

Masteroppgave i farmasi

**Samtidig bruk av warfarin og
smertestillende legemidler**



Merethe Harjo Pettersen

2008

Avdeling for farmakologi og Avdeling for samfunnsfarmasi,

Institutt for farmasi,

Universitetet i Tromsø

Innholdsfortegnelse

Forord	4
Sammendrag	5
Forkortelser og definisjoner	6
1. Innledning	7
1.1 Koagulasjon.....	8
1.1.1 Koagulasjonskaskaden.....	8
1.1.2 Plateaggregeringen.....	10
1.2 Warfarin.....	11
1.2.1 Indikasjoner.....	11
1.2.2 Virkningsmekanisme for warfarin.....	11
1.2.3 Internasjonal normalisert ratio.....	13
1.2.4 Metabolisme av warfarin.....	14
1.3 Ikke-steroider anti inflammatoriske midler.....	15
1.3.1 Indikasjoner.....	15
1.3.2 Virkningsmekanisme for NSAIDs.....	16
1.3.3 Bivirkninger av NSAIDs.....	17
1.3.4 Metabolisme av NSAIDs.....	18
1.4 Paracetamol.....	19
1.4.1 Indikasjoner.....	19
1.4.2 Virkningsmekanisme for paracetamol.....	19
1.4.3 Bivirkninger av paracetamol.....	20
1.4.4 Metabolisme av paracetamol.....	20
1.5 Opioider.....	21
1.5.1 Indikasjoner.....	21
1.5.2 Virkningsmekanisme for opioider.....	21
1.5.3 Bivirkninger av kodein og tramadol.....	22
1.5.4 Metabolisme av kodein og tramadol.....	23
1.6 Interaksjoner mellom warfarin og smertestillende legemidler.....	24
1.6.1 Warfarin og NSAIDs.....	24
1.6.2 Warfarin og paracetamol.....	26
1.6.3 Warfarin og tramadol.....	26
1.7 Samtidig bruk av legemidler.....	27
1.7.1 Ko-medikasjon.....	27
1.8 Informasjon om legemiddelforbruk.....	28
1.8.1 Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister.....	28
2. Formål	30
3. Materiale og metoder	31
3.1 Datakilder.....	31
3.1.1 Materiale.....	31
3.1.2 Analyse.....	31
3.1.3 Datafilen fra NorPD inneholdt følgende variabler.....	31
3.2 Utvalg.....	31
3.2.1 Pasienter inkludert i studien.....	31
3.2.2 Smertestillende legemidler inkludert i studien.....	32
3.3 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler.....	32
3.4 Kvalitetssikring av analyse.....	32
3.5 Etikk.....	33
3.6 Epidemiologiske begreper og definisjoner.....	34

4. Resultater	35
4.1 Warfarinpopulasjonen.....	35
4.1.1 1-års prevalens av warfarinbrukere.....	35
4.1.2 Aldersfordeling.....	36
4.1.3 Insidens av warfarinbrukere.....	37
4.1.4 Antall DDD warfarin uthentet per år.....	37
4.1.5 Behandlingsvarighet.....	38
4.2 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler.....	40
4.2.1 Forekomst av samtidig bruk av warfarin og analgetika.....	40
4.2.2 NSAIDs.....	41
4.2.3 Paracetamol.....	42
4.2.4 Opioider.....	42
4.2.5 Antall DDD av smertestillende legemidler.....	43
4.2.6 Indikasjoner for smertestillende behandling.....	45
5 Diskusjon	47
5.1 Metodologiske forhold.....	47
5.1.1 Bruk av Reseptregisteret.....	47
5.1.2 Avgrensinger i studien.....	49
5.1.3 Feilkilder.....	49
5.1.4 Ko-medikasjon.....	50
5.2 Warfarinpopulasjonen.....	51
5.2.1 1-års prevalens av warfarinbrukere.....	51
5.2.2 Aldersfordeling.....	51
5.2.3 Insidens av warfarinbrukere.....	52
5.2.4 Antall DDD warfarin uthentet per år.....	52
5.2.5 Behandlingsvarighet.....	53
5.3 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler.....	55
5.3.1 Forekomst av samtidig bruk av warfarin og analgetika.....	55
5.3.2 NSAIDs.....	55
5.3.3 Paracetamol.....	57
5.3.4 Opioider.....	57
5.3.5 Antall DDD av smertestillende legemidler.....	58
5.3.6 Indikasjoner for smertestillende behandling.....	58
5.4 Klinisk relevans av interaksjoner mellom warfarin og smertestillende legemidler.....	59
5.4.1 NSAIDs og warfarin.....	60
5.4.2 Paracetamol og warfarin.....	64
5.4.3 Tramadol og warfarin.....	68
5.4.4 Kodein og warfarin.....	70
5.5 Utsatte pasientgrupper.....	70
5.6 Hva kan gjøres videre?.....	73
6 Konklusjon	75
7 Referanser	76
8 Appendiks	82

Forord

Denne studien er utført ved Avdeling for farmakologi og Avdeling for samfunnsfarmasi ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, i perioden oktober 2007 til mai 2008. Veiledere på oppgaven har vært Trude Giverhaug (1. amanuensis ved UiT), Gro Håkonsen (Cand. Pharm /PhD ved UiT) og Svetlana Skurtveit (Seniorforsker ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt, professor II ved Institutt for farmasi UiT).

Mange har fortjent en takk i forbindelse med min oppgave:

Takk til Institutt for farmasi ved UiT som dekket SPSS-kurs for meg, og dermed gjorde arbeidet med dataprogrammet lettere.

Takk til Solveig Vorren på RELIS Nord for hjelp til å søke i innmeldte bivirkningsrapporter til RELIS.

Takk til Janne Marit Midtflå for lån av masteroppgave.

Takk til mamma, pappa, lillebror, Eirik og mine venner for støtte og motivasjon under arbeidet med masteroppgaven.

Til slutt vil jeg takke veilederne mine, Trude, Gro og Svetlana for tips og tilbakemeldinger i alle fasene av arbeidet med masteroppgaven.

Tromsø, Mai 2008

Merethe Harjo Pettersen

Sammendrag

Bakgrunn

På grunn av sitt smale terapeutiske vindu har warfarin et stort interaksjonspotensiale med både mat og andre legemidler, noe som kan øke risikoen for blødninger. Det er kjent at uselektive NSAIDs kan interagere med warfarin, men også tilfeller med økt INR og blødninger ved bruk av andre smertestillende legemidler som paracetamol og tramadol er observert.

Formål

Beskrive warfarinpopulasjonen og hyppighet av samtidig bruk av smertestillende legemidler og warfarin ved hjelp av data fra Reseptregisteret (NorPd), og diskutere klinisk relevans av eventuelle interaksjoner mellom smertestillende legemidler og warfarin.

Metoder og materiale

Data fra NorPd ble brukt. Analysene ble gjort av statistikk programmet SPSS.

Resultater

Antall warfarinbrukere økte fra 72 755 i 2004 til 79 044 i 2006, og majoriteten av warfarinbrukerne var over 50 år. Omtrent 70% av warfarinbrukerne fikk warfarin som langtidsbehandling. Omtrent 20% av warfarinbrukerne hentet ut NSAIDs en eller flere ganger i løpet av warfarinbehandlingen i perioden 2004-2006. Andelen warfarinbrukere som hentet ut opioider (kodein og tramadol) og rene paracetamolpreparater var henholdsvis 25 og 15%.

Konklusjon

Mange warfarinbrukere får også forskrevet analgetika, til tross for at klinisk relevante interaksjoner er kjente. På grunn av økt risiko for blødning ved bruk av warfarin og analgetika som NSAIDs, paracetamol og tramadol bør INR måles hyppig, og pasientene informeres nøye om bruk av reseptfri og reseptpliktige analgetika.

Forkortelser og definisjoner

Analgetika	Smertestillende legemidler
ATC- klassifisering	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical) - klassifisering
DDD	Definerte døgndoser
ID-nummer	Identifikasjonsnummer
INR	Internasjonal normalisert ratio
Median	Den midterste verdien når verdiene er sortert i stigende rekkefølge
n	Antall (For eksempel antall pasienter, antall DDD)
NAF-data	Norsk Apotekforening - data
NorPD	The Norwegian Prescription Database, Reseptregsteret
NSAIDs	Ikke-steroide anti inflammatoriske midler
Ordinasjoner	Forskrivning av et legemiddel
Percentil	En av hundre like store deler som datamaterialet kan deles opp i
Pseudonyme helseopplysninger	Opplysning om identitet. For eksempel navn og fødselsnummer er kryptert eller skjult, men individualisert.
PT	Protrombintid
RELIS	Regionalt legemiddelinformasjonsenter
SPSS	Statistical package for social science
SSB	Statistisk sentralbyrå
TPF	Tiltrodd pseudonymforvalter

1 Innledning

Bivirkningsrapporter fra Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) viser at warfarin er det legemidlet som er forbundet med flest bivirkninger med dødelig utgang.[1] Det er også rapportert om alvorlige bivirkninger som resulterer i sykehusinnleggelse og livstruende hendelser etter samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler.[2] I forbindelse med spontanrapporteringer av bivirkninger er stor sannsynlighet for underrapportering, og det gjør at antallet bivirkninger mellom for eksempel warfarin og smertestillende legemidler sannsynligvis er mye større.[3] En norsk observasjonsstudie avdekket økt risiko for legemiddelrelaterte problemer i forbindelse med samtidig bruk av warfarin og NSAIDs.[4] Det er kjent at samtidig bruk av NSAIDs og warfarin kan gi økt risiko for blødninger, men det har også forekommet blødningskomplikasjoner ved bruk av andre typer smertestillende legemidler sammen med warfarin.[2] Det bør derfor rettes større oppmerksomhet mot risikoen for blødningskomplikasjoner ved samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler, og denne risikoen bør det tas hensyn til under forskrivningsprosessen.

Reseptregisteret ble opprettet i 2004, og har gitt en ny dimensjon til farmakoepidemiologisk forskning i Norge ettersom registeret gir informasjon om legemiddelbruk på individnivå. I registeret registreres alle ordinasjoner hentet ut av pasienter fra alle apotek i Norge. Pasientenes personnummer blir pseudonymisert slik at de ikke kan identifiseres, men de kan følges over tid ettersom pseudonymet vil være det samme for pasientene ved hver ordinasjon. Det gjør det mulig å undersøke og følge opp legemiddelforbruket i den norske befolkningen, samtidig som det gir mulighet å få oversikt over forskrivningspraksisen. Ved bruk av reseptregisteret kan hyppigheten av forskrivning, og samtidig bruk av ulike legemidler studeres, for eksempel samtidig bruk av warfarin og analgetika.

1.1 Koagulasjon

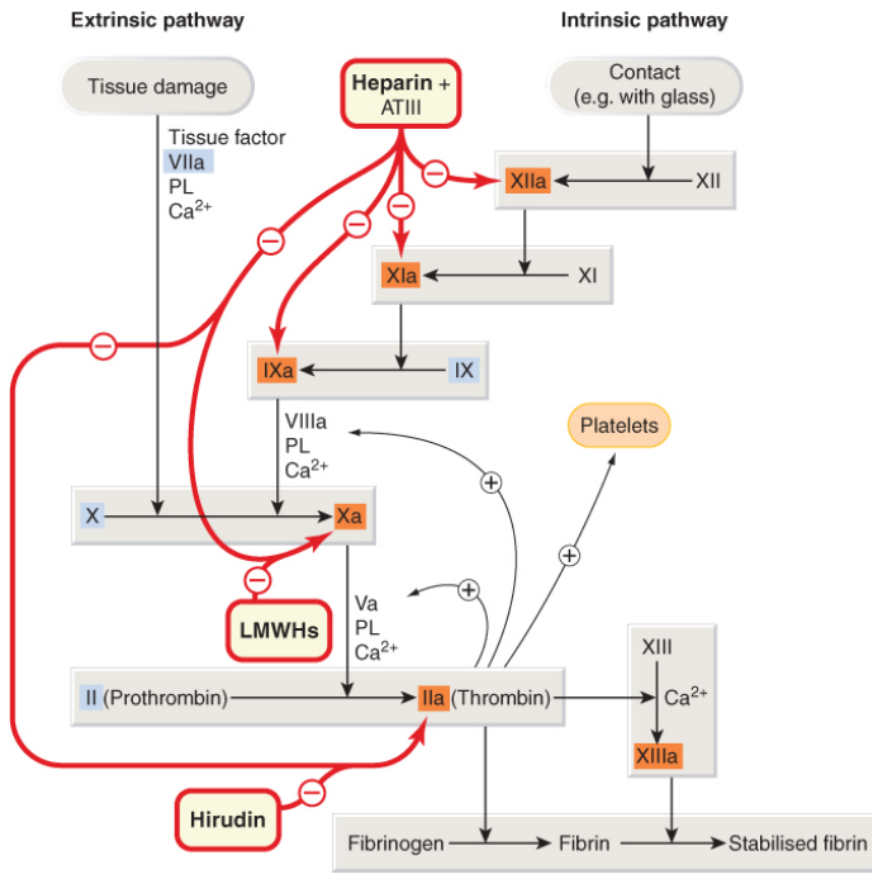
1.1.1 Koagulasjonskaskaden

Warfarin virker ved å regulere blodets evne til å koagulere. Koagulasjonskaskaden er illustrert i figur 1.1. Viktige faktorer i koagulasjonskaskaden er en rekke proteolytiske enzymer og koagulasjonsfaktorer. Koagulasjonsfaktorene eksisterer i inaktiv form, men aktiveres av de proteolytiske enzymene i serier, der mengden aktiverte koagulasjonsfaktorer øker for hvert trinn i serien. Det siste trinnet i koagulasjonskaskaden er prosessen der løselig fibrinogen spaltes av enzymet trombin og polymeriserer til et uløselig nettverk av fibrin.

Koagulasjonskaskaden kan starte med to forskjellige utgangspunkt, kalt extrinsic (ytre) og intrinsic (indre) pathway, (Figur 1.1) I extrinsic pathway er vevsfaktorer utenfor blodet involvert, mens i intrinsic pathway finnes alle faktorene i blodet. Extrinsic pathway uttrykker *in vivo* prosessene, og forteller om hva som skjer i kroppen. Utgangspunktet for denne pathwayen er vevsskade. Intrinsic pathway, også kalt kontakt pathway, uttrykker det blodets reaksjon når det kommer i kontakt med en kunstig overflate som for eksempel glass. Felles for begge pathwayene er de siste trinnene i koagulasjonskaskaden; aktivering av faktor X som gir aktivering av protrombin til trombin. Videre spalter trombin fibrinogen til fibrin, og det dannes et uløselig fibrinnettverk. [5]

I tillegg til kofaktorene og enzymene er Ca^{2+} og negativt ladde fosfolipider fra blodplater viktige for kaskaden. Disse bidrar til aktiveringen av faktor X, faktor VII og faktor II.

For å begrense prosessen til områder med lokal vevsskade og hindre videre koagulering av blod når kaskaden aktiveres, kontrolleres hele kaskaden av enzyminhibitoren antitrombin III.



