* og *bør unngås* i interaksjonsdatabasen SFINX.

Av de totalt 195 interaksjonene, er 66 (33,8 %) klassifisert som *bør unngås* og 129 (66,2 %) som *kan håndteres*. I tabell 6.6 er funnene av potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin fordelt etter nivå av klinisk betydning.

**Tabell 6.6: Potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin inndelt i nivå av klinisk betydning**

Nivå av klinisk betydning	% av interaksjoner (n = 195)
Bør unngås	33,8
Kan håndteres	66,2

I forhold til de 1277 legemiddelordinasjonene i utvalget, utgjør funnene av interaksjoner klassifisert som *bør unngås* 5,2 % og interaksjoner klassifisert som *kan håndteres* 10,1 %. Tabell 6.7 viser forekomst av potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin inndelt i nivå av klinisk betydning.

**Tabell 6.7: Forekomst av legemiddelinteraksjoner med warfarin inndelt i nivå av klinisk betydning**

Nivå av klinisk betydning	% av ordinasjoner (n = 1277)
Bør unngås	5,2
Kan håndteres	10,1

I de to neste tabellene presenteres legemidlene som omfatter interaksjonene. Tabell 6.8 viser interaksjoner klassifisert som *bør unngås*, og tabell 6.9 viser interaksjoner klassifisert som *kan håndteres*. En stor del av interaksjonene klassifisert som *bør unngås* er midler som hemmer blodplateaggregering. Til sammen 46 av de 66 interaksjonene i denne kategorien, er tilfeller med acetylsalisylsyre og klopidogrel. Tabell 6.8 viser antall og forekomst av alle potensielle interaksjoner med warfarin i utvalget klassifisert som *bør unngås*.

**Tabell 6.8: Antall og forekomst av potensielle interaksjoner med warfarin klassifisert som *bør unngås***

Legemiddel	Antall interaksjoner	% av interaksjoner (n = 195)
ASA lavdose	29	14,9
ASA høydose	12	6,2
Metronidazol	10	5,1
Diclofenac	5	2,6
Klopidogrel	5	2,6
Ibuprofen	2	1,0
Sulfametoksazol	2	1,0
Kolestyramin	1	0,5
Total	66	33,8

Korrigert for midler som hemmer blodplateaggregering, som sannsynligvis er tilsiktet, er antallet interaksjoner klassifisert som *bør unngås* 20. Forekomsten av interaksjoner i denne kategorien er da 1,6 % i forhold til de 1277 ordinasjonene i utvalget.

Legemidlene klassifisert som interaksjoner som *kan håndteres* vises i tabell 6.9. Tabellen viser antall tilfeller av de ulike interagerende legemidlene, og deres forekomst i forhold til det totale antall ordinasjoner i utvalget. Analgetika utgjør en stor del av interaksjonene klassifisert som *kan håndteres*. 87 (44,6 %) av interaksjonene i denne kategorien er analgetika.

**Tabell 6.9: Antall og forekomst av potensielle interaksjoner med warfarin klassifisert som *kan håndteres***

Legemiddel	Antall interaksjoner	% av interaksjoner (n = 195)
Paracetamol	49	25,1
Paracetamol+kodein	22	11,3
Tramadol	16	8,2
Levotyrosin	12	6,2
Ciprofloksacin	7	3,6
Prednisolon	7	3,6
Amiodaron	6	3,1
Escitalopram	4	2,1
Fluvastatin	2	1,0
Metylprednisolon	1	0,5
Sertralin	1	0,5
Tamoksifen	1	0,5
Venlafaksin	1	0,5
Total	129	66,2

#### 6.4.4 Interaksjonenes dokumentasjonsgrunnlag

Typen dokumentasjon som ligger til grunn for klassifiseringen av hvert interaksjonspar varierer. Tabell 6.10 viser hva slags dokumentasjon som finnes for hver interaksjon funnet i studien. En stor andel av interaksjonene er godt dokumentert.

**Tabell 6.10: Dokumentasjonsgrunnlag for legemiddelinteraksjoner med warfarin**

Data fra kontrollerte studier på pasientpopulasjoner	Data fra studier på friske forsøks- personer eller pilotstudier på pasienter
Acetylsalisylsyre	Klopidogrel
Metronidazol	Kolestyramin
Diclofenac	Levotyrosin
Ibuprofen	Ciprofloksacin
Sulfametoksazol	
Paracetamol+kodein	
Amiodaron	
Metylprednisolon	
Data fra veldokumenterte kasuistikker	Data fra studier av andre legemidler med liknende egenskaper
Tramadol	Prednisolon
Fluvastatin	Escitalopram
Sertralin	Venlafaksin
Tamoksifen	



### 6.4.5 Interaksjonenes effekt

Videre er interaksjonene fordelt etter effekt. De er fordelt etter om de kan påvirke INR eller trombocytffunksjon.

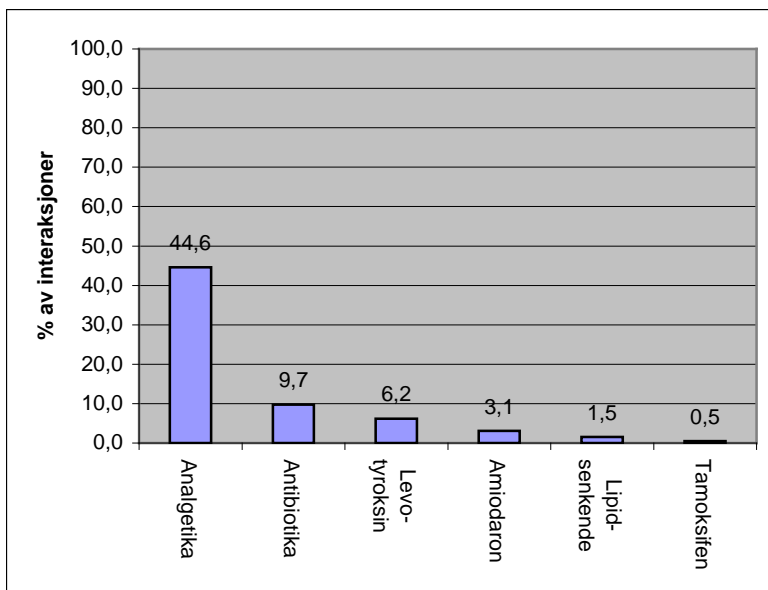
Av de 195 interaksjonene i utvalget er 128 (65,6 %) av typen som kan påvirke protrombintid, mens 67 (34,4 %) er av typen som kan hemme trombocytffunksjon. I tabell 6.11 er potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin fordelt etter effekt.

**Tabell 6.11: Fordeling av legemiddelinteraksjoner med warfarin etter effekt**

Effekt	Antall	% av interaksjoner (n = 195)
Påvirker protrombintid	128	65,6
Hemmer trombocytffunksjon	67	34,4

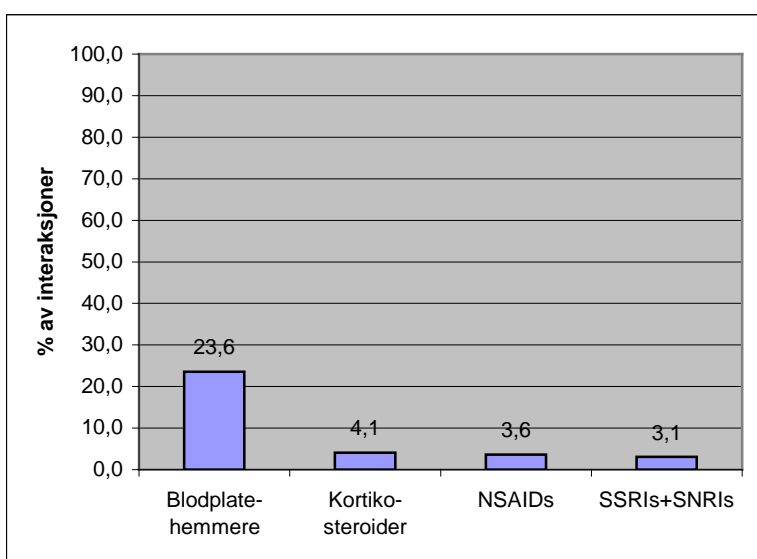
De neste to figurene viser de 195 interaksjonene fordelt i legemiddelgrupper. Figur 6.8 viser legemiddelgruppene som påvirker INR, og figur 6.9 viser legemiddelgruppene som kan hemme trombocytffunksjon.

Figur 6.8 viser interaksjoner som kan påvirke INR inndelt i legemiddelgrupper, og hvor stor andel hver gruppe utgjør av de totalt 195 interaksjonene. Legemidlene det er en type av innenfor legemiddelgruppen, oppgis med virkestoffnavn. Av 195 funn er 87 (44,6 %) analgetika, 19 (9,7 %) antibiotika, 12 (6,2 %) levotyrosin, 6 (3,1 %) amiodaron, 3 (1,5 %) lipidsenkende, og 1 (0,5 %) tamoksifen. Til sammen 128 (65,6 %) av interaksjonene i utvalget, kan føre til øket INR.



**Figur 6.8: Potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin som kan påvirke INR, fordelt i legemiddelgrupper (n = 195 interaksjoner)**

Figur 6.9 viser interaksjoner som kan hemme trombocytffunksjonen inndelt i legemiddelgrupper, og hvor stor andel hver gruppe utgjør av de totalt 195 interaksjonene. Av funnene er 46 (23,6 %) midler som hemmer blodplateaggregering, 8 (4,1 %) kortikosteroider, 7 (3,6 %), NSAIDs, 6 (3,1 %) SSRI og SNRI. Til sammen 67 (34,4 %) av interaksjonene som ble funnet kan påvirke trombocytffunksjon.



**Figur 6.9: Potensielle legemiddelinteraksjoner med warfarin som kan hemme trombocytffunksjon fordelt i legemiddelgrupper (n = 195 interaksjoner)**

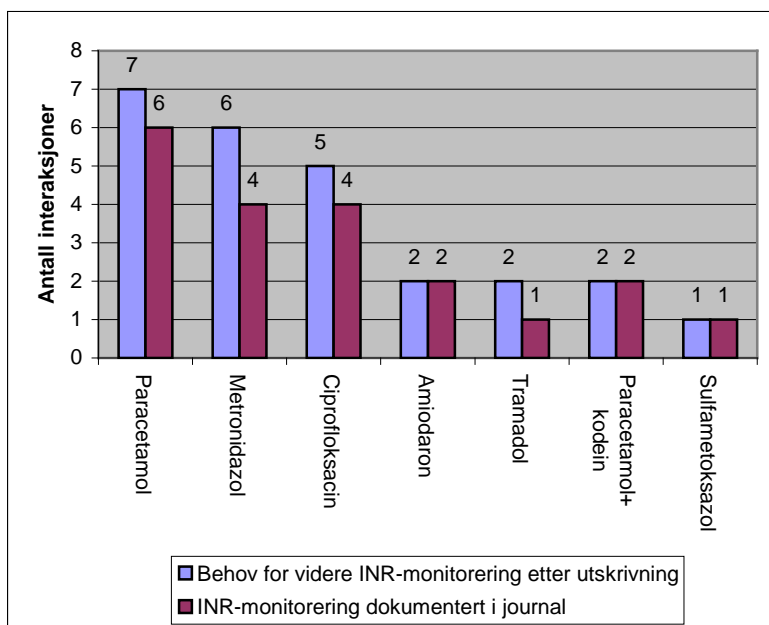
## **6.5 Håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin**

Et av hovedformålene med studien er å kartlegge hvordan legemiddelinteraksjoner med warfarin blir håndtert på Sykehuset Buskerud. I tilfeller med interaksjoner som kan føre til endret protrombintid, ble journalene sjekket for dokumentasjon på at INR ble monitorert ved oppstart eller seponering av interagerende legemidler. I tilfeller med interaksjoner som gir nedsatt trombocytffunksjon, ble det registrert ulik informasjon avhengig av hvilket legemiddel som interagerte med warfarin. Først presenteres resultater med interaksjoner som kan påvirke protrombintid, deretter presenteres resultater med interaksjoner som kan påvirke trombocytffunksjon.

### **6.5.1 Håndtering av interaksjoner som kan forlenge protrombintid**

Det ble funnet 128 interaksjoner i utvalget som kan forlenge protrombintid. Under sykehusoppholdet ble samtlige pasienter med oppstart av denne typen interaksjoner INR-monitorert. I tilfeller med oppstart eller seponering av interagerende legemidler innen en uke før utskrivning, ble journalen sjekket for dokumentasjon på at INR skulle følges opp etter utskrivning. I tilfeller med oppstart eller seponering av amiodaron innen tre uker før utskrivning, ble journalen sjekket for dokumentasjon på at INR skulle følges opp etter utskrivning. Informasjon om videre INR-monitorering etter utskrivning ble hentet fra sykepleiersammenfatning, sluttnotat, eller epikrise.

Det ble funnet 16 pasienter med oppstart eller seponering av interagerende legemidler så nær utskrivning at det var behov for videre INR-monitorering etter utskrivning. Hos 13 av disse pasientene ble det funnet dokumentasjon i journalen på at INR skulle følges opp etter utskrivning. Presentert i antall interaksjoner var det 25 nye tilfeller med behov for videre INR-monitorering etter utskrivning. I 20 av disse tilfellene ble det funnet dokumentasjon i journalen på slik oppfølging etter utskrivning. Figur 6.10 viser hvilke legemidler det gjelder, antallet av hver av dem og antallet det ble funnet dokumentasjon i journal på videre INR-monitorering etter utskrivning.