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figur 1.1: Koagulasjonskaskaden og virkested for legemidler som påvirker koagulasjonskaskaden[6]. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Elsevier. (LMWH= lavmolekylært heparin)

1.1.2 Plateaggregeringen

Blodplater har også en rolle i forbindelse med blodets koagulering. Ved skadet vev vil blodplater tiltrekkes og festes til disse områdene. Dette fører til at blodplatene aggregerer og det kan dannes tromber i tilknytning til det skadde området. Selve plateaggregeringen fremprovoseres av faktorer som collagen, trombin, adenosin difosfat (ADP) og arakidonsyrederivatet tromboxan A2 som aktiverer platene ved å binde til spesifikke reseptorer på plateoverflaten. Plateaktivering gir uttrykk av GPIIb og GPIIIa reseptorer som binder fibrinogen. Fibrinogen binder plater sammen og forårsaker plateaggregering.[7]

Plateaggregering kan hindres ved å hemme dannelsen av tromboxan A2, hemme frisetting av ADP, hemme uttrykket av GPIIb/IIIa og selve plateaggregeringen. Ettersom tromboxan A2 er et arakidonsyrederivat vil hemming av cyclooxygenase-enzymet (COX) hemme syntesen av tromboxan A2. Legemidler som acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) vil hemme syntesen av tromboxan A2 på denne måten.

Både warfarin og smertestillende legemidler kan påvirke koagulasjonsprosessen. Warfarin hemmer koagulasjonskaskaden, og enkelte smertestillende legemidler som for eksempel NSAIDs kan hemme plateaggregeringsprosessen i blodet.

1.2 Warfarin

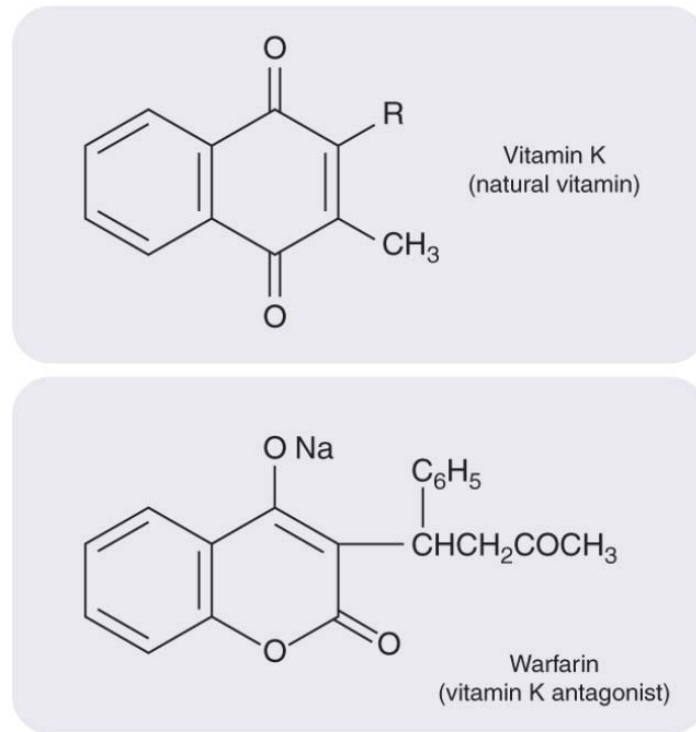
1.2.1 Indikasjoner

Warfarin er det eneste perorale antikoagulasjonsmiddelet på det norske markedet og selges under navnet Marevan®. Korttidsbehandling med warfarin er indisert ved akutt venetrombose eller lungeemboli, eventuelt i kombinasjon med heparin eller lavmolekylært heparin. Warfarin brukes også profylaktisk mot postoperative tromboser, ved akutt hjerteinfarkt, og som tilleggsbehandling til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling samt elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter. Som langtidsbehandling (> 3 måneder) brukes warfarin ved residiverende venøs trombose og lungeemboli, ved klaffe- og karproteser og ved koronarsykdom og transitoriske iskemiske atakker (TIA). Warfarin brukes også mot perifere arterielle tromber.[8]

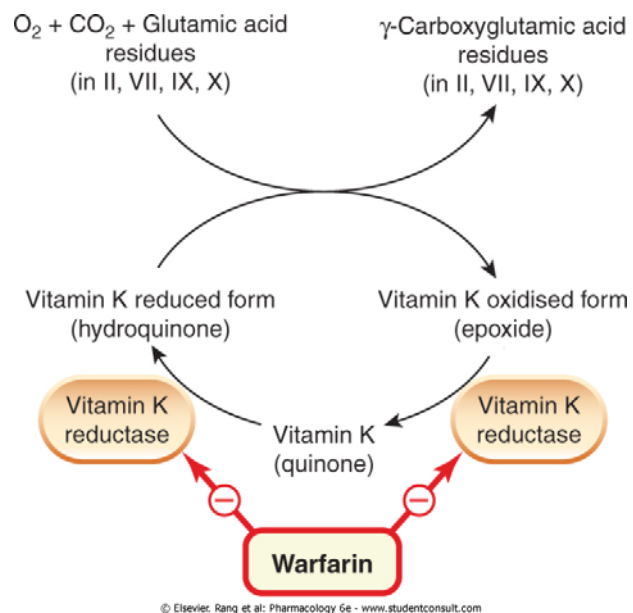
1.2.2 Virkningsmekanisme for warfarin

Warfarin er en vitamin K-antagonist og interfererer med koagulasjonskaskaden i blodet ved å hemme syntese og aktivering av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer i lever. Preparatet Marevan® er en racemisk blanding av de to enantiomerene, S- og R-warfarin, i forholdet 1:1. Det anslås at S-warfarin står for 60-70% av antikoagulasjonseffekten.[9] Warfarin hindrer enzymatisk reduksjon av vitamin K til vitaminets aktive hydroquinonform. Dette skjer via kompetitiv inhibering av enzymet vitamin K-epoksid reductase på grunn av den strukturelle likheten mellom warfarin og vitamin K, (Figur 1.2).

Ved å hemme vitamin K-epoksid reductase hindrer warfarin γ -karboksylering av glutamatsyreenhetene på koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, (figur 1.3) og dermed at faktorene dannes og kan yte effekt i koagulasjonskaskaden.[5]



Figur 1.2: Strukturen til vitamin K og warfarin.[10] Figuren er gjengitt med tillatelse fra Elsevier.



Figur 1.3: Virkningsmekanismen til warfarin.[11] Figuren er gjengitt med tillatelse fra Elsevier.

1.2.3 Internasjonal Normalisert Ratio

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu, og det er derfor viktig å monitorere effekt av behandlingen nøye. Internasjonal Normalisert Ratio (INR) gir et mål på antikoagulasjonseffekten. INR bestemmes ved å måle protrombintid hos pasienten (PT_{pasient}) og sammenligne verdien med protrombintid på referansetromboplastin (PT_{normal}). Protrombintiden forteller hvor lang tid det tar før blodet koagulerer etter at vevstromboplastin er tilsatt og plasma er rekalsifisert. [9]

$$INR = \left(\frac{PT_{\text{pasient}}}{PT_{\text{normal}}} \right)^{ISI} \quad [9]$$

Behandlingsmålet for warfarin angis som et intervall for pasientens INR.[9] Intervallet kan variere avhengig av hvilken indikasjon warfarin er forskrevet for, men vanligvis etterstrebes en INR i området $2,5 \pm 0,5$ som beskrevet i tabell 1.1.

Tabell 1.1:Ønskede INR-nivåer ved ulike indikasjoner for warfarin[9]

INR* 2,5 (2,0-3,0)	INR* 3,0 (2,5-3,5)
Venøs tromboembolisme	Mekaniske hjerteventiler (unntatt bileaflet aortaventiler)
Profylakse mot perifere embolier	Profylakse etter hjerteinfarkt ved alder ≤ 75 år
Mekaniske aortaventiler (bileaflet)	

*INR= International normalisert ratio

INR påvirkes av endringer i mengden koagulasjonsfaktorer, særlig faktor II og VII. Halveringstiden til faktor II er på 50 timer, noe som gjør at full antikoagulasjons effekt oppstår først etter så lang tid. Likevel kan antikoagulerende effekt og økt INR ses tidligere enn etter 50 timer. Årsaken til dette er at faktor VII har mye kortere halveringstid enn faktor II (6 timer). På grunn av den korte halveringstiden vil INR være sensitiv for endringer i mengden faktor VII. Redusert mengde faktor VII vil kunne gi økt antikoagulerende effekt.[12]

Den alvorligste komplikasjonen ved bruk av warfarin er blødning, og risikoen for blødning øker med økende INR. Ved tilfeldig målt høy INR er risikoen for blødning innen 48 timer 1/4000 for INR mellom 2,0-2,9. For INR 3,0-4,4 er risikoen 1/2000, for INR 4,5-6,9 er risikoen 1/500 og for INR >7 er risikoen 1/100. Dersom INR-verdien er for høy seponeres warfarinbehandlingen i to dager, og en ny INR-kontroll foretas. Hvis INR ved denne målingen er innenfor ønsket område reduseres ukedosen med ca. 5%. Hvis INR fortsatt er for høy vurderes tilskudd på 1 mg vitamin-K (1-3 mg dersom INR > 8). [9]

1.2.4 Metabolisme av warfarin

Warfarin metaboliseres ved oksidativ omdanning til hydroksylerte metabolitter via CYP450-systemet i leveren. S-warfarin metaboliseres i hovedsak via CYP2C9 til 7-hydroxyformen og til en viss grad til 6- og 4-hydroksyformen. R-warfarin metaboliseres av CYP1A2 og CYP3A4 til både 6-, 8- og 10-hydroksyformen. Det ses ofte en høyere plasmakonsentrasjon av R-warfarin enn av S-warfarin. Dette skyldes at CYP2C9-enzymet viser en betydelig høyere enzymaktivitet enn CYP1A2 og CYP3A4. [9]

Det er identifisert en genetisk variasjon på genet til CYP2C9, Disse allelene er kalt CYP2C9*2 og CYP 2C9*3, og gir henholdsvis 30% og 80% nedsatt enzymaktivitet, og dermed også påfølgende økt konsentrasjon av S-warfarin sammenlignet med personer med ”normal” enzymaktivitet. Warfarinbrukere som har disse mutasjonene vil oppnå samme INR med en lavere dose warfarin enn pasienter med villtype CYP2C9.[9, 13]. Det er mulig å genotype pasienter, men dette gjøres ikke rutinemessig i klinisk praksis.

Mange warfarinbrukere er eldre personer med andre smertefulle tilleggslidelser som reumatoid artritt og artrose, og har derfor behov for smertestillende behandling.

1.3 Ikke-steroid anti inflammatoriske midler

1.3.1 Indikasjoner

Ikke-steroid anti inflammatoriske midler (NSAIDs) er blant de mest brukte legemidlene verden over. NSAIDs er indisert ved reumatiske muskel- og skjelettplager, lette til moderate smerter, og for å forsterke smertestillende effekt ved samtidig opioidbruk.[8] Enkelte NSAIDs kan kjøpes reseptfritt til bruk ved for eksempel hodepine og menstruasjonsmerter. I Norge har 15 ulike NSAIDs markedsføringstillatelse i ulike administrasjonsformer (inkludert glukosamin).[14] På grunn av mange bivirkninger av de mest tradisjonelle NSAIDs har det de siste årene vært forsøkt utviklet nye og mer spesifikke legemidler som skal gi den ønskede smertestillende og anti inflammatoriske effekten, men med mindre risiko for bivirkninger. Disse nyere NSAIDs er selektive COX-2 hemmere, såkalte coksiber.

Glukosamin er et smertestillende legemiddel som brukes som symptomlindring ved mild til moderat artrose.[8] Det er klassifisert som et ikke steroid antiinflammatorisk og antireumatisk legemiddel. Selv om glukosamin har samme ATC-kode som NSAIDs, avviker glukosamin fra andre NSAIDs i både virkningsmekanisme og struktur.

Tabell 1.2: Ulike typer ikke-steroid anti inflammatoriske midler (NSAIDs, ATC: M01A) med markedsføringstillatelse i Norge.[14]

Kjemisk Gruppe	Eddiksyre-derivater	Oksikamer	Propionater	Fenamater	COX-2 selektive	Andre
ATC	M01AB	M01AC	M01AE	M01AG	M01AH	M01AX
Substans	Diklofenak Indometacin Ketorolac	Piroksikam Meloksokam	Ibuprofen Ketprofen Naproksen Deksibuprofen	Tolfenamtsyre	Celecoxib Parekoksib Etorikoksib	Glukosamin Nabumeton

1.3.2 Virkningsmekanisme for NSAIDs

NSAIDs har tre overordnede effekter; anti-inflammatorisk, analgetisk, og antipyretisk effekt. NSAIDs hemmer COX-enzymet, og dermed dannelsen av prostaglandiner fra arakidonsyre. Ved akutte inflammasjonstilstander vil prostaglandiner dannes lokalt i celler der inflammasjonen oppstår, mens ved kronisk inflammasjon vil også monocytter og makrofager produsere prostaglandiner. Prostaglandiner som dannes ved inflammasjon har en vasodilaterende effekt, som resulterer i rødhet og hovenhet. Prostaglandiner gir ikke smerte i seg selv, men øker effekten av den smerteprodukerende mediatoren bradykinin ved å sensitivere afferente C-fibre.[15] Ved febertilstander påvirker prostaglandiner temperaturkontrollen i hypotalamus.

Prostaglandiner bidrar også til å opprettholde homeostase i kroppen, blant annet ved å hemme syreproduksjon i magesekken, og ved å stimulere til produksjon av gastrisk mukus som beskytter magesekken mot magesyre. I tillegg til prostaglandiner katalyserer COX-enzymet dannelsen av tromboxaner. Tromboxan A₂ er en plateaggregerende faktor.

COX-enzymet finnes i flere former. COX-1 er konstitutt tilstede i mange celler og vev. Det er med på å opprettholde vevets likevekt og har betydning for vasodilatasjon/konstriksjon, bronkokonstriksjon/dilatasjon og koagulasjon.[16] COX-2 induseres i inflammatoriske celler ved inflammasjon. I tillegg diskuteres det om det eksisterer et tredje isoenzym, kalt COX-3.[17-19]

COX-enzymet har en lang kanal med en bøy på toppen. Denne kanalen er bredere hos COX-2 enn hos COX-1. I tillegg skiller COX-1 og -2 seg fra hverandre ved at COX-1 har en stor isoleucinenhet inne i kanalen, mens COX-2 har en mindre valinenhet. Uselektive NSAIDs kan blokkere både COX-1 og -2 på grunn av at de er forholdsvis små molekyler. Molekylene blokkerer enzymet halvveis nede i kanalen ved å binde seg til en polar argininenhet gjennom hydrogenbinding. De selektive COX-2 hemmerne er større molekyler som ikke vil få plass i kanalen til COX-1 på grunn av ufordelaktig struktur. Derimot vil den brede gangen, og det ekstra rommet skapt av valin-enheten på COX-2, bidra til at molekylene kan binde selektivt til denne enzymenheten. [20]

Den ønskede terapeutiske effekten av NSAIDs knyttes til hemming av COX-2. Dette resulterer i mindre vasodilatasjon, og dermed mindre rødhet og hovenhet ved inflammasjon. Som smertestillende legemiddel er NSAIDs mest effektive mot smerter assosiert med inflammasjon eller vevsskade. Inflammatoriske tilstander som reumatoid artritt, artrose og muskelsmerter vil kunne behandles effektivt med NSAIDs. NSAIDs kan også være effektive smertestillende midler ved tannekstraksjoner, postoperative smerter, menstruasjonsmerter og migrene. [21]

Glukosamin er i ATC-systemet klassifisert som et ikke steroid antiinflammatorisk og antireumatisk legemiddel,[22] men anses likevel ikke som et vanlig NSAIDs på grunn av en annen virkningsmekanisme og struktur i forhold til andre NSAIDs.[8] Glukosamin brukes til symptomlindring ved mild til moderat artrose. Virkningsmekanismen til glukosamin er uklar, men det antas at legemidlet øker syntesen av proteoglykaner i brusk, slik at nedbryting av brusken hemmes.[8] Glukosamin er et omdiskutert legemiddel siden effekten ikke er dokumentert i produsentuavhengige studier.[23]

1.3.3 Bivirkninger av NSAIDs

De vanligste bivirkningene knyttet til bruk av NSAIDs er relatert til hemming av COX-1. Gastrointestinale (GI) plager som dyspepsi, diaré og forstoppelse, kvalme, blødninger og ulcus ses hyppig. Risikoen for GI-bivirkninger øker med økende alder, samtidig bruk av glukokortikoider eller acetylsalisylsyre og tidligere ulcussykdom. [21] GI-bivirkninger kan forebygges ved å kombinere NSAIDs med en prostaglandinanalogue, som kan beskytte mageslimhinnen. Det finnes et kombinasjonspreparat i Norge, Arthrotec®, som inneholder diklofenak og prostaglandinanalogen misoprostol. Dette legemidlet er indisert for pasienter med ventrikel- og duodenalsår i anamnesen. NSAIDs kan videre gi hudreaksjoner som utslett og fotosensitivitetsreaksjoner.[8]

NSAIDs kan ha negativ effekt på nyrefunksjonen. Hemming av dannelsen av prostaglandinene PGI₂ og PGE₂ fører til vasokonstriksjon på de afferente årene til nyrene,

slik at blodgjennomstrømmingen til nyrene reduseres. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan NSAIDs gi akutt nyresvikt.[24]

Hemming av COX-enzymet kan gi bronkokonstriksjon, noe som kan indusere eller forverre astma. Årsaken til astmasymptomer er at aktiviteten i COX-enzymet forskyves fra dannelsen av prostaglandiner over til dannelsen av leukotriener, som er mediatorer ved astma.[15]

COX-2 hemmerne rofecoxib og celecoxib ble gjennom VIGOR og CLASS studiene markedsført med at de ga færre GI-blødninger enn uselektive COX-hemmere, men totalt antall bivirkninger ble ikke redusert.[25-27] At det totale antallet bivirkninger ikke var forskjellig fra tradisjonelle NSAIDs skyldtes at COX-2 hemmerne ga en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger sammenlignet med uselektive NSAIDs. Risikoen for slike bivirkninger førte til at rofecoxib (Vioxx®) ble trukket fra markedet i 2004, og de resterende koksibene, celecoxib, parecoxib og etoricoxib er nå ikke anbefalt til personer med kardiovaskulær sykdom.[28]

De vanligste bivirkningene ved bruk av glukosamin er GI-plager som diaré, forstoppelse, kvalme og dyspepsi.[8, 29]

1.3.4. Metabolisme av NSAIDs

Flere NSAIDs gjennomgår metabolisme via ulike CYP-isoenzymer. For eksempel metaboliseres celecoxib og ibuprofen av CYP2C9, diklofenak metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4.[30-32] Naproksen metaboliseres av CYP1A2 og CYP2C9.[33]

1.4 Paracetamol

1.4.1 Indikasjoner

Paracetamol er førstevalget blant smertestillende legemidler ved lette til moderate smerter på grunn av sin gode effekt og få bivirkninger ved bruk i terapeutiske doser.[21] Vanlig dosering for voksne er inntil 3 gram paracetamol per døgn fordelt på flere doser.[8]

Paracetamol er også førstevalg ved smerter for pasienter som behandles med warfarin.

1.4.2 Virkningsmekanisme av paracetamol

Paracetamol er et smertestillende legemiddel som hemmer COX-enzymet, men det er en viss uklarhet omkring virkningsmekanismen til legemidlet. Paracetamol kan gi mange av de samme effektene som COX-2 hemmere, det ses ikke toksiske effekter på GI, plateaggregeringen hemmes ikke, og paracetamol fremprovoserer heller ikke bronkokonstriksjon hos astmatikere.[18, 34] På grunn av sin NSAIDs lignende effekt, men få observerte bivirkninger diskuteres det om det kan finnes et COX-3 som paracetamol virker på.[17-19]

Paracetamol er primært smertestillende og febernedsettende, men ikke særlig antiinflammatorisk, selv om antiinflammatorisk effekt har vært sett ved i forbindelse med tannekstraksjoner.[18] En mulig årsak til denne observasjonen er at paracetamol er selektiv med tanke på hvilken type vev den yter sin effekt i. [17] Paracetamol hemmer prostaglandindannelse i intakte celler, men ikke i skadde celler.[18] Paracetamol-indusert hemming av prostaglandindannelsen er størst når mengden arakidonsyre og radikalet peroksid er lav. I intakte celler er prostaglandinproduksjonen lav og dermed vil paracetamol kunne hemme dannelsen av prostaglandiner. I skadde celler og vev med mye arakidonsyre og høy produksjon av prostaglandiner, som ved reumatiske sykdommer, vil effekten til paracetamol være liten. Varierende effekt av paracetamol avhengig av mengde arakidonsyre og prostaglandinproduksjon kan ses i sammenheng med teorien om at effekten av paracetamol skyldes hemming av prostaglandin endoperoxid H₂ syntase. Denne syntasen drives frem ved tilstedeværelse av radikalet peroksid. Ved små mengder

av radikaler klarer paracetamol å hemme oksideringsprosessen, men ved inflammatoriske tilstander der mengden peroksid er høy vil paracetamol være ineffektivt. [35]

1.4.3 Bivirkninger av paracetamol

Paracetamol gir få bivirkninger ved vanlig dosering hos friske pasienter. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos alkoholikere kan paracetamol være toksisk.[36]Alkohol inducerer CYP450 og fremmer dannelsen av NAPQI. I tillegg har alkoholikere nedsatt mengde av glutatation som skal detoksifisere NAPQI.[37] Allergilignende reaksjoner kan også forekomme.[8]

1.4.4 Metabolisme av paracetamol

I terapeutiske doser gjennomgår 85-90% av paracetamol hepatisk metabolisme til sulfat- og glukuronid-derivater, og disse skilles ut renalt. To til fem prosent av dosen skilles ut uforandret. De resterende andelen av paracetamoldosen metaboliseres av CYP450 systemet til metabolitten *N*-acetyl-*p*-benzoquinone-imine (NAPQI). De mest sentrale enzymene for metabolismen er CYP2E1 og CYP1A2, men også CYP2A6, CYP3A4 og CYP2D6 har en viss betydning for metabolsk inaktivering av paracetamol. [38]

1.5 Opioider

Den siste gruppen av smertestillende legemidler som det fokuseres på i denne studien er opioider. Utvalgte substanser i denne studien er kodein og tramadol. Opioider er betegnelsen på endogene eller syntetisk fremstilte forbindelser som gir morfinlignende effekt. I tillegg til de naturlige forekommende opioidene som ekstraheres fra opiumsplanten *Papaver Somniferum*, framstilles det semi- og helsyntetiske opioider.[39] Morfin er et eksempel på et naturlig framstilt opioid, mens tramadol er syntetisk framstilt.

1.5.1 Indikasjoner

Kodein brukes ved moderate til sterke smerter, mens tramadol brukes ved moderate smerter, ofte post-operativt.[8]

1.5.2 Virkningsmekanisme for opioider

I nervesystemet finnes det tre typer opioidreseptorer, μ , δ og κ . Alle reseptorene er G-protein-koblede, og binding av ligand gir hemming av adenyl cyklase, som igjen gir en reduksjon i intracellulært cAMP. I tillegg åpnes K^+ -kanaler, og dette gir en påfølgende hemming av spenningsstyrte Ca^{2+} -kanaler. Det økte nivået av intracellulært K^+ gir hyperpolarisering av membranen, og grunnet hemmet Ca^{2+} -innstrømming vil det ikke frisettes transmittorer fra cellen. [40] μ -reseptorene antas å mediere den smertestillende effekten til opioidene, og de fleste opioidanalgetika er μ -agonister.[41]

Aktivering av opioide reseptorer hemmer overføring av nociceptive signaler sentralt (supraspinalt og spinalt) og perifert. Den smertestillende effekten til opioidene er mest uttalt ved nociceptiv smerte. Akutt nociceptiv smerte oppstår når neuronene aktiveres ved stimuli kraftig nok til å gi vevsskade. Signaler overføres fra skadestedet til ryggmargen, entrer via dorsale røtter og ender i den grå delen av dorsal horn. I substansia gelatinosa (SG) i det dorsale horn finnes det interneuroner som sender signaler til lamina I og IV som også er i dorsal horn. Interneuronene regulerer transmisjonen mellom de nociceptive fibrene og thalamus, og virker inhiberende på transmisjon av smertesignaler. De inhiberende interneuronene stimuleres av ikke-nociceptiv stimuli (nedadgående neuron

fra hjernen), og hemmes av nociseptive C-fibre signaler (smertesignaler fra periferien til ryggmargen ved skade).

Periaqueductal grey (PAG) er en del av høyere CNS som mottar signaler fra flere steder i hjernen og antas å ha en viktig rolle i hvordan signalene kontrolleres i dorsal horn. Den nedadgående hemmingen fra hjernen til det dorsale hornet avhenger blant annet av transmittorene 5-HT, noradrenalin og adenosin. Høy aktivitet av disse vil føre til økt inhiberende effekt i dorsal horn, og mindre smertesignaler frisettes.

Opioidene gir smertestillende effekt ved aktivering av de nedadgående neuronene, ved å hemme transmisjon inne i det dorsale hornet og ved å hemme transmisjon av impulser ved nerveterminaler i periferien. Den smertestillende effekten oppnår primært via opioidreseptorene, men tramadol øker aktivitet i nedadgående neuroner gjennom å hemme reopptaket av monoaminer.[40]

1.5.3 Bivirkninger av kodein og tramadol

De vanligste bivirkningene til kodein og morfin er blant annet forstoppelse, sløvhet, kvalme og konstriksjon av pupillene. Disse skyldes påvirkning av μ - og i enkelte tilfeller κ -reseptorene. Tramadol antas å ha en gunstigere bivirkningsprofil enn andre opioider ettersom den bare er en svak μ -agonist. Tramadol er en metabolitt av antidepressivumet trazodone, og har derfor også en svakt hemmende effekt på reopptaket av monoaminer (som noradrenalin og serotonin). På bakgrunn av det kan det forekomme bivirkninger som skyldes påvirkninger av sentralnervesystemet som for eksempel kramper.[42]

Opioide bivirkninger som respirasjonsdepresjon er observert ved høye doser av tramadol.[43] Andre vanlige bivirkninger av tramadol er svimmelhet, døsighet og hodepine.[8]

1.5.4 Metabolisme av kodein og tramadol

Kodein administreres oralt og er et prodrug som aktiveres ved first-pass metabolisme i leveren. Kodein metaboliseres til morfin via CYP2D6, som så konjugeres til morfin 6-glukuronid.[44] Denne metabolitten har høyere smertestillende aktivitet enn morfin, og utgjør hoveddelen av den farmakologiske effekten. Omtrent ti prosent av den kaukasiske befolkningen har ikke effekt av kodeinpreparater på grunn av mutasjoner i CYP2D6, som gir manglende evne til å metabolisere kodein til morfin (genetisk polymorfisme). [44, 45]

Tramadol administreres oralt og absorberes godt.[8] Metabolismen av tramadol skjer via enzymene CYP2D6 til metabolitten O-desmetyltramadol og CYP3A4 til metabolitten N-desmetyltramadol.[42, 46, 47] Den smertestillende effekten til tramadol tilskrives tramadol selv og metabolitten O-desmetyltramadol.

1.6 Interaksjoner mellom warfarin og smertestillende legemidler

Warfarin kan interagere med andre legemidler (inkludert smertestillende legemidler), naturlegemidler, alkohol og mat.[48] Blant annet kan et høyt inntak av alkohol hos warfarinbrukere gi hypotrombinemi, og føre til blødninger.[8] Variabelt inntak av vitamin K kan føre til svingninger i INR. Det er derfor viktig for warfarinbrukere at de har et stabilt inntak av matvarer som inneholder mye vitamin K, for eksempel salat, kål, vegetabiliske oljer og spinat. Økt inntak av vitamin K-rike matvarer vil gi nedsatt antikoagulasjonseffekt, mens redusert inntak av vitamin K-rike matvarer vil gi økt antikoagulasjonseffekt og risiko for blødninger. [48]

1.6.1 Warfarin og NSAIDs

Farmakodynamiske interaksjoner ses for eksempel ved samtidig bruk av warfarin og legemidler som påvirker plateaggregeringen i blodet. En farmakodynamisk interaksjon ses når effekten av et legemiddel øker ved tilsetning av et annet, uten at plasmakonsentrasjonen av legemidlet endres.[49] Etersom blodets koagulasjon blir hemmet både gjennom hemming av plateaggregering og koagulasjonskaskaden vil dette gi en forsterket antikoagulerende effekt og vil kunne resultere i blødninger.[8] Denne typen interaksjon vil ikke alltid kunne måles som økt INR. NSAIDs er eksempler på legemidler som kan interagere med warfarin farmakodynamisk. Uselektive NSAIDs gir hemming av COX-1 og det fører blant annet til nedsatt dannelse av den plateaggregerende faktoren tromboxan A. Hos en pasient på warfarin vil dette gi økt blødningsrisiko. I tillegg øker risikoen for GI-blødninger ettersom NSAIDs hemmer dannelsen av GI-beskyttende prostaglandiner. Studier har imidlertid vist blødninger i tilfeller der pasienten har brukt warfarin samtidig med COX-2 hemmere.[50-53] I den ene studien konkluderte forfatterne med at risikoen for GI-blødninger var like stor for uselektive NSAIDs og COX-2 hemmere, men forklaringen kunne være at pasienter som får COX-2 hemmere har ofte økt GI komorbiditet i forhold til pasienter som får uselektive NSAIDs.[52]

I situasjoner der det er nødvendig å bruke både warfarin og legemidler som kan påvirke plateaggregeringen, er det viktig at pasienter er informert om den økte blødningsrisikoen og om hvordan de skal forholde seg dersom blødninger skulle oppstå.