**Figur 6.10: Potensielle legemiddelinteraksjoner med behov for videre INR-monitorering etter utskrivning samt andel dokumentert for videre INR-oppfølging etter utskrivning**

### 6.5.2 Håndtering av interaksjoner som kan gi nedsatt trombocytffunksjon

Det ble funnet 67 interaksjoner i utvalget som kan gi nedsatt trombocytffunksjon. Måten disse ble håndtert var avhengig av det interagerende legemidlet.

For samtlige tilfeller av kombinasjonsbehandling med warfarin og lavdose ASA, var INR-behandlingsmål tilpasset. INR-behandlingsmål for disse pasientene var  $2,5 \pm 0,5$ . I tilfellene det ble gitt høydose ASA varierte INR-behandlingsmål. Alle tilfeller med høydose acetylsalisylsyre ble gitt som engangsmedikasjon ved mistanke om infarkt.

I tilfellene med samtidig behandling med NSAIDs og warfarin, er alderen til de aktuelle pasientene kartlagt. Det ble funnet fem pasienter som ble behandlet med NSAIDs samtidig med pågående warfarinbehandling. Det var syv ordinasjoner med NSAIDs fordelt på disse pasientene. To av ordinasjonene var ibuprofen, mens de resterende fem var diclofenac.

Alle pasientene som ble ordinert NSAIDs var over 70 år. Den eldste pasienten ble behandlet med både ibuprofen og diclofenac, men til ulike tider i løpet av sykehusoppholdet. Tre pasienter ble skrevet ut med diclofenac. Disse var innlagt på kirurgiske poster. Tabell 6.12

viser pasientene, som ble behandlet med NSAIDs og warfarin samtidig, fordelt i aldersgrupper.

**Tabell 6.12: Alder og samtidig behandling med warfarin og NSAIDs**

Aldersgrupper (år)	Antall pasienter
70-79	2
80-89	2
> 90	1

I tilfellene med samtidig behandling med SSRIs eller SNRIs og warfarin, er også alderen til de aktuelle pasientene kartlagt. Fem pasienter ble behandlet med SSRIs samtidig med pågående warfarinbehandling, og en pasient ble behandlet med SNRI. Interaksjonene med SSRIs omfattet fire tilfeller med escitalopram og ett tilfelle med sertralin. Det ene tilfellet med SNRI omfattet venlafaksin.

En av pasientene var under 60 år, ellers var alle over 70 år. Pasienten som ble behandlet med venlafaksin var i aldersgruppen 70-79 år. Den yngste pasienten ble behandlet med escitalopram. Tabell 6.13 viser pasientene, som ble behandlet med SSRIs eller SNRI og warfarin samtidig, fordelt i aldersgrupper.

**Tabell 6.13: Alder og samtidig behandling med warfarin og SSRIs/SNRI**

Aldersgrupper (år)	Antall pasienter
≤59	1
60-69	0
70-79	3
80-89	2

## 7 Diskusjon

### 7.1 Metodologiske forhold

#### 7.1.1 Lovverk og etikk

Bruk av pasientopplysninger i studier reguleres av Helseforskningsloven. I følge § 32 *Hovedregel for behandling av helseopplysninger* skal ikke graden av personidentifikasjon for helseopplysninger være større enn nødvendig for å nå formålene [39]. Dette ble et overordnet hensyn da metode for seleksjon av pasienter og innsamling av data ble laget.

For å sortere ut pasienter som ble behandlet med warfarin, måtte journalene til et betydelig større antall pasienter gjennomgå enn de som ble inkludert i utvalget. Av hensyn til personvernet, ble seleksjon av pasienter til studien gjort av ansatte på postene. De ansatte på postene har tilgang til blant annet kurven og antikoagulasjonsjournalen i papirform inntil journalen blir sendt videre til arkiv etter utskrivning av pasienten. Postsekretærene har ansvar for å sende journalene videre etter pasientene er skrevet ut. Det var derfor naturlig at postsekretærene gikk gjennom journalene til utskrevne pasienter daglig, for å sortere ut warfarinpasientene. Kurven og antikoagulasjonsjournalen til hver pasient som brukte warfarin ved utskrivning ble så aidentifisert og kopiert av postsekretærene. Alle pasientopplysninger som forlot postene ble aidentifisert slik at det ikke var mulig å spore noen av opplysningene tilbake til enkeltpersoner.

Forskning som benytter helseopplysninger er fremleggelsespliktige for den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Kravene er gitt ved Helseforskningsloven § 10 [40]. Hensikten er i følge samme lov at komiteen skal vurdere prosjektet forskningsetisk og om det oppfyller kravene i loven. Følgelig ble prosjektet fremlagt for Regional komité for medisinsk forskningsetikk. Komiteen vurderte studien som kvalitetssikring av etablert behandlingstilbud, og at den dermed faller utenfor deres mandat. I stedet faller studien inn under de interne regler for behandling av pasient- og helseopplysninger som gjelder ved Sykehuset Buskerud.

Sykehuset Buskerud har oppnevnt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) som personvernombud for forsknings- og studentprosjekter som gjennomføres ved foretaket. Studier som benytter personopplysninger er fremleggelsespliktige i følge Personopplysningsloven § 31 [41]. Studien ble følgelig fremlagt for NSD som vurderte at metodene for innhenting og bruk av personopplysninger tilfredsstillte kravene i personopplysningsloven. Se vedlegg 2.

Formålet med lovene det refereres til er å ivareta personvernet og gjøre medisinsk og helsefaglig forskning etisk forsvarlig. Det var en utfordring å lage metoder for innhenting og videre bruk av data som etterkom kravene i lovverket samtidig som det ga tilgang til den informasjonen som var nødvendig for å oppnå formålet med studien. Hensynet til personvernet medførte noe merarbeid for ansatte på sykehuset siden de fikk ansvaret for seleksjon av pasientene. Til tross for begrensningene som lovverket la på metoden, var det mulig å innhente den nødvendige informasjonen til studien.

### **7.1.2 Valg av analyseverktøy**

En av hovedutfordringene var å velge ut hvilke interaksjoner som skulle inkluderes i studien. Det var to måter å gå frem på. En mulig metode var å velge ut bestemte legemidler som interagerer med warfarin. Deretter kunne utvalget undersøkes for forekomsten av de utvalgte legemidlene. Legemidlene kunne for eksempel velges ut på bakgrunn av tidligere studier. En annen mulig metode var å bruke en interaksjonsdatabase til å identifisere interagerende legemidler i utvalget. Valget falt på det sistnevnte alternativet fordi det ligger mye arbeid på høyt faglig nivå bak slike databaser. Det finnes flere ulike interaksjonsdatabaser som kan være egnet for dette formålet. I Skandinavia er det i hovedsak fire databaser som blir mye brukt: APRIORI<sup>6</sup>, DRUID<sup>7</sup>, SFINX<sup>8</sup> og Interaktionsdatabasen [42].

Valg av interaksjonsdeteksjonsverktøy er direkte avgjørende for resultatene i studien. Derfor var det viktig å prøve de ulike databasene og vurdere hvilken som var best egnet for formålet med denne studien. Det var ønskelig å utelate interaksjoner som kan anses som trivielle og

---

<sup>6</sup> APRIORI står for Apotekenes prioriterte interaksjonsdatabase

<sup>7</sup> DRUID står for Drug interaction database

<sup>8</sup> Swedish Finnish Interaction X-referencing

kun inkludere de som er klinisk betydningsfulle. Problemet er at det ikke er konsensus for hvilke interaksjoner som er klinisk viktige [43]. Det er opp til skaperne av databasene å vurdere hvilke interaksjoner som er trivielle og hvilke som er viktige. Selv om slike vurderinger gjøres på grunnlag av grundig gjennomgang av litteraturen, er det store forskjeller mellom databasene når det gjelder klassifisering av interaksjonene. Det samme interaksjonsparet er i flere tilfeller klassifisert ulikt i de fire databasene som ble vurdert til bruk i studien. Eksempelvis er antall interaksjoner med warfarin av høyest betydning fire i DRUID, seks i Interaktionsdatabasen og 41 i SFINX [42]. APRIORI klassifiserer ikke interaksjoner, men omfatter 24 interaksjoner med warfarin som defineres som betydningsfulle i apotekarbeid [44].

Utvalget i denne studien omfatter over 1200 ordinasjoner. Med et datamateriale på denne størrelsen er det hensiktsmessig å bruke en database som gjør vurderingen av hvert interaksjonspar så enkel og så rask som mulig. Derfor bør treffene være så presise som mulig. Vurderingen blir lettere dersom treff oppgis på virkestoffnivå og ikke bare som legemiddelgruppe. DRUID oppgir i noen tilfeller treff som legemiddelgrupper og ikke de enkelte virkestoff. Dette kan være problematisk fordi forskjellige legemidler innenfor en legemiddelgruppe, kan ha varierende interaksjonsgrad med warfarin. I noen tilfeller kan legemidler som ikke interagerer gi treff fordi legemiddelgruppen det tilhører gir treff. Dette gir falske treff og unøyaktige tall når det gjelder interaksjonsforekomst. Noen av treffene i DRUID kan derfor anses som upresise.

Litteratur som omhandler legemiddelinteraksjoner er av varierende kvalitet [10]. Derfor var det ønskelig å bruke en database som har et godt system for å vise hva slags dokumentasjon som er grunnlaget for klassifisering av hvert interaksjonspar. Den eneste av de fire databasene som har et slikt system er SFINX. Den viser typen dokumentasjon for hvert treff med tallene null til fire. Tabell 5.1 viser betydningen av tallkodene.

Den eneste av de fire interaksjonsdatabasene som oppgir alle interaksjonstreff i virkestoffnavn, graderer interaksjonene etter klinisk betydning, og viser typen dokumentasjon som ligger bak hvert interaksjonspar, er SFINX.

Alle ordinasjoner i utvalget ble kontrollert både i DRUID og SFINX for interaksjon med warfarin. Da DRUID ble vurdert som analyseverktøy var det interaksjonene klassifisert som



*bør ikke kombineres* eller *ta forhåndsregler* som var av mest interesse for studien [45]. Disse kategoriene tilsvarer de to høyeste nivåene i SFINX som er *bør unngås* og *kan håndteres* [38]. Det var liten forskjell mellom de to databasene i antall treff i disse kategoriene sammenlagt. Det er likevel to faktorer som gjør at det ikke er irrelevant om SFINX eller DRUID velges som analyseverktøy. For det første er det stor forskjell i antall treff av høyest nivå. Årsaken er at DRUID bare klassifiserer noen få interaksjoner som *bør ikke kombineres* i motsetning til SFINX som kategoriserer flere interaksjoner i tilsvarende kategori. For det andre omfatter interaksjonene i disse to kategoriene i noen tilfeller ulike legemidler. Dette medfører at enkelte treff i DRUID ikke gir treff i SFINX og omvendt.

Nøyaktige tall fra DRUID er ikke inkludert i resultatene i studien fordi de ikke er kvalitetssikret på samme måte som resultatene fra analysen i SFINX. Det er likevel hensiktsmessig å kommentere hovedtrekkene for å gi en redegjørelse for hvorfor SFINX ble valgt som analyseverktøy fremfor DRUID.

Årsaken til at SFINX ble valgt fremfor DRUID er hovedsakelig fordi SFINX skiller de mer alvorlige interaksjonene fra de mindre alvorlige i større grad enn DRUID, oppgir alle treff på virkestoffnivå istedenfor legemiddelgruppenivå, og har et system som viser hva slags dokumentasjon som ligger til grunn for klassifiseringen av hvert interaksjonspar.

En utfordring ved bruk av SFINX er at databasen kun gjenkjenner preparatnavn på det svenske og finske markedet og virkestoffnavn på svensk og finsk. Under arbeid med screening av ordinasjonene i utvalget var dette likevel ikke noe problem. Da ordinasjonene i utvalget ble kontrollert i SFINX ble det brukt virkestoffnavn istedenfor preparatnavn. I tilfeller med ulik stavemåte ble svensk stavemåte brukt. Samtlige virkestoff i utvalget ble gjenkjent i SFINX.

### **7.1.3 Metode for kartlegging av hvordan interaksjoner håndteres**

Et av hovedformålene med studien er å kartlegge hvordan interaksjoner med warfarin håndteres. For å kunne kartlegge håndtering av interaksjoner var det nødvendig å finne noe målbart som med sikkerhet kunne si noe om dette. Hvorvidt interaksjonene ble håndtert bevisst eller som følge av normal klinisk oppfølging er uvisst. Det var ikke et mål å kartlegge

hvorvidt leger er bevisste på interaksjoner eller ikke. Formålet med studien var derimot å finne ut hva som blir gjort for at interaksjoner med warfarin ikke skal få alvorlige følger. Her defineres interaksjoner ut i fra et dokumentert teoretisk grunnlag snarere enn som diagnostisk manifesterte symptomer hos pasientene. Det var altså interaksjonsdatabasen som ble brukt til å identifisere interaksjoner i utvalget.

Metoden for å kartlegge håndtering av interaksjoner med warfarin måtte endres underveis i studien. Tidlig i studien ble det planlagt at metoden for å kartlegge håndtering av interaksjonene skulle være å se om behandlende leger hadde dokumentert i journal at klinisk betydningsfulle interaksjoner ble avdekket og vurdert. Dette viste seg å være en metode som ikke fungerte i praksis. Ordet interaksjon er ikke nevnt en eneste gang i noen av journalene som ble sjekket. Allerede første gang journalene ble undersøkt, ble det tydelig at det ikke skrives om vurdering og håndtering av interaksjoner. Derfor ble det funnet andre metoder for å kartlegge dette.