Celecoksib, ibuprofen, piroksikam, diklofenak og naproksen er alle over 97% proteinbundet til albumin.[8] Warfarin er bundet til albumin i blodet, med en fri fraksjon på bare 1-3%.[8] Ved inntak av legemidler som fortrenger warfarin fra sitt bindingssete på albumin vil fri fraksjon av warfarin i blodet kunne øke. For at en slik interaksjon skal være klinisk relevant må plasmakonsentrasjonen av warfarin øke. Ved økning av plasmakonsentrasjon av warfarin vil også clearance av legemidlet øke, og plasmakonsentrasjonen av warfarin være stabil. Derfor vil ikke en slik interaksjon være klinisk relevant.[54]

Celecoksib metaboliseres via CYP2C9, det samme isoenzymet som metaboliserer S-warfarin. Dette gir økt konkurranse om bindingssetet på enzymet ved samtidig bruk av disse to legemidlene. Som et resultat kan det gi nedsatt metabolisme av warfarin, og dermed økt INR og økt blødningsrisiko.[55]

1.6.2 Warfarin og paracetamol

Paracetamol er ikke kjent for å ha induserende eller inhiberende effekt på noen av CYP isoformene. Enkelte kliniske tilstander som aldring og hypoksi kan i spesielle tilfeller styre metabolismen av paracetamol mot CYP1A2 og CYP3A4. Dette kan i teorien føre til konkurranse med R-warfarin på bindingsstedet til enzymet, og dermed hemme metabolismen av R-warfarin. For pasienter med mutasjonene CYP2C9*2 og *3 vil metabolismen av S-warfarin forskyves mot CYP3A4. Dette resulterer i konkurranse med paracetamol, og mulig økning i konsentrasjon av warfarin.[38]

Paracetamol kan gi økt effekt av warfarin ved å redusere mengden koagulasjonsfaktorer og dermed hemme koagulasjonen.[56, 57] Den ene metabolitten av paracetamol som dannes ved CYP-metabolisme, NAPQI, interfererer med den vitamin K-avhengige oksidasjonen av vitamin k-hydroquinone. Karboksylasen kan inaktiveres slik at mengden aktiverte koagulasjonsfaktorer reduseres, og effekten av warfarin potenseres. Det er sett et fall i mengden av faktor VII, og påfølgende økning i INR, ved samtidig bruk av warfarin og paracetamol. [58] Særlig eldre og personer med lave mengder glutation har økt risiko for en slik interaksjon, siden cellulært glutation vil detoksifisere NAPQI i terapeutiske doser av paracetamol. [38, 56]

1.6.3 Warfarin og tramadol

Tramadol kan øke den antikoagulerende effekten av warfarin, men det er usikkerhet rundt mekanismen for dette. Mulige mekanismer kan være at økt konkurranse mellom tramadol og warfarin på bindingsetet til CYP3A4 øker mengden R-warfarin, og dermed protombintid og påfølgende økning i INR. Blant annet kan dette skje dersom CYP2D6 er mutert. Da vil mindre tramadol metaboliseres av dette enzymet, og mer av CYP3A4.[46, 59] I tillegg har tramadol en hemmende effekt på plateaggregeringen, på grunn av hemmet reopptak av serotonin.[60, 61]

1.7 Samtidig bruk av legemidler

Samtidig bruk av legemidler er vanlig, og ses ofte i økende grad med økende alder. Dette kan være en kilde til legemiddelrelaterte problemer, og kan gi økt risiko for bivirkninger.

1.7.1 Ko-medikasjon

Ko-medikasjon kan defineres på ulike måter. Tobi et al. beskriver ko-medikasjon som ”co-prescribing”, ”concomitant medication” og ”possibly concurrent medication” [62];

- ”Co-prescribing” beskriver situasjoner der det forskrives mer enn ett legemiddel til samme pasient av samme lege på samme dag. Ved denne typen ko-medikasjon er det svært sannsynlig at begge medisinene brukes samtidig.
- ”Concomitant medication” er definert som forskrivning av to eller flere legemidler fra en eller flere ulike leger til samme pasient innenfor en bestemt tidsperiode. Dette vil kunne gi muligheter for overlapp (det vil si at begge medisinene brukes samtidig) mellom bruken av legemidlene dersom legemidlene brukes slik som beskrevet av legen.
- ”Possibly concurrent medication” defineres ved at to eller flere legemidler er tilgjengelige for pasienten ettersom de har blitt utlevert innenfor et bestemt tidsperiode, uavhengig om det er et reelt samtidig bruk av legemidlene. Det kan for eksempel være at pasienten har liggende medisin hjemme fra en tidligere forskrivning, samtidig som han får en ny forskrivning. Da vil begge forskrivningene være tilgjengelige. Det trenger ikke nødvendigvis være samtidig bruk, men muligheten er tilstede.

I denne studien defineres ko-medisinerer med warfarin og smertestillende legemidler som for ”concomitant medication”. For å undersøke ko-medisinerer Reseptregisteret benyttes.

1.8 Informasjon om legemiddelforbruk

I dag er det er stort fokus på farmakoepidemiologisk forskning og rasjonell legemiddelbruk. I Norden har farmakoepidemiologisk forskning på individnivå vært mulig gjennom reseptregisterforskning i flere år. I Danmark ble det i 1989 og 1990 opprettet to reseptregistre.[63] Finland fikk opprettet sitt reseptregister i 1994.[64] Sverige fikk sitt reseptregister opprettet sommeren 2005.[65]

1.8.1 Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister

Ved utgangen av 2002 fikk Nasjonalt folkehelseinstitutt (Folkehelseinstituttet, FHI) i oppgave å utvikle og etablere et landsdekkende pseudonymisert reseptbasert legemiddelregister. Fram til dette var det begrenset tilgang på data for å drive farmakoepidemiologisk forskning på individnivå. Farmakoepidemiologisk forskning ble foretatt gjennom å intervju pasienter. I tillegg ble epidemiologisk forskning på populasjonsnivå basert på tall fra salgsstatistikk fra grossister.[66]

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (NorPd) er det første pseudonyme registeret opprettet i Norge. Myndighetene ønsker å ivareta hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet, samtidig som det skal være personentydighet. I Reseptregisteret finnes informasjon om alle ekspedisjoner av reseptpliktige legemidler fra alle apotek i Norge. Registeret har ingen informasjon om reseptfrie legemidler. Datainnsamling til reseptregisteret fra alle landets apotek startet 1. januar 2004.[66]

Formålet med reseptregisteret er å:

- gjøre det mulig å kartlegge legemiddelforbruket i landet og belyse endringer i legemiddelbruken.
- gi et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging. Myndighetene kan blant annet bruke data fra registeret til å evaluere legemiddeløkonomiske analyser.
- gi legemiddelrevirenter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring, ved at den enkelte forskriver får tilbakemelding på egen forskrivningsprofil.
- fremme og gi grunnlag for forskning som kan belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk.

Innsamling av data skjer ved at apotekene månedlig sender inn sine data til NAF-Data. Derfra sendes reseptene til tiltrodd pseudonymforvalter (TPF) som er statistisk sentralbyrå (SSB). Hos TPF gjøres pasientens fødselsnummer og revirentens ID-nummer om til løpenummer. Nettverkene er krypterte for å ivareta sikkerheten, og ingen har samtidig tilgang på pseudonymisert løpenummer, helseopplysninger og personlig identitet. Løpenumrene er individuelle, og man kan derfor følge en person registrert i reseptregisteret over tid. Fra TPF sendes informasjon fra reseptene til Reseptregisteret til kvalitetskontroll og registrering.[66]

For å gi flest mulig tilgang til data fra reseptregisteret er offentlig statistikk tilgjengelig fra folkehelseinstituttets hjemmeside, www.fhi.no og fra www.reseptregisteret.no. I tillegg er det mulig å søke om spesialuttrekk fra reseptregisteret for å drive med farmakoepidemiologisk forskning. Et slik spesialuttrekk har blitt benyttet i denne studien.

2 Formål

- Beskrive populasjonen av pasienter som har hentet ut warfarin i 2004, 2005 og 2006, med hensyn til 1-års prevalens, nye brukere, aldersfordeling, antall DDD uthentet, behandlingstid
- Kartlegge forekomst av samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler
- Basert på litteraturen vurdere hvilke interaksjoner mellom warfarin og smertestillende legemidler som kan være relevante i klinisk praksis
- Diskutere hvilke pasientgrupper som kan ha økt risiko for uheldige og klinisk relevante interaksjoner mellom smertestillende legemidler og warfarin

3 Materiale og metoder

3.1 Datakilder

3.1.1 Materiale

Som datamateriale ble det brukt fil fra Reseptregisteret (NorPD) ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Datafilen inneholdt alle ordinasjoner til pasienter som hentet ut warfarin en eller flere ganger i perioden 1.1.2004 til og med 31.12.2006. I tillegg var alle warfarinbrukernes ordinasjoner på smertestillende legemidler i samme periode inkludert.

3.1.2 Analyse

Til å behandle data fra reseptregisterfilen ble Statistical Package for Social Science, (SPSS) versjon 15. brukt. Ved hjelp av SPSS ble det beregnet gjennomsnitt, median, og ulike percentiler.

3.1.3 Datafilen fra NorPD inneholdt følgende variabler:

- Pasient kjønn, fødselsår og bostedsfylke
- Pasient løpenummer (pseudonymisert personnummer)
- Dato for utlevering av legemidlet
- ATC nummer, antall DDD, varenummer på hvert legemiddel
- Forskrivers løpenummer (pseudonymisert ID-nummer)
- Reseptbeskrivelse (refusjon eller ikke refusjon, refusjonspunkt)

3.2 Utvalg

3.2.1 Pasienter inkludert i studien

Inklusjonskriterier:

- pasienter som hentet ut warfarin minst en gang i løpet av perioden 1.1.2004 til 31.12.2006

Eksklusjonskriterier:

- pasienter som ikke var registrert med fullstendig personnummer

3.2.2 Smertestillende legemidler inkludert i studien

I denne studien ble det inkludert svake opioider (N02A), paracetamol (N02B) og NSAIDs (M01A).[22] Innenfor disse gruppene ble det fokusert på de et utvalg av legemidler.(Tabell 3.1)

Tabell 3.1: Smertestillende legemidler inkludert i studien:

Legemiddel	ATC-kode
Kodein*	N02AA59
Tramadol	N02AX02
Paracetamol	N02BE01
Diklofenak	M01AB05
Piroksikam	M01AC01
Ibuprofen	M01AE01
Naproksen	M01AE02
Celekoksib	M01AH01
Glukosamin	M01AX05

* Kombinasjonspreparat med paracetamol

3.3 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler

Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler ble definert slik:

Warfarinbrukere som hentet ut smertestillende legemidler en eller flere ganger mellom første og siste hentedato for warfarin i perioden 1.1.2004-31.12.2006.

Ko-medikasjon ble definert som for concomitant medication. Se kapittel 1.8.1.

3.4 Kvalitetssikring av analyse

For å kvalitetssikre analyseprosessen ble resultater fra analysene av reseptregisterfilen sammenlignet med tall fra folkehelseinstituttet.[67] Alle analyser ble gjennomført minst to ganger for å eliminere eventuelle tastefeil eller kommandoer ved bruk av SPSS.

3. 5 Etikk

Reseptregisteret er forankret i helseregisterloven og hjemlet i egen forskrift.

Helseregisterloven legger opp til at personvernet skal veie tyngst dersom det blir konflikt mellom den registrerte og forskningens interesser. Ved behandling av person- og helseopplysninger skal det foreligge samtykke fra den registrerte, dersom ikke annet er bestemt i lov.[68] Reseptregisteret er et pseudonymt register. Det innebærer at personvernet blir tatt hensyn til, i og med at pseudonymiseringsprosessen er irreversibel. Hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet er også ivaretatt.

Helseregisterloven sier at samtykke fra den registrerte ikke er nødvendig dersom det i forskriften bestemmes at helseopplysningene bare kan behandles i pseudonymisert eller aidentifisert form.[68]

3.6 Epidemiologiske begreper og definisjoner

Tabell 3.2: Definisjoner benyttet i denne studien

Warfarinpopulasjon	Pasienter som hentet ut warfarin på apotek i Norge en eller flere ganger i perioden 1.1.2004-31.12.2006
Smertestillende populasjon	Warfarinbrukere som hentet ut ett eller flere smertestillende legemiddel innenfor de aktuelle ATC-gruppene i tabell 3.1 en eller flere ganger mellom første og siste hentedato av warfarin i løpet av 1.1.2004-31.12.2006.
1-års prevalens	Antall pasienter som i løpet av ett år er inkludert i en populasjon. I denne studien angis 1-års prevalensen som antall pasienter som i henholdsvis 2004, 2005 og 2006 er inkludert i warfarinpopulasjonen. I resultatdelen oppgis noen ganger svaret i prevalens i per 1000 innbygger. Dette beregnes ved å dividere prevalensen på middelfolkefolkemengden det aktuelle året.[69] Svaret multipliseres med 1000.
Insidens	Antall warfarinbrukere som hentet ut warfarin i årene 2005 og 2006, som ikke hadde hentet ut warfarin fra apotek året før. Det ble beregnet en utvaskningsperiode på ett år.
Utvaskningsperiode	Periode der legemidlet ikke var hentet ut forut for oppstart av behandling. I denne studien er utvaskningsperioden satt til ett år.
Samtidig bruk av smertestillende legemidler og warfarin	Smertestillende legemidler som hentes ut av warfarinbrukere en eller flere ganger mellom første og siste uthentet dato av warfarin.
Definert døgndose (DDD)	Den antatt gjennomsnittlige daglige doseringen av legemidlet til en voksen person brukt ved legemidlets hovedindikasjon.[22]
Variasjonsbredde	Største verdi minus minste verdi
Langvarig smertestillende behandling	Behov for minst 3 måneders sammenhengende behandling. Legemidlene hentes ut på refusjonsresept.
Kortvarig smertestillende behandling	Behov for smertestillende behandling overstiger ikke 3 måneder. Legemidler hentes ut på normalresept

4 Resultater

Resultatene presenteres i to hoveddeler. I den første delen beskrives warfarinpopulasjonen og i den andre delen samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler.

I datamaterialet fra reseptregisteret var 95% av ordinasjonene registrert med fullstendig pseudonymisert personnummer, og ble inkludert i studien. 5% av ordinasjonene var ikke registrert med fullstendig personnummer, og ble dermed ekskludert fra studien.

I 2004 var andelen ordinasjoner med ufullstendig personnummer 5%, i 2005 var andelen 1,9% og i 2006 var andelen 1,8%.

4.1 Warfarinpopulasjonen

4.1.1 1-års prevalens av warfarinbrukere

Antallet warfarinbrukere i Norge økte fra 72 755 i 2004 (1,6 % av totalt befolkningsgrunnlag), til 79 044 i 2006 (1,7 % av totalt befolkningsgrunnlag). Forholdet mellom menn og kvinner i populasjonen var 60:40 i favør av menn, og dette forholdet holdt seg stabilt i treårsperioden, (tabell 4.1)

Tabell 4.1: 1-års prevalens av norske warfarinbrukere i 2004, 2005 og 2006, fordelt på kvinner og menn.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

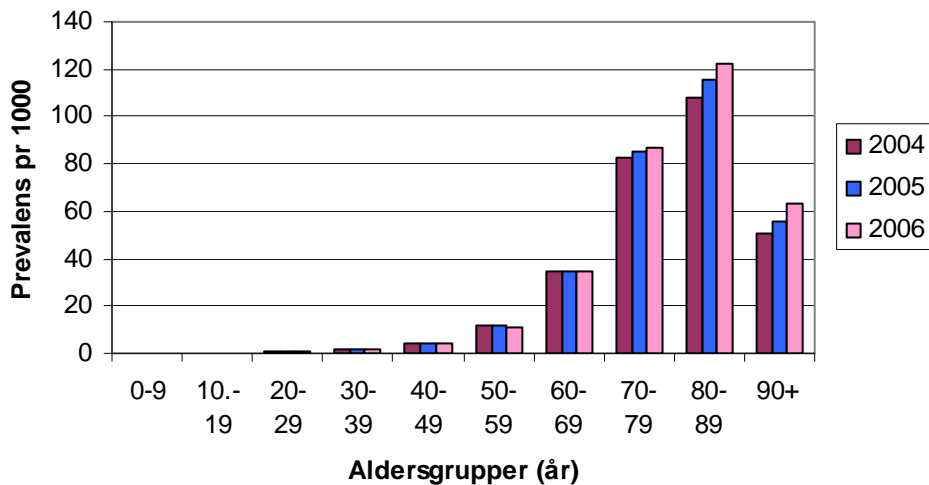
	2004		2005		2006	
	Antall	Pr 1000*	Antall	pr 1000*	Antall	pr 1000*
Menn	43 593	19,4	45 521	19,9	47 166	20,4
Kvinner	29 162	12,6	30 398	13,0	31 878	13,6
Totalt	72 755	15,8	75 919	16,0	79 044	17,0

* Antall warfarinbrukere per 1000 innbyggere

4.1.2 Aldersfordeling

Figur 4.1 viser aldersfordelingen blant warfarinbrukerne. Majoriteten av warfarinbrukerne var over 50 år. I aldersgruppen 50-59 år ble ca. 1,1% av befolkningen behandlet med warfarin, mens i aldersgruppen 80-89 år ble over 10% av befolkningen behandlet med warfarin. Prevalensen av warfarinbrukere var omtrent dobbelt så høy i gruppen 80-89 år som i gruppen 90+.

Antall warfarinbrukere fordelt på aldersgrupper var tilnærmet likt for 2004, 2005, og 2006, med en tendens til økning blant de eldste.



Figur 4.1: 1-års prevalens (antall per 1000 innbyggere) av pasienter som hentet ut warfarin i 2004, 2005 og 2006 fordelt på 10-års aldersgrupper

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt Folkehelseinstitutt

4.1.3 Insidens av warfarinbrukere

Tabell 4.2 viser at det var noe flere nye warfarinbrukere i 2005 enn i 2006, men forskjellen er forholdsvis liten. Nye brukere i 2006 ble regnet som brukere som hentet warfarin i 2006, og som ikke hadde hentet i 2005. Tall fra 2004 ble ikke tatt med, ettersom 2004 var første året med registreringer i reseptregisteret. To pasienter hadde hentet ut warfarin i 2004 og 2006, men ikke i 2005.

Tabell 4.2: Antall pasienter og antall pasienter per 1000 innbygger som hadde første registrerte uthenting av warfarin i Reseptregisteret i 2005 og 2006

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

År	Antall	pr 1000*
2005	16 006	3,5
2006	14 963	3,2

*Antall warfarinbrukere per 1000 innbyggere

4.1.4 Antall DDD warfarin uthentet per år

Antall DDD warfarin som ble hentet ut totalt økte hvert år fra 2004 til 2006 (tabell 4.3) Gjennomsnittsforkonbruket uttrykt i DDD var svært likt fra år til år, og medianen var lik alle tre årene. Gjennomsnittsverdien var gjennomgående litt høyere enn medianen.

En tiendedel av warfarinbrukerne hentet ut warfarin dobbelt så mange DDD som medianen, mens den ene prosenten som hentet ut flest DDD (99 percentilen) hentet ut mer en tre ganger så mange som medianen.(tabell 4.3)

Tabell 4.3: DDD warfarin hentet ut i 2004, 2005 og 2006 vist som totalt antall DDD og DDD per pasient uttrykt som gjennomsnitt, median og ulike percentiler.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	2004	2005	2006
n DDD totalt	16 127 362	16 975 930	17 835 534
n pasienter	72 755	75 919	79 044
Gjennomsnitt DDD per pasient	222	224	226
Median DDD per pasient	200	200	200
25 percentil	133	133	133
75 percentil	300	300	300
90 percentil	400	400	400
99 percentil	667	667	667

4.1.5 Behandlingsvarighet

Behandlingsvarigheten varierte i forhold til hvordan warfarinpopulasjonen ble definert. Tabell 4.4 viser at omtrent halve warfarinpopulasjonen hentet ut warfarin alle tre årene, 20% hentet ut warfarin i to av årene, mens pasienter som hentet ut i ett av årene utgjorde 31%.

Tabell 4.4: Behandlingsvarighet i antall år innenfor studieperioden 2004-2006 for warfarinpopulasjonen.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Antall år	Antall pasienter	%
Behandlet i 1 av årene	31 521	31 %
Behandlet i 2 av årene	20 451	20 %
Behandlet alle tre årene	51 765	49 %

Tabell 4.5 viser at blant pasienter som hadde første registrerte uthenting av warfarin i 2004, ble over 70% behandlet med warfarin i alle tre årene. 13% ble behandlet i to av årene og 16% ble behandlet i kun ett av årene.

Tabell 4.5: Behandlingsvarighet i antall år innenfor studieperioden (2004-2006) for warfarinbrukere som hadde første registrerte uthenting av warfarin i 2004.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Antall år	Antall pasienter	%
Behandlet i 1 av årene	11641	16 %
Behandlet i 2 av årene	9458	13 %
Behandlet alle tre årene	51656	71 %

Beregning av percentiler av behandlingstiden ble gjort for hele warfarinpopulasjonen, og for pasienter som hadde første registrerte uthenting av warfarin i 2004.

I gruppen der hele warfarinpopulasjonen var inkludert ble 10% av pasientene behandlet i ≤ 2 måneder. Til sammenligning var 10 percentilen for de som hentet warfarin første gang i 2004 ≤ 7 måneder. Medianen viste at 50% av den totale warfarinpopulasjonen ble behandlet i ≤ 24 måneder (2 år). Tilsvarende var median behandlingstid for warfarinbrukere som hentet første gang i 2004 ≤ 29 måneder.

Tabell 4.6: Behandlingstid i antall måneder i studieperioden for warfarinpopulasjonen, og for warfarinbrukere som hadde første registrerte uthenting av warfarin i 2004.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

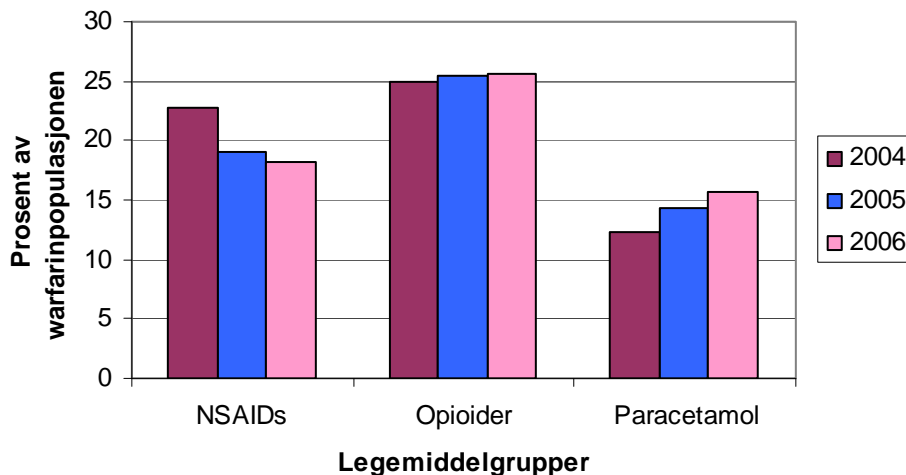
	Behandlingstid i antall måneder for hele warfarinpopulasjonen	Behandlingstid i antall måneder for warfarinbrukerne med første registrering av uthentet warfarin i 2004
Gjennomsnitt	20	25
Median	24	29
10 percentil	2	7
25 percentil	9	23
50 percentil	24	29
75 percentil	31	32
90 percentil	33	34
95 percentil	34	34
99 percentil	35	35

4.2 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler

I denne delen fokuseres det først på antall tilfeller med samtidig bruk og DDD av smertestillende legemidler som brukes av warfarinbrukere. Deretter beskrives ulike indikasjoner for smertestillende behandling.

4.2.1 Forekomst av samtidig bruk av warfarin og analgetika

Figur 4.2 viser at opioider var den gruppen av reseptpliktige smertestillende legemidler som warfarinbrukere hentet ut flest ganger i perioden 2004-2006. Omtrent 20% av warfarinbrukerne hentet ut NSAIDs en eller flere ganger i løpet warfarinbehandlingen, mens 25% av warfarinbrukerne hentet ut opioider. Det var en prosentvis nedgang i andel warfarinbrukere som brukte NSAIDs fra 2004 til 2006, mens det var en økning i bruk av paracetamol i denne populasjonen. Andel warfarinbrukere som brukte opioider var svært lik alle tre årene.



Figur 4.2: Andel warfarinbrukere som også hentet ut de ulike gruppene av smertestillende legemidler i 2004, 2005 og 2006

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt Folkehelseinstitutt

4.2.2 NSAIDs

Det var en svak økning i antall warfarinbrukere som hentet ut NSAIDs fra 2004-2006, men siden warfarinpopulasjonen økte samtidig vises ikke dette i figur 4.2. Det eneste NSAID der antall brukere ikke økte var celecoxib. (Tabell 4.7)

Det legemidlet som økte mest i bruk blant warfarinbrukerne var glukosamin. I 2004 brukte mindre enn 1% av warfarinpopulasjonen glukosamin, i 2006 hadde andelen steget til 3,5 %.

Tabell 4.7: Samtidig bruk av warfarin og de ulike NSAIDs i 2004, 2005 og 2006.*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Legemiddel	År	Antall pasienter ko-medisinert (%)	Antall ordinasjoner			
			Gjennomsnitt	Median	Variasjonsbredde	99 percentil
Diklofenak	2004	3 045 (4,2)	1,7	1	14	8
	2005	4 507 (5,9)	1,8	1	23	8
	2006	5 005 (6,3)	1,8	1	25	8
Piroxicam	2004	1 179 (1,6)	1,5	1	14	6
	2005	1 784 (2,4)	1,6	1	19	6
	2006	1 737 (2,2)	1,6	1	41	6
Ibuprofen	2004	1 772 (2,4)	1,7	1	17	9
	2005	2 050 (2,7)	2,2	1	21	8
	2006	2 108 (2,7)	1,8	1	25	9
Celecoxib	2004	4 794 (6,6)	2,3	2	21	9
	2005	1 606 (2,1)	2,2	1	47	15
	2006	558 (0,7)	2,5	1	25	14
Naproxen	2004	1 248 (1,7)	1,8	1	5	8
	2005	1 542 (2,0)	1,9	1	20	8
	2006	1 433 (1,8)	1,9	1	21	9
Glukosamin	2004	480 (0,7)	1,8	1	6	7
	2005	2 343 (3,1)	2,4	2	21	9
	2006	2 739 (3,5)	2,9	2	27	13

*(Antall warfarinbrukere: 2004:72 755, 2005: 75 919, 2006: 79 044)

4.2.3 Paracetamol

Omtrent 15% av warfarinbrukerne hentet ut et rent paracetamolpreparat minst en gang i 2004, 2005 og 2006, (tabell 4.8). Det var flest ordinasjoner med paracetamol i 2006. Det var stor forskjell på gjennomsnittlig antall uthentinger og antall uthentinger hos pasienten som hentet ut flest ganger i løpet av hvert av årene 2004-2006.

Tabell 4.8: Samtidig bruk av warfarin og paracetamol i 2004, 2005 og 2006.*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Legemiddel	År	Antall pasienter ko-medisinert (%)	Antall ordinasjoner			
			Gjennomsnitt	Median	Variasjonsbredde	99 percentil
Paracetamol***	2004	8 925 (12,3)	2,8	2	32	14
	2005	10 952 (14,4)	3,0	2	51	17
	2006	12 320 (15,6)	3,1	2	51	20

*(Antall warfarinbrukere: 2004:75 255, 2006: 75 919, 2006: 79 044)

*** Rene paracetamolpreparater

4.2.4 Opioider

Tabell 4.9 viser at kodein i kombinasjon med paracetamol (Paralgin forte®, Pinex forte®) var det hyppigst brukte smertestillende legemidlet i denne studien blant warfarinbrukerne. Omtrent 20% av warfarinbrukerne hentet ut et slikt kombinasjonspreparatet minst en gang i 2004, 2005 og 2006. Omtrent 5% av warfarinbrukerne hentet ut tramadol hver av de tre årene.

De fleste som hentet ut kodein (kombinasjonspreparat) og tramadol gjorde det mellom to og fire ganger i løpet av hvert av de tre årene. Variasjonsbredden viser at det er storforbrukere, som hentet ut kodeinpreparatene rundt hundre ganger, og tramadol mellom seksti og åtti ganger året.

Tabell 4.9: Samtidig bruk av warfarin og opioider i 2004, 2005 og 2006.*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

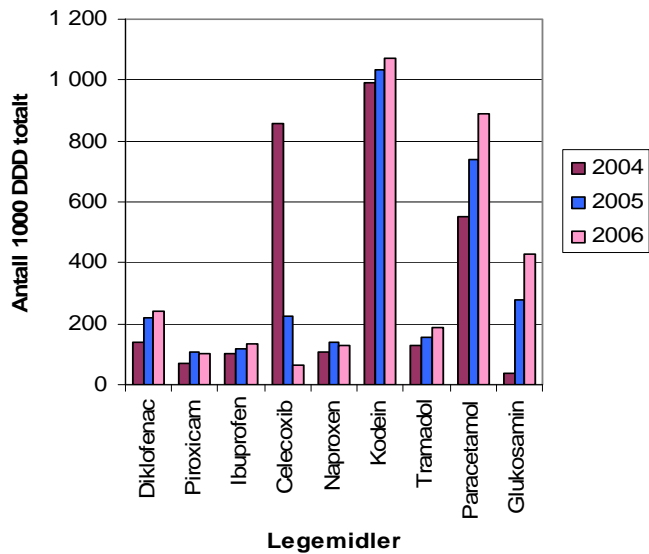
Legemiddel	År	Antall pasienter ko-medisinert (%)	Antall ordinasjoner			
			Gjennomsnitt	Median	Variasjonsbredde	99 percentil
Kodein**	2004	15 278 (21,0)	3,4	2	95	22
	2005	16 068 (21,2)	3,4	2	116	23
	2006	16 460 (20,8)	3,4	2	103	23
Tramadol	2004	3 324 (4,6)	2,6	1	63	15
	2005	3 842 (5,1)	2,7	1	82	16
	2006	4 636 (5,9)	2,8	1	65	19

*(Antall warfarinbrukere: 2004:75 255, 2005: 75 919, 2006: 79 044)

** Kombinasjonspreparat med paracetamol

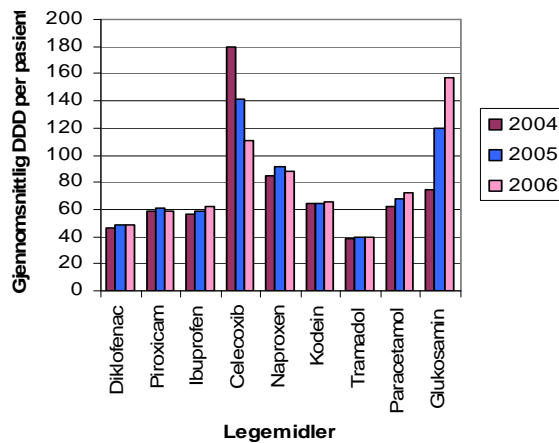
4.2.5 Antall DDD av smertestillende legemidler

Bruk av celecoxib blant warfarinbrukere ble redusert med over 90% i antall DDD fra 2004 til 2006 regnet i antall DDD. Dette illustreres i figur 4.3 og figur 4.4. Antall DDD paracetamol hentet ut av warfarinbrukere økte med 63% fra 2004 til 2006. Også antall DDD glukosamin til warfarinbrukere økte i denne tidsperioden, med 92%. Det var liten forskjell i hvor mange DDD kodein og tramadol warfarinbrukerne hentet ut i årene 2004-2006. (Figur 4.3)



Figur 4.3: Forbruk av smertestillende legemidler blant warfarinbrukere i totalt antall DDD i 2004, 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 4.4: Forbruk av smertestillende legemidler blant warfarinbrukere uttrykt som gjennomsnittlig antall DDD per pasient i 2004, 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.2.6 Indikasjoner for smertestillende behandling

Fem prosent eller mindre av de som hentet ut kombinasjonspreparat av kodein og paracetamol, tramadol eller paracetamol hadde indikasjonen kreftsmerte. Det var liten forskjell i antall pasienter som bruker smertestillende legemidler på grunn av kreft i tidsperioden 2004-2006.