Endemålet for antikoagulasjonsbehandling med warfarin er INR-nivå. INR-monitorering avdekker når effekten av warfarin er for sterk eller for svak. Dette har sammenheng med at mengden funksjonelle koagulasjonsfaktorer i blodet påvirker protrombintid [25]. Alle interaksjoner som påvirker INR i vesentlig grad, kan dermed håndteres med justering av warfarindosen [10]. Dokumentasjon på INR-monitorering er derfor et godt mål på om interaksjoner med warfarin blir fulgt opp [10, 31].

Ikke alle legemiddelinteraksjoner med warfarin påvirker INR-nivå [10]. Mange legemidler påvirker trombocytffunksjon [9]. Når slike legemidler brukes under pågående warfarinbehandling, fører det til additiv effekt på hemostasen. Hemostasen hemmes fra to hold: ved nedsatt trombocytffunksjon og ved nedsatt mengde koagulasjonsfaktorer i blodet. Hemmet trombocytffunksjon kan ikke avdekkes med måling av protrombintid [9, 10]. Det var en utfordring å finne en måte å kartlegge hvordan denne typen interaksjoner blir håndtert.

Siden det ikke ble funnet et entydig mål som indikerer hvordan denne typen interaksjoner håndteres, ble ulike forhold ved behandlingen vurdert. Følgende forhold ble vurdert: interaksjonsgraden til hvert legemiddel som ble brukt, pasientens alder, og i noen tilfeller INR-behandlingsmål. Det er flere årsaker til dette. Interaksjonsgraden til ulike legemidler innenfor samme legemiddelgruppe kan ha ulik interaksjonsgrad [46]. Det er vesentlig om det

foreskrives et legemiddel med høy eller lav interaksjonsgrad. Legemiddelvalg ble derfor vurdert i hvert enkelt tilfelle. Alder har betydning for blødningsrisiko [34]. Det finnes en rekke legemidler som ikke anbefales i kombinasjon med warfarin til eldre [47]. Pasientens alder ble derfor tatt med i vurderingen dersom interaksjonen omfattet et legemiddel som ikke bør foreskrives til eldre i kombinasjon med warfarin. Antikoagulasjonsintensitet har også betydning for blødningsrisiko [34]. INR-behandlingsmål ble derfor tatt med i vurderingen i noen av tilfellene.

Det er påvist at en rekke sykdommer øker blødningsrisiko [34]. Derfor kunne det også vært hensiktsmessig å kartlegge sykdommer hos pasientene. Dette var imidlertid ikke mulig innenfor rammene lagt for denne studien.

## **7.2 Svakheter med metode**

### **7.2.1 Håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin**

Det ble ikke funnet et entydig mål på hvordan interaksjoner som hemmer trombocytffunksjon håndteres. Derfor er det usikkert om metodene som ble brukt til å kartlegge dette viser om denne typen interaksjoner blir tatt hensyn til eller ikke. Leger kan vurdere interaksjoner med warfarin og ta hensyn til dem uten at det dokumenteres i journal. Interaksjonene som ikke påvirker INR kan dermed være avdekket og vurdert av legen, uten at det var mulig å kartlegge dette med de metodene som ble brukt i denne studien. Resultatene fra denne delen av undersøkelsen kan derfor anses som noe mindre pålitelige enn de øvrige. En alternativ metode som kunne besvart dette med større sikkerhet, ville være å intervju de aktuelle legene.

For interaksjoner som påvirker INR-nivå, er dokumentasjon på INR-monitorering og påfølgende dosejusteringer av warfarin sikre og entydige mål på hvorvidt denne typen interaksjoner håndteres eller ikke. Resultatene fra denne delen av studien kan derfor anses som pålitelige.

Noen av pasientene startet eller seponerte behandling med interagerende legemidler så nær utskrivning at det var nødvendig med videre INR-monitorering etter utskrivning for at

interaksjonene kan anses som håndterte. I disse tilfellene ble deler av journalen sjekket for dokumentasjon på at INR skulle følges opp etter utskrivning. Denne informasjonen ble hentet fra sykepleiersammenfatning, sluttnotat, eller epikrise. I noen tilfeller var det tvil om behandling med disse legemidlene fortsatte etter utskrivning. Det er for eksempel ikke sikkert behandling med smertestillende fortsetter etter utskrivning, i motsetning til behandling med levotyrosin som er indisert livet ut [48]. I de tilfellene det var tvil om hvorvidt behandling med nylig oppstartede interagerende legemidler fortsatte etter utskrivning, ble journalen sjekket for opplysninger som kunne besvare dette. Ved utskrivning skal hver pasient som bruker flere medikamenter få med seg en medisinliste. Denne listen foreligger i en del av journalen som heter pasientorientering ved utskrivning. Det var ikke alle pasienter som hadde en slik del i journalen sin og i disse tilfellene var det usikkert om behandling med nylig oppstartede interagerende legemidler fortsatte etter utskrivning. Dette dreide seg om noen få tilfeller og har liten betydning for resultatene.

En annen usikkerhet med kartleggingen av videre INR-monitorering etter utskrivning er at informasjon om dette ikke nødvendigvis finnes i journalen. Pasienter med behov for videre oppfølging kan ha fått muntlig beskjed om å oppsøke egen lege for videre INR-monitorering etter utskrivning. I følge *Forskrift om pasientjournal* § 9 skal epikrisen inneholde opplysninger nødvendige for å gi pasienten forsvarlig oppfølging [49]. Videre INR-monitorering etter utskrivning er nødvendig for å kunne gi forsvarlig oppfølging, og det bør derfor finnes opplysninger om dette i epikrisen. På den annen side er dette lite hensiktsmessig fordi innen epikrisen kommer til fastlegen, er tidspunktet for å avdekke INR-endring som følge av interaksjon, i de fleste tilfeller forbi. I de tilfellene det ikke ble funnet dokumentasjon på videre INR-monitorering etter utskrivning er det mulig pasientene har fått muntlig beskjed ved utskrivning. Det er derfor mulig at andelen pasienter som skal følges opp videre med INR-monitorering etter utskrivning er større enn det resultatene viser.

### **7.2.2 Registreringsfeil og kvalitetssikring**

Informasjon om legemiddelbruk på individnivå ved Sykehuset Buskerud finnes kun i pasientjournalen. Kurven er den delen av journalen som inneholder alle opplysninger om legemiddelbruken til hver pasient i løpet av opphold på sykehuset. Under opphold foreligger disse opplysningene kun i papirform. Etter utskrivning, blir de delene av journalen som

foreligger i papir overført til det elektroniske journalsystemet. Kurven foreligger deretter som et skannet dokument i arkivet. Innhenting av legemiddelopplysninger fra skannede dokumenter må gjøres manuelt. Manuell behandling av store mengder data medfører risiko for feil. I denne studien ble det registrert store mengder informasjon manuelt. For å minimere feil ble alle data registrert to ganger. I tillegg ble dataene summert på ulike måter som bidro til å avdekke feilregistreringer. Det kan likevel ikke utelukkes at det finnes feil i datamaterialet. På grunn av et stort datamateriale er sannsynligheten liten for at eventuelle feil vil påvirke resultatene i betydelig grad.

Registrering av opplysninger fra kurver og antikoagulasjonsjournaler kunne kvalitetssikres ved at det var mulig å registrere informasjon flere ganger og foreta flere kontroller på at det var gjort riktig. Opplysninger hentet fra disse delene av journalen kunne kontrolleres så mange ganger det var behov for, fordi det var tilgang på disse dokumentene under hele perioden studien pågikk. Tilgang på resten av pasientjournalen var begrenset av hensyn til personvernet. For å innhente opplysninger fra resten av journalen måtte aktuelle pasienter midlertidig identifiseres i henhold til metoden som var godkjent av personvernombudet. Denne tilgangen ble gitt for en begrenset tidsperiode under spesielle betingelser. Metoden som var godkjent av personvernombudet tillot ikke ubegrenset tilgang til disse delene av journalen. Dette medførte at mulighet for å kontrollere opplysningene i ettertid var begrenset. Det var derfor viktig å vite akkurat hvilke opplysninger som var aktuelle å registrere. Å finne informasjon i journalen krever trening, og aktuelle opplysninger kan foreligge på ulike steder. På grunn av begrenset tilgang var det ikke mulig å kvalitetssikre innhenting av opplysninger fra disse delene av journalen på samme måte som innhenting av opplysninger fra kurvene og antikoagulasjonsjournalene. Det kan ikke utelukkes at det foreligger relevante opplysninger i journalen som ikke har blitt registrert i studien.

Det kan heller ikke utelukkes at det finnes feil i kurvene som er gjort av de ansatte på postene. Ved overføring av legemiddelordinasjoner til nytt kurveark av sykepleier, kontrollerer lege at det er riktig utført. Kurveføring er på denne måten kvalitetssikret ved at kurven blir kontrollert av en annen person enn vedkommende som overførte ordinasjonene til ny kurve. Kvalitetssikring av kurveføring bidrar til å redusere kildene til feil. Det kan likevel være feil i kurver eller andre deler av journalen, men metodene benyttet i denne studien kan ikke påvirke feil gjort av de ansatte på postene.

### **7.2.3 Informasjon til ansatte på postene**

Et av formålene med studien er å vurdere om det er behov for forbedring av rutiner for håndtering av interaksjoner med warfarin. En forutsetning for at studien skulle representere sykehusets rutiner, var at warfarinbehandling ble utført som normalt i perioden studien pågikk. For å gjennomføre studien ble ansatte på postene informert skriftlig fra sykehusledelsen om studien. Ledelsen for hver av avdelingene og for hver av sengepostene ble gitt muligheten til å velge om postene de hadde ansvaret for skulle delta i studien. Informasjon om studien gjorde at behandlende leger var klar over at deres håndtering av interaksjoner med warfarin ble kartlagt. På grunn av at det var nødvendig å informere ansatte på postene om studien kan dette ha innvirkning på resultatene.

Det er likevel liten sannsynlighet for at resultatene har blitt påvirket av at behandlende leger var informert om studien. Siden det er svært mange legemidler som kan interagere med warfarin, er det ikke mulig å unngå behandling med interagerende legemidler. Dette gjør at det er lite trolig at antallet interaksjoner er færre enn normalt selv om det er mulig legene var mer oppmerksomme på interaksjoner mens studien pågikk. Det er også uvisst om terapianbefalinger eller hensynet til interaksjoner veier tyngst når det gjelder valg av legemiddel. Dersom terapianbefalinger veier tyngst, vil forekomsten av interaksjoner være den samme uavhengig av om legene er oppmerksomme på dem eller ikke. Det er mange leger på hver post og det er lite trolig at alle var informert om studien. I tillegg gikk det flere uker fra orienteringen om studien ble gitt, til datainnsamlingen faktisk fant sted. Det er derfor usikkert om legene var bevisst på at studien var igangsatt. Dette medfører at det er liten sannsynlighet for at resultatene er påvirket av legenes bevissthet på studien.

### **7.2.4 Utvalgets størrelse**

En annen mulig svakhet med metoden er utvalgets størrelse. Under planlegging av studien ble cirka 100 pasienter ansett som tilstrekkelig til å kartlegge forekomst og håndtering av interaksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud. De 105 pasientene som ble inkludert i utvalget ble sortert ut fra et betydelig større antall pasienter som ikke brukte warfarin. Siden seleksjon av pasienter medførte merarbeid for postsekretærene og tidsrammen for studien var begrenset, kunne ikke antallet pasienter være for stort. Utvalget kunne heller ikke være så lite

at det ikke var tilstrekkelig til å vurdere sykehusets rutiner. Formålene med studien må tas i betraktning for å vurdere om utvalget var stort nok eller ikke. Selv om antallet pasienter er beskjedent i vitenskapelig målestokk var antallet ordinasjoner i utvalget over 1200. Forekomsten av interaksjoner med warfarin ble funnet i et utvalg som er stort nok til at resultatet kan anses som representativt. Dette gjelder også forekomsten av pasienter med interaksjoner.

Over halvparten av interaksjonene funnet, omfattet legemidler som kan påvirke protrombintid. Effekten av denne typen interaksjoner måles med INR [10]. Siden det finnes én metode for å kartlegge håndteringen av interaksjoner som kan påvirke protrombintid, kunne alle disse interaksjonene vurderes under ett. Antallet tilfeller av denne typen interaksjoner i utvalget er dermed stort nok til å kunne anses som representativt for hva som er rutine på sykehuset.

Utvalget er derimot for lite til å representere rutiner for hvordan interaksjoner som ikke gir utslag på INR håndteres. Denne typen interaksjoner kunne ikke vurderes under ett fordi effekten av dem ikke måles. I stedet måtte ulike forhold ved behandlingen vurderes for å kartlegge hvordan disse interaksjonene ble håndtert. Ved inndeling av tilfellene etter de ulike forholdene de ble vurdert ut i fra, ble antallet så lavt at resultatene ikke kan anses som representative for rutinene på sykehuset. Eksempelvis er ikke to tilfeller av ibuprofen nok til å kartlegge hvordan interaksjoner med ibuprofen håndteres rutinemessig. For å få tall som er store nok til å være representative for hva som er rutine for alle typer interaksjoner, må pasientutvalget være betydelig større. Det var ikke mulig å gjennomføre dette innenfor rammene for denne studien.