Tabell 4.10: Antall warfarinbrukere og andel av analgetikabrukere som fikk smertestillende legemidler på refusjonsresept ved kreftsykdom i 2004, 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Legemiddel	År	Antall pasienter	Andel analgetikabrukere med indikasjon kreftsmerte
Kodein-paracetamol	2004	482	3,2 %
	2005	409	2,5 %
	2006	385	2,3 %
Tramadol	2004	140	4,2 %
	2005	192	5,0 %
	2006	132	0,8 %
Paracetamol	2004	572	6,4 %
	2005	596	5,4 %
	2006	598	4,9 %

De reumatiske sykdommene warfarinbrukere hyppigst hentet ut analgetika mot var alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose. (Folketrygdens refusjonspunkt 35) Dette gjaldt alle årene og for alle typer NSAIDs. Tabell 4.11 viser andelen av warfarinbrukerne som hentet ut NSAIDs på grunn av reumatiske sykdommer. Andelen holdt seg forholdsvis stabil fra år til år, men en svak nedgang ses for naproksen og piroksikam.

Tabell 4.11: Andel av NSAIDs hentet ut på grunn av reumatiske sykdommer i 2004-2006

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Legemiddel	2004	2005	2006
Ibuprofen	28,5%	30,0%	28,9%
Diklofenak	25,1%	26,65%	23,1%
Celecoxib	77,1%	71,2%	74,0%
Naproksen	62,3%	51,8%	48,8%
Piroksikam	30,5%	29,9%	25,7%

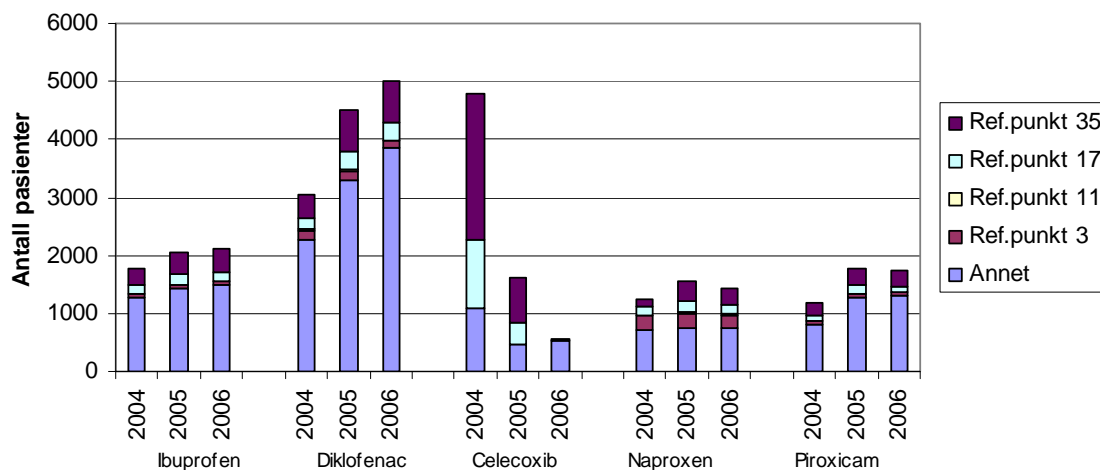
Omtrent 60% av warfarinbrukerne som hentet ut NSAID på grunn av reumatiske sykdommer hadde indikasjonen alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose. (Tabell 4.12) Det eneste NSAID som hadde en litt lavere andel brukere var naproksen. Omtrent 40% av warfarinbrukerne som hentet ut naproksen for reumatisk sykdom hadde indikasjonen alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose.

Tabell 4.12: Andel av NSAIDs hentet ut på grunn av alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose i 2004-2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Legemiddel	2004	2005	2006
Ibuprofen	56,8%	59,2%	50,9%
Diklofenak	54,2%	60,0%	50,9%
Celecoxib	68,4%	67,4%	41,5%
Naproksen	26,0%	43,2%	41,6%
Piroksikam	56,8%	57,3%	58,7%

Figur 4.5 viser at diklofenak var det mest brukte NSAID blant warfarinbrukerne, og antallet brukere økte for hvert år. Antallet warfarinbrukere som fikk ibuprofen, naproksen og piroksikam var forholdsvis likt alle tre årene, både når det gjaldt totalt antall pasienter og fordelingen på de ulike refusjonspunktene.



Figur 4.5: Antall warfarinbrukere som ble behandlet med NSAIDs i 2004, 2005 og 2006, fordelt på Folketrygdens refusjonspunkt. (Refusjonspunkt; 3 = Arthritis urica og andre former for krystallindusert arthritid, 11= Morbus collagenosus, 17= Polyarthritid chronica og morbus Bekhterev, 35= Alvorlig symptomgivende cox- og gonarthrose, Annet = Andre refusjonspunkt eller normalresept)

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

5 Diskusjon

5.1 Metodologiske forhold

5.1.1 Bruk av Reseptregisteret

Da Reseptregisteret ble opprettet i 2004 var det en milepæl for norsk farmakoepidemiologisk forskning, siden Reseptregisteret inneholder informasjon om legemiddelforbruk i Norge på individnivå. Tidligere måtte slik forskning baseres på for eksempel salgsstatistikker fra grossister eller pasient- og spørreundersøkelser.

Reseptregisteret gir et godt utgangspunkt til å kartlegge legemiddelbruk i Norge og pasienter har ingen anledning til å reservere seg mot registrering i reseptregisteret. Data samles inn fra alle landets apotek, slik at data for hele befolkningen er tilgjengelig.

Fordelen med å drive epidemiologisk forskning ved hjelp av Reseptregisteret er at data allerede er innsamlet for hele populasjonen og man kan derfor eliminere ulike former for bias, som ellers kan oppstå ved seleksjon og intervju av pasienter. I Reseptregisteret finnes informasjon om variabler som trengs for å utføre farmakoepidemiologiske studier. Forskere kan få utlevert informasjon om ønskede variabler foret utvalg av legemiddelgrupper. I og med at data blir utlevert slik som i denne studien elimineres behovet for tid til datainnsamling. Ettersom data samles inn automatisk og fortløpende fra norske apotek, er risikoen for feil i innsamling av datamaterialet liten. Tall fra Reseptregisteret kan derfor anses som svært sikre.

En annen fordel med Reseptregisteret er at det tas hensyn til personvern, men likevel kan man følge pasienten over tid ved at pasientidentifiserbare data omgjøres til pseudonymer. Forskingen kan dermed utføres på individnivå. Pseudonymet kan også kobles opp mot andre nasjonale registre (som Pasientregisteret og Dødsårsakregisteret) slik at flere variabler er tilgjengelig for analyse. Forskning på ulike populasjonsnivå kan gjøres ved at det trekkes ut ønskede grupper, for eksempel alle brukere av warfarin innen en bestemt tidsperiode. Pasienten blir oppført i reseptregisteret med pseudonymet, og det er derfor

ikke mulig å identifisere pasienten. Ettersom pasienten ikke kan identifiseres har forskeren ingen taushetsplikt, og det er heller ikke behov for å innhente pasientens samtykke for å bruke data.

Det er likevel noen ulemper med forskning basert på data fra Reseptregisteret. Data til registeret samles inn fra apotek, der forbruket til enkeltpersoner registreres. Dermed ekskluderes den pasientgruppen som ikke henter ut sine medisiner med resept på apoteket. Dette gjelder for eksempel pasienter som ligger på sykehus eller bor på institusjoner. For studier av Eldres legemiddelbruk vil disse pasientene kunne være en betydelig feilkilde, og i slike tilfeller vil nytten av reseptregisteret være begrenset. I tillegg kan det under registrering av resepter i apotek forekomme registreringsfeil, for eksempel i form av at pasienten ikke registreres med fullstendig personnummer. Da vil pasienten få et pseudonym som ikke kan følges videre. Ettersom registreringen startet 1.1.2004 antas det at tall fra 2004 kan være noe usikre. Det krevdes en innkjøringsperiode på apotekene for å etablere rutiner for registrering av pasienter med fullstendig personnummer. Det kunne også mangle fødselsnummer på resepten. Samlet sett kan dette bidra til at tallene fra reseptregisteret for 2004 er litt for lave.

En annen begrensning med Reseptregisteret er at kun uthentinger av reseptpliktige legemidler blir registrert. Det finnes ingen tilsvarende systematisk innhentet informasjon om pasienters bruk av reseptfrie legemidler. I en studie om samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler kan det antas at en del av bruken av smertestillende legemidler ikke kommer med, siden warfarinbrukerne også kan bruke reseptfrie legemidler.

Reseptregisteret inneholder ingen informasjon om viktige variabler som røyk/ikke røyk, alkoholforbruk, fysisk aktivitet og vekt. Dette er variabler som vil kunne fortelle mye om den helsemessige tilstanden til pasienten, men som ikke er tilgjengelige. Det blir heller ikke registrert hvilken spesifikk indikasjon legemidlet er forskrevet for. Refusjonspunkt er angitt, men enkelte refusjonspunkter omfatter mange tilstander. Dette kan bli bedre i fremtiden, i og med at det i mars 2008 ble innført krav om diagnosekode på resepten i stedet for Folketrygdens refusjonspunkt.[70]

Reseptregisteret inneholder informasjon om hvilke legemidler som er hentet ut. Registeret gir ingen informasjon om hva som faktisk blir brukt, og Reseptregisteret kan derfor ikke brukes som utgangspunkt for studier som omhandler effekt av legemidler.

5.1.2 Avgrensninger i studien

I denne studien ble samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler kartlagt. Av tidsmessige årsaker var det nødvendig å begrense studien, og det ble derfor kun sett på et utvalg av de smertestillende legemidlene med markedsføringstillatelse i Norge. Det antas at de utvalgte legemidlene er tilstrekkelig til å illustrere de viktigste momentene rundt samtidig bruk av warfarin og smertestillende midler.

I tillegg var tidsaspektet en årsak til at kun et begrenset antall analyser i Reseptregisteret kunne gjennomføres. Flere analyser ville gitt et mer detaljert bilde både på warfarinpopulasjonen og på hvilke pasienter som brukte warfarin og smertestillende legemidler samtidig. Likevel gir resultatene fra denne studien et grovt overblikk, og trendene vises.

Det ble ikke gjennomført statistiske beregninger som signifikanstester og konfidensintervall på resultatene i studien, som for eksempel på om økningen i warfarinbrukere som også fikk diklofenak økte fra 2004 til 2005. Denne studien omhandlet data for hele warfarinpopulasjonen. Siden materiale var så stort, og hele warfarinpopulasjonen var inkludert ville konfidensintervallet og p-verdien blitt liten. Dette fordi tallene med sikkerhet beskriver hele populasjonen.

5.1.3 Feilkilder

Mulige feilkilder i forbindelse med analyse av slike større datamaterialer inkluderer blant annet taste- og skrivefeil. For å minske risikoen for slike feilkilder ble alle analysene i Reseptregisteret gjennomført minst to ganger. Alle analysene ble gjort manuelt framfor automatisk for å være sikker på at den riktige analysen ble gjennomført.

5.1.4 Ko-medikasjon

I denne studien ble ”concomitant medication” bruk som definisjon på ko-medikasjon. Under denne definisjon ble pasienter som hadde hentet ut analgetika en eller flere ganger mellom første og siste uthentedato av warfarin inkludert. Fordelen med denne definisjonen er at pasientene blir inkludert selv om forskrivningene på analgetika og warfarin var fra forskjellige forskrivere og på forskjellige tidspunkt. Denne definisjonen passer å bruke ved et legemiddel som warfarin, siden det er et legemiddel som tas kontinuerlig. Derfor kan man anta at pasienten har dette legemidlet i kroppen når eventuelt smertestillende behandling legges til. Denne antagelsen kunne ikke blitt gjort ved studier på ko-medikasjon på to legemidler som ikke tas som kontinuerlig behandling, som for eksempel sovemedisin og analgetika. Ved bruk av slike legemidler kunne definisjonen ”co-prescribing” vært mer gunstig, siden det er større sjanse for at legemidlene blir brukt samtidig siden de er skrevet av samme lege på samme dag.

Ulempen med definisjonen ”concomitant medication” er at man ikke får inkludert pasienter som hentet ut analgetika dagen kort tid før første uthentedato av warfarin eller kort tid etter siste uthentedato av warfarin. Disse pasientene ville sannsynligvis brukt begge legemidlene samtidig, uten at de ble inkludert i studien. Det er derfor en liten risiko for at det blir en underestimert av pasienter som blir ko-medisinert, og som dermed er i risikozonen for bivirkninger grunnet samtidig bruk av warfarin og analgetika.

5.2 Warfarinpopulasjonen

I 2004 var Reseptregisteret nettopp innført. Registreringsrutinene på apotekene var kanskje ikke helt optimale fra starten, men synes nå å være bedre. I 2005 og 2006 var andelen registreringer med ufullstendig fødselsnummer betydelig lavere enn i 2004. Betydningen av dette for denne studien er at noen av pasientene som ble inkludert i warfarinpopulasjonen første gang i 2005 kan ha hentet ut warfarin i 2004 også, men at det ikke ble registrert på grunn av ufullstendig fødselsnummer. Dermed kan tallene for 2004 være for lave.

5.2.1 1-års prevalens av warfarinbrukerne

Prevalensen av warfarinbruk økte gjennom studieperioden. En mulig årsak til denne observerte økningen er økt fokus på å behandle pasienter med atrieflimmer med warfarin.[71] En norsk studie fra 2005 viste at det sannsynligvis er et underforbruk av warfarin blant pasienter med atrieflimmer.[72] Denne underbehandlingen kan gi økt risiko for embolier som kan føre til hjerneinfarkt.[73]

I tillegg kan bedre registrering av pasientene i form av registrering med riktig personnummer fra apotekene de første årene etter oppstart ha bidratt til økt prevalens av warfarinbrukerne.