### **7.2.5 Ufullstendig datamateriale**

Av hensyn til personvernet utførte postsekretærene seleksjon av pasienter til utvalget. Aidentifisering av kurve og antikoagulasjonsjournal, og kopiering av disse dokumentene ble utført av postsekretærene. Postsekretærenes nøyaktighet var avgjørende for at datamaterialet skulle bli fullstendig. Flere av pasientene hadde kurver som besto av flere sider, og i noen tilfeller ble det avdekket at ikke alle sidene var kopiert. I de tilfellene det var tvil om det manglet deler av kurvene, ble de aktuelle pasientene identifisert og den skannede utgaven av kurven i den elektroniske journalen ble sjekket. Dersom det manglet sider og det ble funnet

flere legemiddelordinasjoner på de sidene av kurven som manglet, ble disse registrert og kontrollert for interaksjon med warfarin.

Årsaken til at kurven består av flere sider er enten fordi pasienten bruker flere legemidler enn det er plass på ett kurveark, eller at pasienten har vært inneliggende i flere døgn enn det er plass til på ett kurveark. Det er ikke alltid mulig å se på hver kurve om den er en av flere kurveark, derfor kan det ikke utelukkes at det finnes ordinasjoner i utvalget som ikke er registrert i studien. Om det så eksisterer utelatte kurveark med interaksjoner ville, det neppe påvirket resultatet i betydelig grad siden antallet ordinasjoner er over 1200. Dersom antallet pasienter med interaksjoner hadde vist seg å være større, kunne det påvirket resultatet i noe større grad siden antallet pasienter i utvalget bare er i overkant av 100. I de tilfellene en kurve besto av flere kurveark var som oftest de samme legemidlene overført til neste kurve. Funn av flere kurveark ville neppe vært av betydning for resultatene.

#### **7.2.6 Registrering av oppstart, kontinuering og seponering av interaksjoner**

Opplysninger om oppstart, kontinuering, og seponering av interaksjonene funnet i studien ble registrert for å kartlegge forholdet mellom antallet interaksjoner før under og etter sykehusopphold. Disse opplysningene ble hentet fra kurvene. Metoden for å innhente disse opplysningene har sine begrensninger. Det kan være feil i angivelse av oppstart, kontinuering og seponering av legemidler i noen av kurvene. Dersom disse feilene omfatter interagerende ordinasjoner kan det påvirke resultatet. I tillegg kan det være interaksjoner som er seponert ved innkomst uten at de er ført på kurven. Likeledes kan det være interaksjoner som er seponert ved utskrivning uten at det er angitt på kurven. Disse resultatene kan derfor inneholde feil. Likevel er datamaterialet stort nok til at noen få tilfeller med mangelfull informasjon om oppstart, kontinuering, eller seponering ikke har betydning for resultatene.



## **7.3 Pasientene**

### **7.3.1 Aldersfordeling**

Fysiologiske forhold hos eldre er endret slik at de har høyere risiko for blødning [34]. Warfarin er et legemiddel med smalt terapeutisk vindu. Hensynet til interaksjoner vil da være spesielt viktig [54]. Det må derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre med warfarin. Eldre kan også ha vanskeligheter med gjennomføre warfarinbehandling på riktig måte slik at INR-nivå ikke alltid er terapeutisk [50]. Effekten av interaksjoner kan derfor få større konsekvenser hos eldre. På bakgrunn av dette var det hensiktsmessig å kartlegge pasientenes alder. Resultatene viser at utvalget hovedsakelig består av eldre pasienter. 77 av de 105 pasientene i utvalget er over 70 år.

I 2009 ble det publisert en oversikt med en rekke legemidler og legemiddelkombinasjoner som ikke bør foreskrives til pasienter over 70 år i allmennpraksis [47]. Initiativtakerne til anbefalingene utarbeidet en liste over legemidler og legemiddelkombinasjoner basert på anbefalinger fra andre land. Listen ble vurdert individuelt av deltakere i et panel bestående av 14 kliniske farmakologer, 17 geriatere, og 16 allmennleger. Resultatet ble konsensus om 36 legemidler eller legemiddelkombinasjoner som ikke bør foreskrives pasienter over 70 år. Fire av de 36 anbefalingene omfatter legemidler i kombinasjon med warfarin, nærmere bestemt fluorokinoloner, NSAIDs, makrolider, og SSRIs. Listen er riktignok utarbeidet som en veiledning i allmennpraksis, men legemiddelbehandling initiert i sykehus fortsetter i mange tilfeller etter utskrivning. Derfor kan listen også anses som aktuell for sykehuspasienter.

### **7.3.2 Polyfarmasi**

Eldre har flere kroniske og degenerative sykdommer, og bruker generelt flere legemidler per pasient enn yngre [34]. Siden warfarin interagerer med mange legemidler, er potensialet for interaksjon stort hos eldre pasienter med høy grad av polyfarmasi. Gjennomsnittlig antall legemiddelordinasjoner per pasient i ulike aldersgrupper ble kartlagt for å se om det er høy grad av polyfarmasi hos pasientene. Resultatene viser at det er høy grad av polyfarmasi i alle aldersgruppene. Det er liten variasjon mellom aldersgruppene. Gjennomsnitt antallet varierer fra 10,7 til 13,3 ordinasjoner per pasient. Aldersgruppen 70-79 år har høyest antall

ordinasjoner per pasient, mens aldersgruppen på 59 år eller yngre har som forventet lavest antall ordinasjoner per pasient. Antall ordinasjoner per pasient i aldersgruppen 90 år eller eldre er lavere enn både aldersgruppen 60-69 år og 70-79 år. Årsaken til dette kan være at indikasjonsgrunnlaget ikke lenger er til stede for legemidler som blir brukt i lavere alder. Det poengteres at antallet pasienter i hver aldersgruppe er så lavt ved inndeling i grupper at disse resultatene ikke kan anses som representative. Likevel indikerer resultatene samlet sett at pasientene har høy grad av polyfarmasi.

Det høye antallet legemidler per pasient kan ha ulike årsaker. En årsak kan være at nesten alle i utvalget er i en alder da behovet for legemiddelbehandling er større enn tidligere i livet. Det kan også ha sammenheng med at utvalget bare består av sykehuspasienter. I et utvalg som består av sykehuspasienter er også sannsynligvis helsetilstanden slik at behovet for legemiddelbehandling er større enn i samfunnet for øvrig. Dette er imidlertid uvisst fordi resultatene ikke er sammenliknet med pasienter på samme alder i primærhelsetjenesten. Pasienter som bruker warfarin har ofte et sykdomsbilde som gjør det nødvendig å behandle med flere legemidler [34]. Det kan også bidra til det høye antallet legemidler per pasient

### **7.3.3 Interaksjoner og grad av polyfarmasi**

Det er dokumentert at pasienter med høy alder og følgelig høy grad av polyfarmasi er mer utsatt for legemiddelinteraksjoner [51]. Antall interaksjoner per pasient i de ulike aldersgruppene ble kartlagt for å se om det er sammenheng mellom polyfarmasi og forekomst av interaksjoner. Resultatene varierer fra 1,5 interaksjoner per pasient i aldersgruppen 60-69 år til 2,4 interaksjoner per pasient i aldersgruppen 90 år eller eldre. Det ble ikke funnet sammenheng mellom antall interaksjoner per pasient og antall ordinasjoner per pasient i hver aldersgruppe. Det poengteres igjen at antallet pasienter i hver aldersgruppe er så lavt ved inndeling i aldersgrupper at disse resultatene ikke kan anses som representative. Samlet sett ble det funnet høy forekomst av interaksjoner i utvalget. Dette underbygger funn i andre studier [34, 51].

## **7.4 Legemiddelordinasjoner i utvalget**

All informasjon om legemiddelbehandlingen til hver pasient i utvalget finnes i kurven. Oppstart, kontinuering, midlertidig opphold og seponering er angitt i kurven for hvert legemiddel hver pasient brukte under oppholdet ved Sykehuset Buskerud. Alle legemiddelordinasjoner i utvalget ble registrert for å få oversikt over størrelsen på datamaterialet og graden av polyfarmasi hos pasientene. Datamaterialet ble forholdsvis stort i form av antall ordinasjoner. Et høyt antall ordinasjoner bidrar til at resultatene er pålitelige. Det er totalt 1277 ordinasjoner i utvalget. Med et utvalg på 105 pasienter betyr det at hver pasient bruker i gjennomsnitt over 12 legemidler hver. Høy grad av polyfarmasi øker sannsynligheten for interaksjoner med warfarin hos hver pasient.

Det er tre områder for forskrivning av legemidler på kurven. På forsiden er det et område for fast medikasjon, mens det på baksiden er et område for behovsmedikasjon og et annet for engangsmedikasjon. Alle legemiddelordinasjoner ble talt opp i sine respektive kategorier for å få oversikt hvor mange ordinasjoner det er i hver forskrivningskategori. Antallet faste ordinasjoner er betydelig større enn både antall behovs- og engangsordinasjoner. Det ble registrert hvor mange ordinasjoner det er i hver forskrivningskategori for å kunne oppgi forekomsten av interaksjoner i hver forskrivningskategori.

## **7.5 Pasientenes warfarinbehandling**

Det er påvist at regelmessig INR-monitorering reduserer blødningsrisiko [34]. I tillegg kan regelmessig INR-monitorering forebygge alvorlige følger av legemiddelinteraksjoner med warfarin. På bakgrunn av dette var det hensiktsmessig å kartlegge oppfølgingen av warfarinbehandlingen til pasientene i utvalget.

For hver pasient som behandles med warfarin under opphold ved Sykehuset Buskerud opprettes det en egen antikoagulasjonsjournal. Denne journalen består av et skjema med dokumentasjon på alle INR-målinger, dosering av warfarin, og INR-prøvesvar. Informasjon om oppstart eller midlertidig opphold i warfarinbehandling finnes også på kurven. Oppstart er angitt med dato, og midlertidig opphold angitt med nuller for hver av dagene warfarin ikke

administreres. Informasjon om oppstart og midlertidig opphold i warfarinbehandling ble registrert for å kartlegge hvor stor andel av pasientene som hadde endringer i pågående warfarinbehandling, eller som startet behandling med warfarin under opphold på sykehuset. Det er i tråd med normal klinisk oppfølging å monitorere INR-nivå frem til det er terapeutisk [52]. INR ble derfor målt hyppig hos pasienter med oppstart med warfarin eller endringer i warfarinbehandling. Dette er vesentlig informasjon for studien fordi regelmessig INR-monitorering også avdekker effekten av interaksjoner som påvirker protrombintid [10].

Flertallet av pasienter i utvalget hadde endringer i pågående warfarinbehandling, enten i form av dosejustering eller midlertidig seponering. Det er ulike grunner til dette. I noen tilfeller ble warfarin midlertidig seponert på grunn av planlagt kirurgi, mens det i andre tilfeller var nødvendig med dosejustering på grunn av INR utenfor terapeutisk område. Årsaken til endring i INR ble ikke kartlagt, men det er sannsynlig at noen av tilfellene skyldes oppstart eller seponering av legemidler som interagerer med warfarin. Det som er av betydning for studien, er at INR ble målt hos alle warfarinpasienter med opphold på mer enn ett døgn.

Effekten av farmakokinetiske og enkelte farmakodynamiske interaksjoner med warfarin kan håndteres med INR-monitorering og påfølgende dosejustering av warfarin [10]. Resultatene tyder på at det er normal praksis å måle INR hos alle pasienter som behandles med warfarin under opphold ved Sykehuset Buskerud. I tillegg tyder resultatene på at det er normalt med hyppigere monitorering dersom INR er utenfor terapeutisk område. Dette er også henhold til god klinisk praksis [53]. Ved oppstart av warfarin tilpasses dosen pågående behandling med eventuelle legemidler som påvirker protrombintid. Dersom et slikt legemiddel senere seponeres, er INR-monitorering viktig for å avdekke økt eller redusert eksponering for warfarin.

Bare 15,2 % av pasientene hadde uendret warfarinbehandling under opphold på sykehuset. De resterende pasientene startet enten behandling med warfarin i løpet av oppholdet, eller hadde endringer i warfarinbehandlingen i form av dosejustering eller midlertidig opphold. Hos disse pasientene ble således hensynet til eventuelle interaksjoner som påvirker INR ivaretatt med hyppige INR-målinger. Likeledes ble hensynet til eventuelle interaksjoner som påvirker INR ivaretatt hos pasientene uten endring i warfarinbehandling med regelmessige INR-målinger. Samtlige pasienter i utvalget med opphold på mer enn ett døgn, ble dermed fulgt opp med hensyn til eventuelle interaksjoner som kan påvirke protrombintid mens de var inneliggende.

Regelmessig INR-monitorering med påfølgende dosejustering av warfarin, forebygger alvorlige følger av interaksjoner som påvirker protrombintid. Det er egentlig uvesentlig om legen er oppmerksom på om INR-ændring skyldes interaksjon eller ikke. Mange interaksjoner som påvirker INR er uforutsigbare. Derfor er sannsynligvis INR-monitorering den beste metoden for å forhindre uønskede effekter av interaksjoner med warfarin [10].

INR-monitorering avdekker imidlertid ikke effekten av legemiddelinteraksjoner med warfarin som ikke påvirker protrombintid. Dette omtales nærmere i delen av diskusjonen som omhandler håndtering av interaksjoner som hemmer trombocytffunksjon. Tiden det tar før effekten på protrombintid er detekterbar, avhenger blant annet av legemidlet som blir administrert [54]. Hos noen av pasientene ble behandling med legemidler som kan påvirke protrombintid startet så nær utskrivning at effekten ikke er detekterbar før etter utskrivning. Dette gjelder også legemidler med samme effekt som ble seponert nær utskrivning. I disse tilfellene er det viktig at INR-monitorering fortsetter etter utskrivning. Dette blir omtalt i delen av diskusjonen som omhandler håndtering av interaksjoner som kan påvirke protrombintid.