5.2.2 Aldersfordeling

Majoriteten av warfarinbrukerne var over 50 år. Dette var som forventet siden indikasjonene for warfarin gjør seg mest gjeldende hos eldre. Forklaringen på at antall warfarinbrukere per 1000 innbyggere omtrent halveres fra aldersgruppen 80-89 år til gruppen 90+ er mest sannsynlig at andelen pasienter som enten er innlagt på sykehus eller bor på institusjoner øker betraktelig etter fylte 90 år. Pasienter på institusjoner får sine legemidler derfra og vil derfor ikke registreres i reseptregisteret. Ideelt sett ville det vært best om man kunne beregnet prevalens av warfarinbrukere per 1000 innbygger blant pasienter som ikke bor på institusjon. Dette ble ikke gjort i denne studien da det er svært tidkrevende å samle informasjon om antall personer på institusjoner. De reelle tallene på

antall warfarinbrukere i aldergruppene 70+ er derfor sannsynligvis litt høyere enn vist her.

5.2.3 Insidens av warfarinbrukere

Antall nye warfarinbrukere i 2004 kan ikke angis, da 2004 er første år for registrering i Reseptregisteret. For å kunne sammenligne antall nye pasienter i 2005 og 2006 måtte begge årene ha lik utvaskningsperiode (tidsperiode der legemidlet ikke ble hentet ut forut for oppstart av behandlingen). Antall nye pasienter i 2005 regnes som de som hentet warfarin på apotek første gang i 2005. Siden de bare hadde ett års utvaskningsperiode, 2004, måtte også nye pasienter i 2006 ha samme utvaskningsperiode. Det vil si at nye pasienter i 2006 regnes som de pasienter som ikke hadde registrert uthenting av warfarin i 2005. To av pasientene som hentet ut i 2006 hadde også hentet ut warfarin i 2004, men ikke i 2005. På grunn av dette var ikke disse pasientene egentlig nye, men etter ett års utvaskningsperiode ble de likevel definert som nye.

Antall nye pasienter var litt høyere i 2005 enn i 2006. Dette kan forklares med at registreringen i apotek kanskje var blitt bedre i 2005 enn i 2004, da mange pasienter ble registrert med ufullstendig personnummer. Dersom pasienter som i 2004 ble registrert med ufullstendig personnummer ble registrert med fullstendig personnummer i 2005 ville disse pasientene etter definisjonen regnes som nye pasienter i 2005. Siden andelen registrerte pasienter med ufullstendig personnummer ble redusert i 2006 kan dette være en årsak til at det ble registrert litt færre nye warfarinbrukere i 2006.

5.2.4 Antall DDD warfarin uthentet per år

Antallet DDD som totalt ble hentet ut i løpet av de tre årene samsvarer med økningen i antall pasienter som hentet ut warfarin. Dette vises ved at gjennomsnittsverdier, median og percentilverdier er like for alle tre årene.

Det faktum at det er stor variasjon i antall DDD som hentes ut per pasient er som forventet for warfarin. Ved behandling med warfarin er det store individuelle forskjeller i hvilken dosering som skal til for å oppnå ønsket INR. Dette kan skyldes genetisk

variasjon på genet til CYP2C9.[9, 13] Andre faktorer som kan påvirke doseringen er inntak av vitamin K holdig mat.[48]

Korttidsbehandling med warfarin kan forklare hvorfor 25% av brukerne bare hentet ut 133 DDD warfarin i hvert av de tre årene. Dette antallet DDD tilsvarer omtrent tre måneders forbruk, som er vanlig ved første gangs forekomst av dyp venetrombose (DVT).[21] Over $\frac{3}{4}$ av warfarinbrukerne hentet ut warfarin tilsvarende til 1 DDD i døgnet.

5.2.5 Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet, gjennomsnittlig behandlingsvarighet, median og percentiler av behandlingsvarigheten varierte avhengig av hvordan warfarinpopulasjonen ble definert.

Det er mange indikasjoner for warfarinbruk der behandlingsvarigheten er forskjellig.[8] Mange indikasjoner medfører behov for langvarig bruk av warfarin, men korttidsbehandling brukes for eksempel ved akutt venetrombose eller lungeemboli.

Dersom alle warfarinbrukerne ble inkludert i analysen ble knapt halvparten behandlet i alle tre årene, og 30% behandlet i ett år. Dette virker lite logisk med tanke på at warfarin som regel brukes ved langtidsbehandling. Årsaken til at det ut fra resultatene kan se ut som at kun halvparten ble behandlet alle tre årene er sannsynligvis at alle pasientene ble inkludert, også personer som fikk registrert første uthenting av warfarin i 2006. På grunn av det avgrensede tidsrommet kunne pasienter som hentet ut warfarin i 2005 og 2006 maksimalt få henholdsvis to og ett års behandling. Dersom pasientene hentet warfarin første gang i november 2006 ble de kun behandlet i en måned, mens virkeligheten kanskje var at behandlingen fortsatte videre ut i 2007. Derfor er tallene basert på de som fikk registrert første uthenting av warfarin i 2004 mest representative for behandlingsvarigheten. Majoriteten er trolig langtidsbrukere siden de ble behandlet i alle tre årene 2004-2006.

Indikasjonene for warfarin er avgjørende for behandlingstid. Dette kan også forklare litt av forskjellene mellom gjennomsnitt og median antall ganger warfarin er uthentet. Årsaken til at medianen er høyere enn gjennomsnittet kan være at noen behandles over kort tid, for eksempel tre måneder. Dette vil kunne trekke ned gjennomsnittet. Siden majoriteten behandles i lang tid vil ikke medianen påvirkes.

Dersom percentilene fra hele warfarinpopulasjonen og gruppen med første uthenting i 2004 sammenlignes, ser man at behandlingstiden varierer. Halvparten av hele warfarinpopulasjonen ble behandlet i mer enn to år, mens for gruppen med første uthenting i 2004 ble tre fjerdedeler behandlet i mer enn to år. Igjen en illustrasjon på at behandlingstiden varierer avhengig av hvordan populasjonen defineres.

5.3 Samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler

5.3.1 Forekomst av samtidig bruk av warfarin og analgetika

Andelen warfarinbrukere som hentet ut opioider var større enn andelen som hentet ut gruppene NSAIDs og paracetamol. En av årsakene til den observerte forskjellen i andel warfarinbrukere som hentet ut ulike typer smertestillende legemidler, kan være at analgetika har forskjellige indikasjoner som forekommer med varierende hyppighet.[8] Forklaringen på at opioidene er den gruppen smertestillende legemidler som flest warfarinbrukere hentet ut kan være at opioider ikke er tilgjengelig reseptfritt. Både paracetamol og enkelte NSAIDs som ibuprofen og naproksen kan også kjøpes reseptfritt. Reseptregisteret omfatter som nevnt kun reseptbelagte legemidler.

5.3.2 NSAIDs

Med unntak av celecoxib var det en økning i antall ordinasjoner av alle inkluderte NSAIDs i studieperioden hos pasienter på warfarin. Denne trenden er også observert i hele den norske befolkningen.[67] Den kraftige nedgangen i antall ordinasjoner av celecoxib kan forklares med at det 17.2.2005 ble gjennomført endringer i preparatomtalene til de såkalte coxibene, herunder celecoxib, der det ble anbefalt at slike preparater ikke burde forskrives til pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom eller med risiko for å få dette. Denne endringen kom som et følge av at det ble påvist kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av celecoxib.[74] Av den grunn kan også økningen i antall ordinasjoner av andre NSAIDs hos warfarinbrukerne forklares. Det må antas at pasientene fortsatt hadde behov for smertestillende legemidler, og at andre NSAIDs derfor ble forskrevet. Samtidig som antallet og andelen av warfarinbrukerne som hentet ut celecoxib ble redusert i studieperioden, økte antallet uthentinger for den delen av warfarinpopulasjonen som hentet ut mest celecoxib. Dette kan tyde på at enkelte warfarinbrukere fortsatte å hente ut betydelige mengder av celecoxib, men antall brukere gikk ned. Ettersom celecoxib er indisert hos pasienter med artrose eller reumatoid artritt er det nok disse pasientene som er storforbrukerne. Det kan tenkes at enkelte pasienter fortsatt fikk forskrevet celecoxib på grunn av at legen vurderte blødningsrisikoen ved tradisjonelle NSAIDs som for stor. Celecoxib er anbefalt til pasienter med økt

blødningsrisiko på grunn av at legemidlet skal ha lavere risiko for GI-bivirkninger og hemming av plateaktivering.[8, 50, 75]

Glukosamin fikk markedsføringstillatelse først i 2003. Det kan derfor antas at det de første årene vil være en forholdsvis stor økning i antall forskrivninger av glukosamin, etter hvert som leger og pasienter blir kjent med legemidlet. I og med at glukosamin var i en slik ”innkjøringsfase” i tidsperioden denne studien fokuserer på, er det naturlig å anta at det er noe av årsaken til økningen i antall ordinasjoner. Glukosamin har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle NSAIDs, noe som gir mulighet for symptomlindring uten de samme bivirkningene som tradisjonelle NSAIDs gir, samt mindre interaksjonsproblematikk med for eksempel warfarin. Det kan derfor diskuteres om det er rett at glukosamin inkluderes under NSAIDs i denne studien. Glukosamin brukes av pasientgrupper som også bruker NSAIDs, ettersom det er indisert hos pasienter med reumatoid artritt og artrose. Andelen warfarinbrukere som hentet ut glukosamin i studieperioden var litt høyere enn for den norske befolkningen generelt.[67] Dette kan ses i sammenheng med at glukosamin er forholdsvis nytt, og ettersom få bivirkninger er kartlagt velger forskrivere å gi pasienter dette legemidlet fremfor tradisjonelle NSAIDs. Det er mulig at warfarinbrukere som bruker NSAIDs som symptomlindrende legemiddel kan komme til å gå over til glukosamin, dersom det etter hvert blir dokumentert terapeutisk effekt av glukosamin og lavere risiko for interaksjoner med blant annet warfarin enn tradisjonelle NSAIDs.

NSAIDs ble i gjennomsnitt hentet ut mellom to og tre ganger av warfarinbrukere i løpet av studieperioden, men det var stor variasjon i antall uthentinger. For eksempel hentet minst én warfarinbruker ut piroksikam 41 ganger i 2006, mens gjennomsnittet var 2,2 ganger. Samme år hentet en prosent av warfarinpopulasjonen ut piroksikam 6 ganger eller mer. Dette viser at noen få warfarinbrukere er langtidsbrukere av reseptpliktige NSAIDs, mens majoriteten av warfarinbrukerne mottar NSAIDs for kortere perioder.

Nedgangen i andel warfarinbrukere som hentet ut NSAIDs kan skyldes at leger har blitt mer restriktive i å forskrive NSAIDs til warfarinpasienter. Samtidig ses en svak økning i andel warfarinbrukere som hentet ut paracetamol.

5.3.3 Paracetamol

Paracetamol er førstevalg blant smertestillende legemidler til warfarinbrukere fordi risikoen for farmakodynamiske interaksjoner i form av hemmet plateaggregering, er redusert i forhold til NSAIDs. Antall warfarinbrukere som hentet ut paracetamol økte fra 2004 til 2006. En forklaring kan være at forskriverne valgte paracetamol framfor for eksempel NSAIDs. Etersom forskrivningen av celecoxib ble kraftig redusert er det tenkelig at noen av de nye pasientene på paracetamol kan være tidligere celecoxibpasienter. På en annen side er ikke indikasjonene for celecoxib og paracetamol de samme, ettersom celecoxib er indisert ved artrose og paracetamol er indisert ved lette til moderate smerter som for eksempel hodepine. [8]

På samme måte som for NSAIDs er det stor forskjell på hvor mange ganger warfarinbrukerne hentet ut paracetamol fra apotek. Pasienter som hentet ut paracetamol flest ganger hentet ut dette legemidlet over ti ganger mer enn gjennomsnittet. Andelen av pasienter som hentet ut paracetamol hyppigst var mindre enn en prosent.

5.3.4 Opioider

Forbruket av opioider blant warfarinbrukerne holdt seg forholdsvis stabilt i treårsperioden. Derimot varierte den høyeste verdien for antall uthentinger av kodein, og denne høyeste verdien på variasjonsbredden var veldig mye høyere enn 99 percentilen. Dette viser at mindre enn en prosent av warfarinbrukerne som hentet ut kodein (i kombinasjon med paracetamol) gjorde det omtrent hundre ganger i henholdsvis 2004, 2005 og 2006. Langt færre warfarinbrukerne hentet ut tramadol enn kodein (i kombinasjon med paracetamol). I tillegg var gjennomsnittet og medianen i antall ordinasjoner lavere for tramadol. De som hentet ut tramadol flest ganger gjorde det 63, 82 og 65 ganger i 2004, 2005 og 2006.

Det kan være flere grunner til at det er så stor variasjon i antall ganger legemidlene ble hentet ut. Preparater skrives ut på ulike indikasjoner, noen ganger for langvarig bruk, andre ganger kun for korttidsbehandling. For eksempel vil behandling i forbindelse med tannekstraksjoner eller smerter ved små akutte skader kun kreve korttidsbehandling, der pasienten kun trenger å hente ut legemidlet en gang. I andre tilfeller som ved blant annet kreft kan det være behov for langvarig behandling, og pasienten henter da ut legemidlet mange ganger i løpet av et år.

5.3.5 Antall DDD av smertestillende legemidler

Gjennomsnittlig antall DDD smertestillende legemidler hentet ut lå mellom 40 og 90 for alle legemidlene bortsett fra celecoxib og glukosamin som hadde noe høyere antall DDD. Pasienter som behandles med disse to legemidlene behandles i flere døgn enn pasientene som hentet ut de andre smertestillende legemidlene. Dette er logisk ettersom både glukosamin og celecoxib er indisert som smertestillende legemidler ved tilstander som krever langtidsbehandling. Antall DDD for tramadol utgjør ca $\frac{1}{4}$ av antallet for celecoxib i 2004. Dette skyldes antagelig at tramadol også gis som korttidsbehandling.

5.3.6 Indikasjoner for smertestillende behandling

På grunn av at kodein og tramadol kun refunderes ved kreftsmarter, og derfor registreres med refusjonspunkt kun for denne pasientgruppen, var det bare denne indikasjonen som kunne identifiseres. Pasienter som får disse legemidlene for andre indikasjoner får dem på normalresept, og da vil ikke indikasjonene registreres i apotek. Det var omtrent fem prosent eller mindre av analgetikapopulasjonen som hadde indikasjonen kreftsmerte.

NSAIDs refunderes på mange indikasjoner. Den største delen av warfarinbrukere som fikk ibuprofen og diklofenak fikk legemidlet utlevert på normalresept. Dette betyr at de ble behandlet med NSAIDs som korttidsbehandling, og indikasjonen kunne derfor ikke identifiseres. Indikasjoner som ga langtidsbehandling med NSAIDs var reumatiske sykdommer.

5.4 Klinisk relevans av interaksjoner mellom warfarin og smertestillende legemidler

Interaksjoner observeres når farmakokinetikken eller farmakodynamikken til et legemiddel endres på grunn av administrering av et annet legemiddel. Derfor kategoriseres interaksjoner i to hovedtyper, farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner.[49]

Interaksjoner klassifiseres i Norge ved hjelp av bokstavkoder for å angi grader av klinisk signifikans. Dersom en interaksjon er klassifisert med A betyr det at legemidlene ikke bør kombineres. B- og C interaksjoner betyr at legemidlene kan tas sammen forutsatt at det tas forhåndsregler. I tilfeller med B-interaksjoner vil det beste være å bytte legemiddel, mens for C-interaksjoner kan legemidlene kombineres hvis de tas med 2-3 timers mellomrom. Ved D-interaksjoner kan legemidlene kombineres, men man må være oppmerksom på at enkelte pasienter kan få kraftige utslag som kan skyldes interaksjon.[14]

For at interaksjoner, i tillegg til å være teoretisk interessante, også skal være klinisk relevante er det noen forutsetninger som må oppfylles. Blant annet må minst ett av de involverte legemidlene ha et smalt terapeutisk vindu. Kun i slike tilfeller vil små endringer i konsentrasjonen kunne henholdsvis redusere effekten, eller øke den til toksisk nivå. En klinisk relevant interaksjon er en observert hendelse som sannsynligvis skyldes samtidig bruk av to eller flere legemidler. Slike hendelser kan være endring av effekt, observasjon av en mulig bivirkning eller endringer i lab-verdier som gjør at det er nødvendig å ta forhåndsregler, foreta dosejusteringer eller andre nødvendige tiltak.