## **7.6 Forekomst av legemiddelinteraksjoner med warfarin**

### **7.6.1 Forekomst av pasienter med interaksjoner**

Utvalget består hovedsakelig av eldre pasienter som bruker mange legemidler. Disse forholdene i kombinasjon med at de bruker warfarin gir en høy sannsynlighet for legemiddelinteraksjoner. Det ble funnet interaksjoner med warfarin hos 81,9 % av pasientene. Dette resultatet omfatter kun interaksjoner klassifisert i de to høyeste nivåene av klinisk betydning i interaksjonsdatabasen som ble brukt til å identifisere interaksjoner i utvalget. Dersom alle interaksjoner med warfarin i databasen hadde vært inkludert i studien, ville forekomsten av pasienter med interaksjoner vært enda høyere. Dette resultatet viser at legemiddelbehandling av eldre med høy grad av polyfarmasi er utfordrende når det gjelder interaksjonsproblematikk med warfarin.

Den høye forekomsten av pasienter med interaksjoner med warfarin tyder på at det i mange tilfeller ikke er mulig å unngå interaksjoner hos denne pasientgruppen. Ideelt sett burde

alternative legemidler uten interaksjonspotensial med warfarin heller velges. Problemet er at warfarin interagerer med så mange legemidler at det i mange tilfeller ikke er mulig å unngå interaksjoner [7]. Derfor kan det ikke anses som feil å behandle med interagerende legemidler. I stedet bør gode metoder for å håndtere interaksjoner med warfarin vektlegges.

Resultater fra en studie indikerer at kunnskap om interaksjoner hos foreskrivere er varierende [55]. Sannsynligheten for at leger er oppmerksomme på alle interaksjoner med warfarin er liten siden antallet er så stort. Dersom foreskriver ikke er oppmerksom på interaksjoner er det heller ikke mulig å vurdere alternative legemidler. For å komplisere saken ytterligere har eldre gjerne flere sykdomstilstander som gjør at effekten av interaksjoner kan få drastiske utfall. Dette underbygger påstanden om at regelmessig INR-monitorering sannsynligvis er det beste tiltaket å forhindre drastiske konsekvenser av interaksjoner med warfarin.

Det ble funnet mer enn en interaksjon hos flere av pasientene, derfor var det hensiktsmessig å kartlegge hvor stor andel av pasientene som ble behandlet med flere interagerende legemidler i løpet av sykehusoppholdet. Resultatene viser at andelen pasienter synker med økende antall interaksjoner per pasient. Over halvparten av pasientene ble behandlet med to eller flere interagerende legemidler, og nesten en tredjedel ble behandlet med tre eller flere.

Det finnes en rekke andre studier som også har kartlagt forekomst av legemiddelinteraksjoner med warfarin [5, 7, 8, 9, 27, 32, 33]. Resultatene i disse studiene varierer fra 48-86 %. Dette skyldes hovedsakelig at studiene ikke kartla frekvensen av de samme interagerende legemidlene. I tillegg er studiene gjennomført i forskjellige land. Dette betyr at interaksjoner som ble kartlagt i de ulike studiene kan omfatte legemidler som ikke er registrert i alle landene. En av forutsetningene for å kunne sammenlikne resultater i ulike interaksjonsstudier, er at de kartlegger frekvensen av akkurat de samme legemidlene. Ulik definisjon av begrepet interaksjon bidrar også til variasjon i resultatene. Betingelsene for at et legemiddel i kombinasjon med warfarin defineres som en interaksjon varierer. På bakgrunn av dette er det vanskelig å underbygge resultatene i denne studien med funn i andre studier

Det ble også funnet studier som kartlegger forekomsten av legemiddelinteraksjoner generelt [6, 56, 57, 58, 59]. Resultatene i disse studiene varierer i like stor grad som interaksjonsstudiene av warfarin. Noen av studiene kartlegger kun interaksjoner som anses som alvorlige, mens andre kartlegger et bredt spekter av interaksjoner. Studiene som kun

kartlegger alvorlige interaksjoner finner følgelig lavere forekomst enn de øvrige. Utvalgene i studier gjennomført i sykehus er hentet fra ulike avdelinger. Dette kan også forklare noe av variasjonen i resultater. En av studiene opplyser om at forekomsten av interaksjoner var høyere i psykiatrisk avdeling enn de øvrige avdelingene i utvalget [59]. Dette viser at det er mange variabler i interaksjonsstudier som bidrar til at det ikke er mulig å sammenlikne frekvensen av funn.

### **7.6.2 Forekomst av interagerende ordinasjoner**

Forekomsten av interaksjoner er betydelig lavere beregnet ut i fra antallet ordinasjoner i utvalget, enn som andel pasienter med interaksjoner. Det er 105 pasienter i utvalget. 86 av pasientene ble behandlet med ett eller flere interagerende legemidler i løpet av sykehusoppholdet. Antallet ordinasjoner i utvalget er 1277. Det ble funnet 195 ordinasjoner som interagerer med warfarin. Antall ordinasjoner i utvalget ble registrert for å kunne kartlegge forekomst både i form av andel pasienter med warfarininteraksjoner, og andel ordinasjoner som interagerer med warfarin. Funnene gir ulike inntrykk avhengig av hvilken måte de presenteres på. Det ble funnet interaksjoner hos 81,9 % av pasientene, mens bare 15,3 % av ordinasjonene i utvalget er interaksjoner. Andelen ordinasjoner som interagerer er lav selv om andelen pasienter med interaksjoner er høy. Årsaken til dette er at hver pasient i gjennomsnitt bruker mange legemidler. Dersom graden av polyfarmasi i utvalget hadde vært lavere, ville andelen pasienter med interaksjoner med warfarin vært betydelig lavere. Dette underbygger andre studier som konkluderer med at sannsynligheten for interaksjoner er høy hos pasienter med høy grad polyfarmasi [34].

Hvorvidt interaksjoner er fast-, behovs- eller engangsmedikasjon er av stor betydning for hvordan de bør håndteres. Derfor ble det registrert hvilken forskrivningskategori hver interaksjon ble funnet i. Resultatene viser sammenheng mellom antall ordinasjoner i hver forskrivningskategori og antall interaksjoner i hver kategori. Antallet faste ordinasjoner er betydelig større enn både antall behovs- og engangsordinasjoner. Nesten to av tre interaksjoner som ble funnet er fast medikasjon, mens nesten en av tre interaksjoner er behovsmedikasjon. Bare en liten andel av interaksjonene er engangsmedikasjon. Legemidler som brukes fast, og dermed doseres regelmessig, har større interaksjonspotensial med warfarin enn legemidler som brukes ved behov eller som engangsdose. Dette er nyttig

informasjon med tanke på at interaksjoner krever ulik håndtering avhengig av hvilken forskrivningskategori de tilhører.

### **7.6.3 Initiert, kontinuering og seponering av interaksjoner**

Det var ønskelig å kartlegge forholdet mellom antall interaksjoner med warfarin ved innkomst, under opphold og ved utskrivning fra sykehuset. Derfor ble det registrert hvilke interaksjoner som ble initiert før innkomst og om de ble kontinuert eller seponert under opphold. I tillegg ble det registrert hvilke interaksjoner som ble initiert under opphold og om disse ble seponert før utskrivning. På denne måten ble det kartlagt når interaksjonene forekom.

Opplysninger om oppstart, kontinuering, og seponering av interaksjoner ble hentet fra kurvene. På kurven er oppstart av nye legemidler og seponering angitt med dato. En horisontal pil angir kontinuering av legemidler som ble startet før innkomst. Kurven inneholder således informasjon nok til å kunne registrere oppstart, kontinuering eller seponering av hver interaksjon i utvalget.

Resultatene viser en økning i antall interaksjoner ved utskrivning i forhold til ved innkomst. Det ble funnet totalt 73 interaksjoner i utvalget ved innkomst, mens det ved utskrivning ble funnet 101 interaksjoner. Det var 28 flere interaksjoner ved utskrivning enn ved innkomst. I løpet av sykehusoppholdet ble det seponert totalt 94 interaksjoner i utvalget, mens det ble initiert 122 interaksjoner. Årsaken til at det er flere interaksjoner ved utskrivning enn ved innkomst, er sannsynligvis fordi sykehuspasienter blir diagnostisert med nye sykdommer som krever legemiddelbehandling.

Fordelingen av interaksjonene etter når de forekom viser at en stor andel ble startet og seponert under opphold. I tillegg ble en stor andel startet før innkomst og kontinuert under opphold samt ved utskrivning. Omtrent hver femte interaksjon ved utskrivning ble startet under opphold, mens bare en liten andel av interaksjonene ved innkomst ble seponert under opphold.

Årsaken til at få interaksjoner initiert før innkomst ble seponert, er sannsynligvis fordi det ikke er grunn til å seponere dem. Ibuprofen er det eneste legemidlet som konsekvent ble



seponert. Det ble funnet tre tilfeller med ibuprofen i utvalget. To av tilfellene ble seponert ved innkomst, mens det tredje tilfellet ikke ble kontinuert etter utskriving. Denne pasienten ble ikke administrert ibuprofen selv om det var kontinuert som behovsmedisin under oppholdet. Ett av tilfellene er ekskludert fra resultatene fordi det ikke oppfylte betingelsen for inklusjon i studien, som ble satt til minimum ett døgns overlappende behandling med warfarin. Det er likevel aktuelt å nevne det i denne sammenheng, siden seponeringen kan ha sammenheng med at ibuprofen interagerer med warfarin. Siden dette bare dreier seg om tre tilfeller, kan ikke funnene anses som representative for hva som rutinemessig gjøres med kombinasjoner av ibuprofen og warfarin. Dette er bare en observasjon av hva som ble gjort i disse tilfellene. Det kan ha sammenheng med interaksjon, eller det kan være andre grunner til at ibuprofen ble seponert.

De andre interaksjonene initiert før innkomst som ble seponert under opphold, omfattet hovedsakelig legemidler som er indisert for tidsbegrenset behandling. Med unntak av ett tilfelle med diclofenac, har sannsynligvis ikke seponering av disse legemidlene sammenheng med at de interagerer med warfarin. Årsaken til antagelsen er at det er forsvarlig å kombinere legemidlene med warfarin, forutsatt at INR monitoreres.

Interaksjoner startet og seponert under opphold, omfattet hovedsakelig legemidler som er indisert for tidsbegrenset behandling og som kan håndteres med INR-monitorering og påfølgende dosejustering av warfarin. I følge funn i studien er INR-monitorering godt ivaretatt ved Sykehuset Buskerud. Det ble ikke funnet opplysninger som tyder på at disse legemidlene ble seponert fordi de interagerer med warfarin. I stedet ble hensynet til interaksjonene ivaretatt med regelmessige INR-målinger.

Nesten alle interaksjoner initiert før innkomst som ble kontinuert under opphold og ved utskriving, omfattet legemidler som er indisert for langtidsbehandling. En stor andel av disse interaksjonene kan håndteres med INR-monitorering ved oppstart og ved seponering. Siden interaksjonene omfattet pågående behandling, er det sannsynlig at warfarindosen var tilpasset før innkomst. Eventuelle tilfeller med oppstart av interaksjoner så nær innkomst at INR ikke var terapeutisk, ville blitt avdekket av INR-måling ved innkomst. Noen av interaksjonene omfattet legemidler som påvirker trombocytffunksjon. Et stort antall av dem var lavdose ASA. Warfarin og lavdose ASA brukes i kombinasjon ved bestemte indikasjoner [52]. Resten av interaksjonene i denne kategorien omfattet noen få tilfeller av SSRIs og ett tilfelle med SNRI.

Disse tilfellene var ikke av typen som fører til økt eksponering for warfarin i vesentlig grad. Til å være SSRIs regnes de derfor som tryggere enn andre legemidler tilhørende samme gruppe [46]. Basert på disse opplysningene ble det ikke funnet noen grunn til at det burde vært gjort noe med disse interaksjonene.

Interaksjoner ved utskrivning startet under opphold er omtalt i delene av diskusjonen som omhandler håndtering av interaksjoner som kan påvirke protrombintid og håndtering av interaksjoner som kan føre til nedsatt trombocytffunksjon. Disse interaksjonene utgjør hver femte interaksjon som ble funnet i utvalget. De utgjør dermed en relativt liten andel av interaksjonene.

#### **7.6.4 Interaksjonenes grad av klinisk betydning**

Alle legemiddelordinasjoner i utvalget ble kontrollert i SFINX for interaksjoner med warfarin. Det er kun interaksjoner klassifisert som *bør unngås*, eller *kan håndteres* som ble inkludert i resultatene. Legemidlene med høyest frekvens i de to kategoriene omtales i avsnittene som følger.

Resultatene viser at omtrent hver tredje interaksjon som ble funnet, er klassifisert som *bør unngås*. Legemidlene med høyest frekvens i denne kategorien er ASA, antibiotika og NSAIDs. ASA utgjorde nesten hvert tredje tilfelle av interaksjoner som klassifisert som *bør unngås*. ASA acetylerer trombocyttsyklooksygenase irreversibelt slik at syntese av tromboksen  $A_2$  reduseres og trombocyttenes evne til å aggregere hemmes [7].

NSAIDs hemmer også trombocytffunksjon. I motsetning til ASA som hemmer syklooksygenase irreversibelt, er denne effekten reversibel ved bruk av NSAIDs. I tillegg til å hemme trombocytffunksjon kan NSAIDs skade slimhinner i mage og tarm. Denne effekten bidrar til økt blødningsrisiko [7].

Tilfellene av antibiotika klassifisert som *bør unngås* i kombinasjon med warfarin kan føre til markant økning i eksponering for warfarin [60]. Den mest potente enantiomeren av warfarin metaboliseres via CYP2C9 [23]. Metronidazol og sulfametoksazol hemmer aktiviteten til dette enzymet og fører dermed til økt eksponering for warfarin [9]. Det ble ikke registrert om

disse tilfellene førte til vesentlig økning i INR-nivå hos de aktuelle pasientene i denne studien. En studie basert på data fra sykehuspasienter påviste at blødningsrisiko øker markant ved bruk av legemidler som hemmer CYP2C9 i kombinasjon med warfarin, selv ved tett INR-oppføling. Kombinasjon av disse legemidlene med warfarin bør unngås hvis det finnes andre alternativer. Det er også mulig endringer i bakterieflora kan påvirke effekten av warfarin [10]. Menakinoner, som er en form for vitamin K, produseres normalt av bakterier i tykktarmen [28]. Denne typen interaksjoner mellom antibiotika og warfarin er dokumentert med enkelttilfeller. Det er vanskelig å vurdere risikoen endret tarmflora kan medføre.

Et viktig poeng når det gjelder frekvensen av interaksjoner som er klassifisert som *bør unngås*, er at tilfellene med legemidler som hemmer plateaggregering sannsynligvis er tilsiktet. Siden det er normal behandlingspraksis å kombinere legemidler som ASA eller klopidogrel med warfarin, kan resultatet virke noe misvisende. Dersom resultatene korrigeres for disse tilfellene er forekomsten av interaksjoner i denne kategorien betydelig mindre.

Videre viser resultatene at omtrent to av tre interaksjoner i utvalget er klassifisert som *kan håndteres*. Over halvparten av tilfellene omfatter paracetamolpreparater. Det er dokumentert at paracetamol kan forlenge protrombintid [30]. En av metabolittene som dannes ved metabolisme av paracetamol, hemmer enzymet som oksiderer vitamin K-hydrokinon. Følgelig reduseres mengden karboksylerte koagulasjonsfaktorer med påfølgende INR-økning. Interaksjonsgraden avhenger av behandlingstid og dose. Paracetamol brukes intermitterende i forhold til behov for smertelindring, og dosen bestemmes ut i fra graden av smerte [61]. Det gjør det vanskelig å forutsi innvirkning på protrombintid. På bakgrunn av at effekten er doseavhengig, er INR-monitorering mest aktuelt ved behandling med høye doser i lengre perioder. Paracetamol hemmer ikke trombocytffunksjon [62]. Det er også viktig å poengtere at paracetamol er det foretrukne legemidlet ved smertebehandling i kombinasjon med warfarin [30].

Et annet analgetikum som ble foreskrevet pasientene i utvalget er tramadol. Tramadol kan påvirke trombocytffunksjon ved at opptaket av serotonin i trombocytterne hemmes [63]. Tramadol kan også gi forlenget protrombintid. Det finnes rapporter som indikerer at INR bør monitoreres ved bruk av tramadol [64].

### 7.6.5 Interaksjonenes effekt

Interaksjonene funnet i utvalget ble fordelt etter effekt. De ble fordelt etter om de påvirker protrombintid eller trombocytffunksjon. Dette er hensiktsmessig for å kartlegge hvordan de håndteres. Flere av interaksjonene kan påvirke både protrombintid og trombocytffunksjon. Derfor ble det vurdert å fordele interaksjonene i tre kategorier: en med de som kun påvirker protrombintid, en med de som påvirker trombocytffunksjon, og en med de som påvirker både protrombintid og trombocytffunksjon. I stedet ble det gjort et forsøk på å fordele interaksjonene etter den effekten som er viktigst med tanke på hvordan de kan håndteres i klinisk sammenheng. Slik interaksjonene ble inndelt, er 65,6 % av typen som kan påvirke protrombintid, mens 34,4 % er av typen som kan påvirke trombocytffunksjon.

Analgetika, antibiotika, levotyrosin, amiodaron, lipidsenkende legemidler, og tamoksifen ble kategorisert som legemidler som kan påvirke protrombintid. Platehemmere, kortikosteroider, NSAIDs og SSRIs/SNRIs ble kategorisert som legemidler som kan føre til nedsatt trombocytffunksjon. Rekkefølgen legemiddelgruppene er oppgitt i, viser de med høyest forekomst først og de med lavest forekomst sist. Legemidlene det ble funnet en type av innenfor en legemiddelgruppe, oppgis med virkestoffnavn.

Det poengteres at inndelingen av interaksjonene etter effekt, er gjort på bakgrunn av egne vurderinger av litteratur som er gjennomgått i forbindelse med studien. Det er gjort forsøk på å kategorisere interaksjonene etter den effekten som intuitivt sett har høyest prioritet, når det gjelder hvordan de bør håndteres. INR-monitorering har kun begrenset nytte ved behandling med legemidler som påvirker både protrombintid og trombocytffunksjon i tillegg til å skade slimhinnen i mage og tarm. De to sistnevnte effektene kan ikke ivaretas med måling av INR og dosejustering av warfarin. Derfor bør det tas bestemte forhåndsregler i tillegg til oppfølging av INR ved behandling med slike legemidler.

## 7.7 Håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin

### 7.7.1 Håndtering av interaksjoner som kan påvirke protrombintid

Resultatene viser at 65,6 % av interaksjonene funnet i studien omfatter legemidler som kan påvirke protrombintid. Dokumentasjon på INR-monitorering ble brukt til å vurdere håndteringen av interaksjoner med potensiell innvirkning på protrombintid.

Opplysninger fra antikoagulasjonsjournaler og i noen tilfeller kurver, viser at INR ble målt regelmessig hos samtlige pasienter med opphold på mer enn ett døgn. Med mindre INR ble redusert i forbindelse med inngrep, ble warfarindosen justert i de tilfellene INR var utenfor terapeutisk område. Pasienter med INR utenfor terapeutisk område ble fulgt opp med hyppigere målinger enn øvrige pasientene. Dette resultatet indikerer at håndtering av interaksjoner som blir initiert eller seponert under opphold på Sykehuset Buskerud, blir ivarettatt med regelmessig INR-monitorering. Resultatet underbygger også funn i en annen studie som viste at INR ble monitorert i samtlige tilfeller med interaksjoner med perorale antikoagulantia under sykehusopphold [31]. Siden det er vanskelig å være oppmerksom på alle interaksjoner med warfarin, er INR-monitorering sannsynligvis den beste måten å forebygge skadelige følger av interaksjoner [10].

Denne metoden for håndtering av interaksjoner har også begrensinger. Det kan ta flere dager før effekten av interaksjoner inntre [54]. INR-måling to ganger i uken i to uker er anbefalt ved oppstart eller seponering av behandling med et legemiddel som interagerer med warfarin [10].

Noen av pasientene i utvalget startet eller seponerte behandling med interagerende legemidler så nær utskrivning at det var nødvendig med videre INR-monitorering etter utskrivning. I tilfeller med oppstart eller seponering av interagerende legemidler innen en uke før utskrivning, ble journalen sjekket for dokumentasjon på at INR skulle følges opp etter utskrivning. På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron ble tilfeller med oppstart eller seponering av amiodaron innen tre uker før utskrivning sjekket på samme måte som de øvrige interaksjonene.

Det ble funnet 16 pasienter med oppstart eller seponering av interagerende legemidler så nær utskrivning at det var behov for videre INR-monitorering etter utskrivning. Ved gjennomgang av sykepleiersammenfatning, sluttnotat og epikrise i journalene til de aktuelle pasientene, ble det funnet dokumentasjon på at INR skulle følges opp hos 13 av dem. Det vil si at dokumentasjon på videre oppfølging ble funnet i 80 % av tilfellene. Dette resultatet indikerer at håndtering av denne typen interaksjoner er godt ivaretatt fra sykehusets side også ved utskrivning. Likevel er antallet tilfeller så lite at det er usikkert om dette funnet er representativt for hva som er rutine.

Det er mulig det ble gitt muntlig beskjed om videre INR-oppfølging til de resterende pasientene selv om det ikke er dokumentert i journalen. Denne studien har ikke tilgang på opplysninger som dokumenter at videre INR-monitorering faktisk ble gjennomført. Datagrunnlaget er begrenset til sykehusoppholdet. Formålet med studien var å kartlegge om håndtering av interaksjoner med warfarin blir ivaretatt fra sykehusets side.

### **7.7.2 Håndtering av interaksjoner som kan gi nedsatt trombocytffunksjon**

Resultatene viser at 34,4 % av interaksjonene funnet i studien omfatter legemidler som kan hemme trombocytffunksjon. Følgende forhold ble vurdert i forbindelse med håndteringen av interaksjoner som hemmer trombocytffunksjon: interaksjonsgraden til hvert legemiddel som ble brukt, pasientens alder, og i noen tilfeller INR-behandlingsmål.

Interaksjoner i utvalget som hemmer trombocytffunksjon omfatter platehemmere, NSAIDs, SSRIs/SNRIs, og kortikosteroider. Interaksjoner som fører til nedsatt trombocytffunksjon, er forutsigbare siden effekten er felles for alle legemidler innenfor bestemte legemiddelgrupper. Graden av effekt er imidlertid vanskelig å forutsi siden trombocytffunksjon ikke måles rutinemessig. Det finnes metoder som for eksempel PFA-100<sup>9</sup> [65]. Warfarin brukes hovedsakelig til å forebygge trombose på venesiden der koagulasjonen dominerer, og plateaggregering har mindre betydning [19]. Måling av trombocytffunksjon har sannsynligvis liten nytte i denne sammenhengen.

---

<sup>9</sup> Platelet function analyzer-100

Platehemmere utgjør en stor del av interaksjonene funnet i utvalget. Mer enn hver femte interaksjon er tilfeller av ASA eller klopidogrel. Klopidogrel omfattet bare noen få tilfeller. Kombinasjonsbehandling med lavdose ASA og warfarin brukes ved bestemte indikasjoner [52]. Relativ blødningsrisiko ble påvist å være omtrent halvannen gang større ved behandling med platehemmere i kombinasjon med warfarin, enn ved behandling med warfarin uten platehemmere [9]. Dette er forholdsvis lite sammenliknet med NSAIDs og SSRI som også ble kartlagt i samme studie.

Samtlige tilfeller med høydose ASA ble gitt som engangsdose ved mistanke om infarkt. ASA acetylerer trombocyttsyklooksygenase irreversibelt og hemmer trombocytffunksjon i inntil syv til ti dager [7]. En enkeltdose med ASA er derfor ikke av stor betydning. Klopidogrel anbefales ikke i kombinasjon med warfarin [66]. Effekten av klopidogrel og warfarin i sammen er så åpenbar at tilfellene sannsynligvis er overveid og tilsiktede.

INR-behandlingsmål ble kartlagt for alle tilfeller med kombinasjonsbehandling med lavdose ASA og warfarin. I samtlige tilfeller var INR  $2,5 \pm 0,5$ . Dette indikerer at terapianbefalinger for INR-behandlingsmål følges for kombinasjonsbehandling med lavdose ASA og warfarin.

Kortikosteroider kan påvirke protrombintid, men fordi disse legemidlene i tillegg kan føre til skade på slimhinner i mage og tarm, er ikke INR-monitorering nok til håndtere disse interaksjonene [67, 29]. Et mulig tiltak er å behandle forebyggende med protonpumpehemmere ved tidligere tilfeller av gastrointestinale blødninger [29]. Det ble observert at noen av pasientene som ble behandlet med kortikosteroider også ble behandlet med protonpumpehemmere. Siden denne studien ikke kartlegger sykdomstilstander som også kan være vesentlig for hensynet til interaksjoner, ble ikke forekomsten av disse pasientene kartlagt. Uten tilgang til informasjon om tidligere tilfeller av gastrointestinale blødninger er det ikke mulig å vurdere håndteringen av disse interaksjonene.

NSAIDs hemmer også trombocytffunksjon, men i motsetning til ASA som hemmer syklooksygenase irreversibelt er samme effekt av NSAIDs reversibel [7]. Effekten på trombocytffunksjon avtar dermed etter hvert som legemidlet elimineres. Ved slutten av et doseringsintervall er mengden legemiddel i plasma redusert. NSAIDs med kort halveringstid bør derfor velges fremfor NSAIDs med lang halveringstid i kombinasjon med warfarin [68]. Liten mengde legemiddel i plasma mot slutten av doseringsintervallet kan sannsynligvis bidra

til å redusere blødningsrisiko. Tilfeller av NSAID funnet i denne studien er legemidler med kort halveringstid. Det ble funnet to ordinasjoner med ibuprofen og fem ordinasjoner med diclofenac. Halveringstiden til ibuprofen er to timer og diclofenac en til to timer [69, 70]. Ingen funn av NSAIDs med lang halveringstid kan tyde på at det bevisst velges NSAIDs med kort halveringstid til pasienter som bruker warfarin.

I følge en oversikt med risikolegemidler som ikke bør foreskrives eldre, frarådes NSAIDs i kombinasjon med warfarin til pasienter over 70 år [47]. Alle pasientene i utvalget som ble ordinert NSAIDs var over 70 år. Oversikten er utarbeidet som en veiledning i allmennpraksis. Likevel er den aktuell i denne sammenhengen fordi tre av pasientene ble skrevet ut med diclofenac.

En studie viser at blødningsrisiko øker ved bruk av NSAIDs i kombinasjon med warfarin [9]. Relativ blødningsrisiko ble påvist å være omtrent to og en halv ganger større ved behandling med NSAIDs i kombinasjon med warfarin, enn ved behandling med warfarin uten NSAIDs. Datagrunnlaget i studien det vises til, omfattet også tilfeller med NSAIDs som fører til økt eksponering for warfarin, samt NSAIDs med lang halveringstid. Derfor kan ikke resultatet brukes uten videre til å vurdere blødningsrisiko for de NSAIDs som ble funnet i denne studien. Det er dokumentert at diclofenac også kan forlenge protrombintid [71]. I tillegg til å hemme trombocytffunksjon og forlenge protrombintid, kan NSAIDs føre til skade på slimhinner i mage og tarm [28]. Det er dermed flere mekanismer som bidrar til økt blødningsrisiko.

De ulike interaksjonsmekanismene som kan føre til additiv hemmet effekt på hemostase tilsier at NSAIDs ikke bør ordineres til pasienter som bruker warfarin. På den annen side omfattet alle tilfellene NSAIDs med svært kort halveringstid. Pasientene som ble skrevet ut med diclofenac var innlagt på kirurgiske poster. Mange av pasientene fra kirurgiske poster hadde opphold i warfarinbehandling i forbindelse med planlagte inngrep. Flere av disse pasientene ble derfor skrevet ut med INR under terapeutisk område. Lavere INR reduserer blødningsrisiko [34]. Det er mulig behandling med NSAID bare var tiltenkt i den perioden INR var lav. Det observerte at noen av pasientene ble behandlet med protonpumpehemmere, men det er uvisst om dette har sammenheng med NSAIDs-behandlingen. Det er ikke mulig å vurdere hva som er rutine på bakgrunn av så få tilfeller, men resultatene viser at det ikke forekommer NSAIDs med lang halveringstid i utvalget. Dette indikerer at leger unngår behandling med slike NSAIDs til warfarinpasienter.



Det finnes studier som indikerer at SSRIer hemmer opptak av serotonin i trombocytene slik at de frigjør mindre serotonin ved karskade [72-73]. På bakgrunn av denne mekanismen antas det at legemidler som hemmer serotoninopptak i tillegg hemmer primærhemostase. SSRIer kan også påvirke protrombintid i varierende grad som følge av endret proteinbinding eller hemmet metabolisme av warfarin [46].

Interaksjonene med SSRIer og SNRIer omfattet fire tilfeller med escitalopram, ett tilfelle med sertralin og ett tilfelle med venlafaksin. En studie som vurderte interaksjoner med antidepressiva og warfarin, konkluderer med at citalopram og sertralin er de tryggeste SSRIer i kombinasjon med warfarin [46]. Escitalopram som ble funnet i utvalget er den aktive S-formen av citalopram [74]. Derfor kan escitalopram vurderes som citalopram når det gjelder interaksjoner. Det er dokumentert at citalopram også kan forlenge protrombintid, men økningen er ubetydelig [75-76]. Det samme gjelder sertralin som kan føre til en forbigående stigning i protrombintid uten klinisk betydning [77].

Når det gjelder venlafaksin ble det funnet en studie som blant annet vurderer interaksjonspotensialet mellom venlafaksin og warfarin [78]. Studien det vises til konkluderte blant annet med at den terapeutiske nytten oppveier økningen i risiko for gastrointestinale blødninger ved behandling med venlafaksin i kombinasjon med warfarin.

Alder er også av betydning for behandling med SSRIer i kombinasjon med warfarin. I følge en oversikt med risikolegemidler som ikke bør foreskrives eldre i allmennpraksis, frarådes SSRIer i kombinasjon med warfarin [47]. Pasientene som ble behandlet med SSRIer var over 70 år, med unntak av en pasient som var under 60 år. Pasienten som ble behandlet med venlafaksin var i aldersgruppen 70-79 år. SNRIer er ikke inkludert i oversikten det vises til, men på bakgrunn av virkningsmekanismen er det sannsynlig anbefalingen også gjelder venlafaksin. Det ble kun startet behandling med SSRI i ett tilfelle, og det var til pasienten under 60 år. De andre tilfellene ble initiert før innkomst. Det er ikke mulig å vurdere hva som er rutine på bakgrunn av så få tilfeller, men resultatene viser at det ikke forekommer antidepressiva med høy interaksjonsgrad i utvalget. Dette indikerer at leger unngår behandling med slike antidepressiva til warfarinpasienter og at de er bevisste på interaksjonspotensialet til enkelte antidepressiva.

Det er viktig å poengtere at oversikten over risikolegemidler det vises til er hentet fra en studie som ble publisert nylig [47]. Derfor kan det ikke forventes at den har blitt tatt til følge allerede. Likevel er anbefalingene i oversikten basert på anbefalinger som sannsynligvis er kjent for leger.

## 7.8 Videre studier

Det er fremfor alt behov for flere kontrollerte studier som avdekker interaksjoners grad av klinisk betydning. Litteraturen som finnes er i mange tilfeller av varierende kvalitet og presenterer motstridende resultater [10]. Det er derfor vanskelig å vurdere hvilke interaksjoner som skal prioriteres. Som tabell 6.10 viser, er det stor variasjon i dokumentasjonsgrunnlaget for hvert interaksjonspaar som ble funnet i denne studien også. Studier med stort datagrunnlag som kvantifiserer relativ blødningsrisiko for de ulike legemidlene som interagerer med warfarin er til stor nytte når interaksjoner skal vurderes. Det samme gjelder studier som kvantifiserer effekten de ulike legemidlene har på protrombintid. Slike studier sier noe om interaksjonsgraden til hvert legemiddel, og gjør det betydelig enklere å vurdere utfallet av interaksjoner enn om dokumentasjonsgrunnlaget bare består av rapporter av enkelt tilfeller eller små studier med lite datagrunnlag.

Datamaterialet for denne studien er begrenset til opplysninger fra deler av pasientjournalen til pasientene i utvalget. Et av hovedformålene med denne studien er å kartlegge hvordan legemiddelinteraksjoner med warfarin blir håndtert ved Sykehuset Buskerud. Informasjonen som finnes i form av journalopplysninger gir begrenset innsikt i dette temaet.

Under planlegningen av studien var det et ønske om å få intervjuer en del av utvalget etter utskrivning for å kartlegge hva slags informasjon de ble gitt i forbindelse med warfarinbehandling. Det ville vært av størst interesse å intervjuer de som startet behandling med warfarin under sykehusoppholdet. De fleste interaksjoner med warfarin fører til økt blødningsrisiko. Derfor kunne det vært hensiktsmessig å kartlegge om pasienter er kjent med tegn på at effekten av warfarin kan være for sterk. Hvordan de skal forholde seg til reseptfrie legemidler og kosttilskudd er også aktuelt med tanke på interaksjonsproblematikk. Det å kunne vurdere hver enkelt pasient for å tilpasse informasjonen som skal gis er essensielt.

Informasjon som dokumenterer at det er gjort finnes ikke i journal. En studie som kartlegger dette er aktuelt.

Alle legemiddelordinasjoner i hele utvalget ble kontrollert for interaksjoner for å identifisere interaksjoner med warfarin. Utvalget besto hovedsakelig av eldre med høy grad av polyfarmasi. Forekomsten av legemiddelinteraksjoner var derfor høy. Det ble avdekket en del legemiddelinteraksjoner mellom andre legemidler også. Derfor kunne det vært aktuelt å velge ut andre legemidler med smalt terapeutisk vindu og kartlegge forekomsten av interaksjoner med disse, og hvordan de håndteres.

## 8 Konklusjon

Hovedfunnene i studien viser at pasientene hovedsakelig er eldre, bruker mange legemidler, og har høy forekomst av legemiddelinteraksjoner med warfarin.

Når det gjelder håndteringen av interaksjonene som ble funnet, viser resultatene at interaksjonene ble håndtert ulikt avhengig av effekt. Interaksjoner som kan påvirke protrombintid ble ivaretatt med INR-monitorering. Under opphold blir INR målt så ofte at eventuelle interaksjoner med effekt på protrombintid sannsynligvis ikke får alvorlig utfall. Det er ikke undersøkt hva som skjer med videre oppfølging av INR etter utskrivning. Resultatene indikerer imidlertid at dette er godt oppfulgt fra sykehusets side. Det ble funnet dokumentasjon i journal på at det var gitt beskjed til pasienten eller fastlegen om ny INR-måling etter utskrivning i en stor andel av tilfellene.

En stor andel av interaksjonene funnet i studien kan føre til nedsatt trombocytffunksjon. Det er ikke tilstrekkelig å måle INR for å håndtere interaksjoner med denne effekten. Forskjellige legemidler med denne effekten har ulik interaksjonsgrad med warfarin. Det ble kun funnet legemidler med lav risikoprofil innenfor legemiddelgruppene som påvirker trombocytffunksjon. Dette indikerer at interaksjoner som fører til nedsatt trombocytffunksjon, håndteres ved å velge legemidler med lavest mulig interaksjonsgrad med warfarin.

Det ble imidlertid funnet legemidler i utvalget som ikke anbefales i kombinasjon med warfarin til pasienter over 70 år i allmennpraksis. Disse funnene omfattet kun en liten andel av interaksjonene i utvalget, men det indikerer at det kan være hensiktsmessig å sette fokus på hvilke legemidler som ikke bør foreskrives eldre i kombinasjon med warfarin.

På bakgrunn av funnene i studien, konkluderes det med at legemiddelinteraksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud håndteres forsvarlig, men at det kan være behov for å sette fokus på bruken av legemiddelkombinasjoner med warfarin forbundet med høy risiko hos eldre.

## 7 Referanser

1. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret*. 2009  
<http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx> , lastet ned mars 2010.
2. Statens legemiddelverk. *Bivirkningsrapport 2008, 2007, 2006*. Tilgjengelig fra:  
[http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_16153.aspx?filterBy=CopyToMedecs](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____16153.aspx?filterBy=CopyToMedecs) , lastet ned oktober 2009.
3. Jönsson AK., Spigset O., Jacobsson I., Hägg S., *Cerebral haemorrhage induced by warfarin – the influence of drug-drug interaction*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. 3 s. 309-315
4. Zhang K., Young C., Berger J. *Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions*. *J Manag Care Pharm*, 2006. 12 s. 640-8
5. Gasse C., Hollowell J., Meier CR., Haefeli WE., *Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin*. *Thromb Haemost*, 2005. 3 s. 537-543
6. Blix HS., Viktil KK., Reikvam Å., *Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter – forekomst og klinisk betydning*. *Norsk Epidemiologi*, 2008. 18 s. 179-184
7. Howard PA., Ellerbeck EF., Engelman KK., Patterson KL., *The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002. 7 s. 569-576
8. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. *Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs*. *Pharmacotherapy*, 2004. 12 s.1668-1674
9. Hauta-Aho M., Tirkkonen T., Vahlberg T., Laine K., *The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients*. *Ann Med*, 2009. 8 s. 619-628
10. Holbrook AM., Pereira JA., Labiris R., McDonald H., Douketis JD., Crowther M., Wells PS., *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions*. *Arch Intern Med*, 2005. 10 s. 1095-1106
11. Felleskatalogen (2010): ”*Legemiddelinteraksjoner – Blod og bloddannende organer*”  
[www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
12. Norsk Legemiddelhandbok for helsepersonell (2007) s. 1426-1429

13. Universitet i Oslo (2010): "Hemostase betyr blodstansning"  
<http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MEDSEM3A/h05/undervisningsmateriale/hemostase/Hemostase.htm>, lastet ned juni 2010
14. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 320-321
15. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 311-313
16. Sand O., Sjaastad Ø., Haug E., *Menneskets fysiologi*. Gyldendal. 1. utgave, 2005. s. 351-358
17. AstraZeneca (2005): "Årsaksforhold ved trombose"  
[http://www.astrazeneca.no/azmedica/hjerte\\_kar/0510\\_trombose.html](http://www.astrazeneca.no/azmedica/hjerte_kar/0510_trombose.html), lastet ned februar 2010
18. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 310
19. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 315
20. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 314-315
21. Reikvam Å., Sandset, PM., *Warfarinbehandling i praksis*. Den norske legeforening, 2005. s. 33
22. Rang HP., Dale MM., Ritter JM., Moore PK., *Pharmacology*. Churchill Livingstone Elsevier. 4. utgave, 1999. s. 315-317
23. Reikvam Å., Sandset, PM., *Warfarinbehandling i praksis*. Den norske legeforening, 2005. s. 11-12
24. Felleskatalogen (2010): "Formelregister" [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
25. Reikvam Å., Sandset, PM., *Warfarinbehandling i praksis*. Den norske legeforening, 2005. s. 7-9
26. AstraZeneca (2004) "Tips og råd om interaksjoner"  
<http://www.astrazeneca.no/lege/interaksjoner/index.html>, lastet ned april 2010
27. Kotirum S., Chaiyakunapruk N., Jampaschaisri K., Wattanasombat S., Rojnuckarin P., *Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. 2 s. 216-222

28. Juurlink DN., *Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know*. CMAJ, 2007. s. 369-371
29. Carson JL., Strom BL., Schinnar R., Duff A., Sim E., *The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids*. Am J Med, 1991. 3 s. 223-228
30. Thijssen HH., Soute BA., Vervoort LM., Claessens JG., *Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle*. Thromb Haemost, 2004. 4 s. 797-802
31. López Vázquez P., Rodriquez Moreno C., Durán Parrondo C., Tato Herrero F., Rodriquez López I., Lado Lado FL., *Drug interactions in the prescription of medical patients at hospital discharge*. An Med Interna, 2005. 2 s. 69-75
32. Snaith A., Pugh L., Simpson CR., McLay JS., *The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care*. Am J Cardiovasc Drugs, 2008. 3 s. 207-212
33. Chan TY., *Drug interactions as a cause of overanticoagulation and bleeding in Chinese patients receiving warfarin*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1998. 7 s. 403-405
34. Palareti G., Cosmi B., *Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients*. Thromb Haemost, 2009. 2 s. 268-278
35. AstraZeneca (2009): "Antikoagulasjon"  
<http://www.astrazeneca.no/astrolit/astrolitnr42009.html#15-a16.html>, lastet ned april 2010
36. Felleskatalogen (2010): "ATC-register" [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
37. Connolly SJ., Ezekowitz MD., Yusuf S et al, *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. s. 1139–1151
38. Janusinfo (2010): "Klassifisering av interaktionerna"  
<http://www.janusinfo.se/v/Interaktioner/SFINX/Klassifisering-av-interaktionerna/?id=10585>, lastet ned juni 2010
39. Jf. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning 1/7 2009 § 32
40. Jf. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning 1/7 2009 § 10
41. Jf. Lov om behandling av personopplysninger 1/1 2001 § 31
42. Westergren T., *Elektronisk legemiddelinformasjon: Økt pasientsikkerhet eller falsk trygghet?* Norsk Farmaceutisk Tidsskrift (NFT), 2010. s. 16-17
43. Peterson MN., Christensen HR., Kristensen MB., *Manglende konsensus på interaktionsområdet*. Ugeskr Læger, 2005. 35 s. 3286-3289

44. Apotekforeningen (2010): "APRIORI"  
<http://www.apotek.no/Default.aspx?ID=2086&sortby=Virkemiddel&sortorder=ASC&apri=Warfarin>, lastet ned februar 2010
45. Drug Information Database (2007) "Klassifikasjon av interaksjoner"  
<http://www.interaksjoner.no/Groups.asp>, lastet januar 2010
46. Sansone RA., Sansone LA., *Warfarin and Antidepressant: Happiness without Hemorrhaging*. Psychiatry (Edgmont), 2009, s. 24-29
47. Rognstad S., Brekke M., Fetveit A., Spigset O., Wyller TB., Straand J., *The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study*. Scand J Prim Health Care, 2009, 153-159
48. Felleskatalogen (2010): "Preparatomtale - Levaxin" [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
49. Jf. Forskrift om pasientjournal 1/1 2001 § 9
50. Norsk Legemiddelhandbok for helsepersonell (2007) s. 1541
51. Bjerrum L., Andersen M., Petersen G., Kragstrup J., *Exposure to potential drug interactions in primary health care*. Scand J Prim Health Care, 2003. 3 s. 153-158
52. Norsk Legemiddelhandbok for helsepersonell (2007) s. 836-837
53. Reikvam Å., Sandset, PM., *Warfarinbehandling i praksis*. Den norske legeforening, 2005. s. 23-24
54. Harder S., Thürmann P., *Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update*. Clin Pharmacokinet, 1996. 6, s. 416-444.
55. Ko Y., Malone D C., Skrepnek GH., Armstrong EP., Murphy JE., Abarca J., Rehfeld RA., Reel SJ., Woosley RL., *Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers*. Drug Saf, 2008. 6 s. 525-536
56. Straubhaar B., Krähenbühl S., Schlienger RG., *The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge*. Drug Saf, 2006. 1 s. 79-90
57. Zwart-van Rijkom JE., Uijtendaal EV., ten Berg MJ., van Solinge WW., Egberts AC., *Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital*. Br J Clin Pharmacol, 2009. 2 s. 187-193
58. Cruciol-Souza JM., Thomson JC., *A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital*. Clinics (Sao Paulo), 2006. 6 s. 515-520



59. Janchawee B., Wongpoowarak W., Owatranporn T., Chongsuvivatwong V., *Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand*. J Clin Pharm Ther, 2005. 1 s. 13-20
60. Janusinfo (2010): ” *Informationskälla om interaktioner*” , [http://www.janusinfo.se/sfinx/interactions/index\\_menus.jsp](http://www.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp), lastet ned desember 2010
61. Felleskatalogen (2010): ” *Preparatomtale - Paracet*” [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
62. Drvota V., Vesterqvist O., Gréen K., *Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in humans*. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res., 1991. 21A, s. 153-156
63. Klotz U., *Tramadol--the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain*. Arzneimittelforschung, 2003. 10 s. 681-687
64. Dumo PA, Kielbasa LA. *Successful anticoagulation and continuation of tramadol therapy in the setting of a tramadol-warfarin interaction*. Pharmacotherapy, 2006 11 s. 1654-1657
65. Galliard-Grigioni KS., Fehr M., Reinhart WH., *Influence of combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and diclofenac on platelet aggregation*. Eur J Pharmacol, 2008. s. 65-68
66. Felleskatalogen (2010): ” *Preparatomtale - Plavix*” [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
67. Hazlewood KA., Fugate SE., Harrison DL., *Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy*. Ann Pharmacother, 2006. 12 s. 2101-2106
68. Cronberg S., Wallmark E., Söderberg I., *Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans*. Scand J Haematol, 1984 2 s. 55-59
69. Felleskatalogen (2010): ” *Preparatomtale - Ibux*” [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
70. Felleskatalogen (2010): ” *Preparatomtale - Voltaren*” [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), lastet ned juni 2010
71. van Dijk KN., Plat AW., van Dijk AA., Piersma-Wichers M., de Vries-Bots AM., Slomp J., de Jong-van den Berg LT., Brouwers JR., *Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype*. Thromb Haemost, 2004 1 s. 95-101

72. Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Solomons K., *The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin*. Thromb Haemost, 2004. s.119-128
73. Hergovich N., Aigner M., Eichler HG., Entlicher J., Drucker C., Jilma B., *Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings*. Clin Pharmacol Ther, 2000. s. 4435-4442
74. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell (2007) s. 875
75. Priskorn M., Sidhu JS., Larsen F., Davis JD., Khan AZ., Rolan PE., *Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin*. Br J Clin Pharmacol, 1997. 2 s. 199-202
76. Brøsen K., Naranjo CA., *Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram*. Eur Neuropsychopharmacol, 2001. 4 s. 275-283
77. Apseloff G., Wilner KD., Gerber N., Tremaine LM., *Effect of sertraline on protein binding of warfarin*. Clin Pharmacokinet, 1997. Suppl 1 s. 37-42
78. Opatrny L., Delaney JA., Suissa S., *Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look*. Br J Clin Pharmacol, 2008. 1 s. 76-81

## Vedlegg 1

I dette vedlegget følger det en oversikt over hvilke interaksjoner som ble initiert, kontinuert, og seponert til ulike tider. Antallet er også oppgitt for hvert legemiddel.

**Tabell 1: Interaksjoner ved innkomst seponert under opphold**

Legemiddel	Antall
Paracetamol	1
Paracetamol+kodein	2
Ibuprofen	2
Diclofenac	1
Klopidogrel	1
ASA lavdose	1
Ciprofloksacin	1
Total	9

**Tabell 2: Interaksjoner startet og seponert under opphold**

Legemiddel	Antall
Paracetamol	29
Paracetamol+kodein	17
Tramadol	12
ASA høydose	12
Metronidazol	6
Ciprofloksacin	3
Amiodaron	2
ASA lavdose	1
Diclofenac	1
Sulfametoksazol	1
Prednisolon	1
Total	85

**Tabell 3: Interaksjoner ved innkost uendret ved utskrivning**

Legemiddel	Antall
ASA lavdose	22
Paracetamol	12
Levotyrosin	11
Prednisolon	5
Amiodaron	3
Escitalopram	3
Tramadol	2
Fluvastatin	2
Sertralin	1
Venlafaksin	1
Tamoksifen	1
Paracetamol+kodein	1
Total	64

**Tabell 4: Interaksjoner ved utskrivning startet under opphold**

Legemiddel	Antall
Paracetamol	7
ASA lavdose	5
Metronidazol	4
Ciprofloksacin	3
Diclofenac	3
Klopidogrel	4
Paracetamol+kodein	2
Tramadol	2
Sulfametoksazol	1
Kolestyramin	1
Prednisolon	1
Metylprednisolon	1
Levotyrosin	1
Escitalopram	1
Amiodaron	1
Total	37

## Vedlegg 2

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS  
NORWEGIAN SOCIAL SCIENCE DATA SERVICES



Harald Hårfagres gate 29  
N-5007 Bergen  
Norway  
Tel: +47-55 58 21 17  
Fax: +47-55 58 96 50  
nsd@nsd.uib.no  
www.nsd.uib.no  
Org.nr. 985 321 884

Husebye Einar  
Sykehuset Buskerud HF, Medisinsk klinikk  
3004 DRAMMEN

Vår dato: 18.12.2009

Vår ref: 23187 / 2 / IBH

Deres dato:

Deres ref:

### KVITTERING PÅ MELDING OM BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Vi viser til melding om behandling av personopplysninger, mottatt 07.12.2009. All nødvendig informasjon om prosjektet forelå i sin helhet 16.12.2009. Meldingen gjelder prosjektet:

23187 *Legemiddelinteraksjoner hos pasienter som behandles med Marevan ved innkomst, under opphold og ved utskrivning fra Sykehuset Buskerud*  
*Sykehuset Buskerud HF, ved institusjonens øverste leder*  
Behandlingsansvarlig *Husebye Einar*  
Daglig ansvarlig

Personvernombudet har vurdert prosjektet og finner at behandlingen av personopplysninger er meldepliktig i henhold til personopplysningsloven § 31. Behandlingen tilfredsstiller kravene i personopplysningsloven.

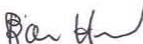
Personvernombudets vurdering forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med opplysningene gitt i meldeskjemaet, korrespondanse med ombudet, vedlagte prosjektvurdering - kommentarer samt personopplysningsloven/-helseregisterloven med forskrifter. Behandlingen av personopplysninger kan settes i gang.

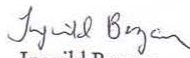
Det gjøres oppmerksom på at det skal gis ny melding dersom behandlingen endres i forhold til de opplysninger som ligger til grunn for personvernombudets vurdering. Endringsmeldinger gis via et eget skjema, [http://www.nsd.uib.no/personvern/forsk\\_stud/skjema.html](http://www.nsd.uib.no/personvern/forsk_stud/skjema.html). Det skal også gis melding etter tre år dersom prosjektet fortsatt pågår. Meldinger skal skje skriftlig til ombudet.

Personvernombudet har lagt ut opplysninger om prosjektet i en offentlig database, <http://www.nsd.uib.no/personvern/prosjektoversikt.jsp>.

Personvernombudet vil ved prosjektets avslutning, 04.05.2010, rette en henvendelse angående status for behandlingen av personopplysninger.

Vennlig hilsen

  
Bjørn Henrichsen

  
Ingvild Bergan

Kontaktperson: Ingvild Bergan tlf: 55 58 32 32  
Vedlegg: Prosjektvurdering

Avdelingskontorer / District Offices:

OSLO: NSD, Universitetet i Oslo, Postboks 1055 Blindern, 0316 Oslo. Tel: +47-22 85 52 11. nsd@uio.no  
TRONDHEIM: NSD, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7491 Trondheim. Tel: +47-73 59 19 07. kyrr.svarva@svt.ntnu.no  
TROMSØ: NSD, SVF, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø. Tel: +47-77 64 43 36. nsdmaa@sv.uit.no



Personvernombudet legger til grunn at prosjektet oppfyller vilkårene i helsepersonelloven § 26, og er å anse som et kvalitetssikringsprosjekt med forankring i virksomhetens ledelse. Oppdraget er formalisert skriftlig fra ledelsen ved sykehuset, og det er rettet til farmasistudent Dag Christian Skøien, med veiledere Kari Lise Norli Bjodland (Sykehusapoteket ved Sykehuset Buskerud HF) og Staffan Uhlen (Universitetet i Bergen). Overlege Einar Husebye er intern prosjektansvarlig ved Sykehuset Buskerud HF.

Behandlingen av personopplysninger utløser meldeplikt jf. personopplysningsloven (pol.) § 31, med hjemmelsgrunnlag i pol §§ 8 andre alternativ og 9 bokstav b. Personvernombudet legger til grunn at den databehandlingsansvarlige kan fritas fra sin informasjonsplikt overfor utvalget med hjemmel i helseregisterloven § 24 andre ledd, punkt 1.

Det legges videre til grunn at opplysningene som innhentes har direkte relevans for det kvalitetssikringsformålet som er angitt, og at taushetsplikten ikke er til hinder for den behandling som finner sted.

Datamaterialet vil bestå av aidentifiserte legemiddelkurver, og i noen tilfeller opplysninger om bruk av legemidler i pasientens journal. Avdelingssykepleier gir studenten aidentifiserte legemiddelkurver, påført referansenummer som viser til navn og personnummer. Koblingsnøkkel oppbevares av avdelingssykepleier. Ved funn av klinisk betydningsfull interaksjon med Marevan vil studenten få utlevert navn og personnummer fra avdelingssykepleier, og sjekke journal for dokumentasjon på at interaksjonen er avdekket og tatt hensyn til. Sjekking av journal skjer med assistanse fra tilsynsfarmasøyt. Kun informasjon som er relevant for Marevan-interaksjonen noteres (f.eks. målinger fra INR-skjema). Papiret med kurverefersansnummeret, navnet og personnummeret (midlertidig koblingsnøkkel) makuleres på arkivet straks den aktuelle informasjonen fra journalen er registrert.

Opplysningene anonymiseres innen prosjektslutt, 4. mai 2010. Vi minner om at anonyme opplysninger er opplysninger som det ikke er mulig å direkte (via navn eller fødselsnummer eller referanse til slike opplysninger) eller indirekte (via sammenstilling av bakgrunnsopplysninger som f.eks. sykehus, diagnose, alder og kjønn eller referanse til slike opplysninger) føre tilbake til enkeltpersoner.