Det er mangelfull informasjon om hyppighet av og mekanismer for uønskede effekter ved samtidig bruk av warfarin og smertestillende legemidler. I litteraturen finnes studier som er gjort med forholdsvis få pasienter, eller innrapporterte kasuistikker. I tillegg er det få studier som omhandler warfarin. For denne studien betyr det at grunnlaget for å karakterisere interaksjoner som klinisk relevante ikke er ideelt, og en eventuell reel risiko for interaksjoner kanskje vil kunne avvike fra studienes konklusjoner. Likevel vil slike

studier fra litteraturen og kasuistikker gi et bilde på potensielle interaksjoner, og kan være utgangspunkt for fremtidige kliniske studier som kan gi mer kunnskap om slike interaksjoner.

5.4.1 NSAIDs og warfarin

Uselektive NSAIDs kan interagere med warfarin både farmakodynamisk og farmakokinetisk. Ved farmakodynamiske interaksjoner vil uselektive NSAIDs som diklofenak, ibuprofen, naproksen og piroksikam gi forsterket antikoagulerende effekt ved samtidig bruk av warfarin å hemme plateaggregeringen.[53] I tillegg vil hemming av prostaglandinproduksjon i GI gi økt risiko for blødninger. Slike farmakodynamiske interaksjoner er vanskelige å oppdage og monitorere i og med at de verken påvirker plasmakonsentrasjonen av warfarin eller mengden koagulasjonsfaktorer. Det vil derfor ikke kunne ses en økning i INR.

Både NSAIDs og warfarin er i høy grad bundet til albumin, og warfarin kan i teorien fortrennes fra bindingsstedet på proteinet ved samtidig administrering av NSAIDs. Men siden clearance også vil øke ved økt plasmakonsentrasjon er det lite sannsynlig at fortregning av warfarin fra albumin vil kunne gi en klinisk relevant interaksjon.[54]

Farmakodynamiske interaksjoner mellom NSAIDs og warfarin har vært kjent lenge, men flere studier og kasuistikker har også beskrevet farmakokinetiske interaksjoner mellom NSAIDs og warfarin med økt INR som resultat.[51, 53, 55, 75] I perioden 1.1.2004 til 31.12.2006 ble det var rapportert inn elleve alvorlige blødningsbivirkninger til RELIS der pasienten brukte warfarin og henholdsvis diklofenak, ibuprofen og naproksen. Flere tilfeller av økt INR ble rapportert, og i to av tilfellene førte blødningene til at pasienten døde.[2]

Både warfarin og diklofenak, ibuprofen og naproksen metaboliseres av CYP2C9. Dette gir mulighet for konkurranse på bindingsstedet til enzymet, og en mulig forhøyning i plasmakonsentrasjon av warfarin. Farmakokinetiske interaksjoner mellom disse NSAIDs og vitamin K antagonister ble studert i en retrospektiv kohortstudie.[53] Studien

undersøkte samtidig bruk av henholdsvis diklofenak, ibuprofen og naproksen og den warfarinlignende antikoagulanten acenocoumarol. 32 av 66 pasienter som brukte diklofenak samtidig med acenocoumarol fikk en INR-verdi som var høyere enn øverste del av det terapeutiske området. Totalt 12 av 22 pasienter som brukte ibuprofen samtidig med acenocoumarol fikk økt INR til en verdi over den øverst ønskede verdien av behandlingsintervallet. 8 av 24 pasienter som brukte acenocoumarol og naproksen samtidig fikk økning i INR.[53] En nederlandsk observasjonsstudie rapporterte at det var større risiko for blødning ved samtidig bruk av NSAIDs og kumarinderivater i forhold til kumarinderivater alene.[76] I 12,2% av blødningstilfellene hos kumarinbrukerne var NSAIDs brukt. Selv om blødningsrisikoen var økt, var det ikke observert økt INR.[76]

Dersom man antar at interaksjonspotensialet mellom NSAIDs og warfarin og NSAIDs og acenocoumarol er sammenlignbare viser disse studiene økt risiko for blødning, og mulig økning i INR ved samtidig bruk av disse legemidlene. Siden resultatene fra Reseptregisteret viste at ca. 5000 warfarinbrukere hentet ut diklofenak, ca. 2000 hentet ut ibuprofen og ca. 1500 hentet ut naproksen i 2006 er det et betydelig antall pasienter som har økt risiko for blødning og mulig økning i INR.

Acenocoumarol er som warfarin et coumarolderivat, og hemmer aktivering av koagulasjonsfaktorene i koagulasjonskaskaden. Warfarin og acenocoumarol skiller seg fra hverandre ved at de har ulik farmakokinetikk. Acenocoumarol har en mye høyere metabolsk clearance enn warfarin, og dermed kortere halveringstid,[77, 78] men siden de to kumarolderivatene har samme virkningsmekanisme og metaboliseres av de samme isoenzymene kan det ikke utelukkes at de samme interaksjonene også kan forekomme ved bruk av NSAIDs og warfarin.

En studie av piroksikams evne til å endre farmakokinetikken til acenocoumarol viste at samtidig administrering av disse to legemidlene ga økt antikoagulerende effekt av acenocoumarol. Effekten var så stor at dosen av acenocoumarol måtte reduseres.. Mest sannsynlig mekanisme for denne interaksjonen var i følge forfatterne av artikkelen, at piroksikam hemmet metabolismen av acenocoumarol.[79]

Indikasjon på at piroksikam endrer metabolismen av acenocoumarol er også antydnet i andre publiserte tilfeller. I en kasuistikk ble det beskrevet at en 60 år gammel mann fikk redusert protrombintid, som førte til redusert INR, ved seponering av piroksikam etter en tids samtidig bruk av piroksikam og warfarin. Ved flere tilfeller av reeksponering av piroksikam under warfarinbehandlingen ble det observert fluktuasjoner i protrombintiden.[80]

RELIS mottok i perioden 1.1.2004-31.12.2006 sju meldinger om alvorlige bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med piroksikam og warfarin. I ett av tilfellene var det observert en INR på 8,5. Det var flere tilfeller av GI-blødninger, og to av blødningstilfellene førte til at pasienten døde.[2]

Celecoxib er en selektiv COX-2 hemmer. Siden COX-2 hemmerne ikke påvirker hemostasen i kroppen ved å hemme COX-1 har derfor ikke celecoxib det samme potensialet til å interagere farmakodynamisk med warfarin og å gi GI-blødninger som uselektive NSAIDs har.[50, 55] Det er likevel beskrevet tilfeller av blødning og økt INR hos warfarinbrukere i forbindelse med samtidig behandling med celecoxib.[51, 55, 75] En studie viste endringer i INR etter at det ble startet opp behandling med celecoxib hos pasienter stabilisert på warfarin. Størst økning i INR ble observert en uke etter oppstart, og økningen var på 13%. Denne økningen i INR førte til at det var behov for dosejustering av warfarin.[55] Et annet tilfelle var en 73 år gammel dame som fikk økt INR etter seponering av celecoxib, noe som kunne tyde på at celecoxib hemmet metabolismen av warfarin.[51]

I en rapport der sju tilfeller av interaksjoner mellom COX-2 hemmere og warfarin er beskrevet, var celecoxib involvert i fem av tilfellene.[75] Hos alle disse ble det observert en økning i INR da celecoxib ble lagt til warfarinbehandlingen, og påfølgende reduksjon i INR da warfarindosen ble justert eller celecoxib ble seponert. To av warfarinbrukerne ble reeksponert for celecoxib, og samme økning i INR ble observert. Noen av pasientene ble bedt om å justere inntaket av vitamin K holdig mat for å tilpasse INR, fremfor å redusere

warfarindosen.[75] En annen studie viste derimot ingen signifikant økning i INR hos warfarinbrukere, som også fikk behandling med celecoxib.[50]

Mekanismen for en farmakokinetisk interaksjon mellom celecoxib og warfarin kan være konkurranse på bindingsstedet på isoenzymet CYP2C9. Både celecoxib og S-warfarin metaboliseres av dette isoenzymet. Celecoxib er en inhibitor av CYP2C9, og kan derfor gi nedsatt metabolisme av S-warfarin.[75]

Bivirkningsrapporter fra RELIS fra perioden 1.1.2004-31.12.2006 viste at det var rapportert inn fem tilfeller av alvorlige blødninger hos pasienter der celecoxib og warfarin ble brukt samtidig.[2] Flere av tilfellene viste økt INR, og i et av tilfellene var INR på 6,6. Ett av blødningstilfellene førte til at pasienten døde.[2]

På grunn av ulike virkningsmekanisme og struktur antas glukosamin ikke å øke blødningsrisikoen slik som andre NSAIDs gjør. Glukosamin er et forholdsvis nytt legemiddel, der virkningsmekanismen fortsatt er uklar. Eventuelle interaksjonsmekanismer er derfor også uklare.[8]

Det er publisert kasuistikker som indikerer en mulig interaksjon mellom warfarin og glukosamin. En pasient med stabil INR fikk ved samtidig bruk av glukosamin økning i INR. Ved dosereduksjon av warfarin fikk pasienten stabilisert INR igjen.[81] RELIS mottok i perioden 1.1.2004-31.12.2006 en melding om økt INR hos en warfarinbruker som ble behandlet med glukosamin.[2] Ettersom verken virkningsmekanismen eller eventuelle interaksjonsmekanismer er klarlagte kan ikke interaksjon med warfarin utelukkes, og INR bør monitoreres ekstra ved oppstart av glukosamin.

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og har derfor stor risiko for farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner med andre legemidler. NSAIDs kan interagere farmakodynamisk med warfarin ved å hemme plateaggregeringen og gi økt risiko for GI-blødninger.[82, 83] Også farmakokinetiske interaksjoner med NSAIDs og antikoagulantene acenocoumarol og warfarin har vært observert i studier og kasuistikker.[53, 55, 75, 79, 80] Dette indikerer at interaksjoner mellom NSAIDs og

warfarin kan føre til blødninger og sykehusinnleggelse og i verste fall død.[2] Det antas at via spontanrapportering blir mellom 1- og 10% av alle bivirkninger og mellom 40- og 50% av alvorlige bivirkninger innrapportert.[3] Dette betyr at det reelle antallet bivirkninger sannsynligvis er betydelig høyere enn det som fremkommer med dagens rapporteringssystem

NSAIDs kan interagere med warfarin og gi økt risiko for blødninger uten at INR øker, og disse interaksjonene kan være vanskelige å oppdage.[84] Det er derfor viktig å være oppmerksom på muligheten for interaksjon og blødningskomplikasjon når warfarinbrukere får forskrevet NSAIDs. Særlig eldre pasienter er utsatt for blødninger etter kun kort tids NSAIDs behandling under samtidig warfarin behandling. I tillegg kommer ofte GI-blødningene uten smerter, og de oppdages ikke før alvorlige blødninger er et faktum.[85] Pasienter bør få informasjon om tegn på blødning og hvordan de bør forholde seg dersom blødning eller symptomer på blødning som blåmerker, neseblødninger og magesmerter skulle oppstå. Både ibuprofen og naproksen selges reseptfritt. Det er derfor viktig å informere pasienter om blødningsrisiko ved kjøp av disse.

Siden det har vært observert farmakokinetiske interaksjoner mellom NSAIDs og warfarin og disse er lettere å oppdage og kvantifisere enn farmakodynamiske interaksjoner, og det er det veldig viktig at warfarinbrukere som får NSAIDs måler INR regelmessig. INR bør foretas ekstra hyppig ved oppstart av potensielt interagerende legemidler. I en studie ble det observert størst økning i INR én uke etter oppstart av celecoxib.[55] INR bør også måles regelmessig i påfølgende uker for å være sikker på at INR ikke endres ytterligere. INR bør også måles ved seponering eller dosejusteringer av warfarin og/eller NSAIDs.

5.4.2 Paracetamol og warfarin

Paracetamol regnes som et sikrere smertestillende middel til warfarinbrukere enn NSAIDs, ettersom legemidlet ikke har den samme skadelige effekten på GI-slimhinnene og heller ikke hemmer plateaggregeringen..[38, 56, 58]

Det er gjort mange studier på paracetamols effekt på INR. I en studie ble det undersøkt om paracetamol forsterker den antikoagulerende effekten til warfarin. Det ble påvist signifikant økning i INR hos warfarinbrukere som fikk 1 gram paracetamol fire ganger i døgnet. [58] I en annen studie ble warfarinbrukerne delt inn i tre grupper der den ene gruppen fikk placebo, den andre gruppen fikk 2 gram paracetamol per dag og den tredje gruppen fikk 4 gram paracetamol per dag. Det ble observert en signifikant økning i INR på 0,7 i uke to hos warfarinbrukerne som fikk 2 gram paracetamol daglig i forhold til de warfarinbrukerne som fikk placebo. For warfarinbrukere som fikk 4 gram paracetamol ble det målt en statistisk signifikant økning i INR i uke en, to og tre i forhold til warfarinbrukerne som fikk placebo. Økningen i INR var henholdsvis 0,5, 0,6, og 1,0. Hos 83% av warfarinbrukerne var INR innenfor terapiområdet etter at paracetamol var seponert.[38] Dette kan tyde på at paracetamol forsterket den antikoagulerende effekten av warfarin. En case-kontroll studie viste ti ganger økning i risiko for at INR skulle øke til over 6 ved inntak av 325 mg paracetamol fire ganger i døgnet i mer enn en uke.[86] Ved inntak av mindre enn 6 tabletter med 325 mg paracetamol i uka var risikoen for å få INR over 6 tilbake til utgangspunktet. Denne studien knyttet risiko for økning i INR til mengden paracetamol som brukes samtidig med warfarin.

Kasuistikker med pasienter som har brukt paracetamol under warfarinbehandling og kommet til sykehus med blødninger og høy INR er observert.[87, 88] En 81 år gammel dame hadde brukt 4 gram paracetamol per døgn i tre dager, og deretter ved behov i fire dager mot feber. Hun hadde aldri hatt tilfeller av blødning tidligere, men på sykehuset ble det konstatert GI-blødning og en INR på 16,4. Hun hadde ikke hatt endringer i kostholdet og heller ikke brukt andre medisiner, så INR-økningen ble relatert til paracetamolbehandlingen.[87] Et annet tilfelle beskriver en 74 år gammel mann som etter inntak av 1 gram paracetamol fire ganger daglig i tre dager fikk økt INR fra 2,3 til 6,4. Etter seponering av paracetamol ble INR redusert til 2,0.[88]

Selv om mange studier og rapporterte tilfeller har sannsynliggjort en klinisk relevant interaksjon mellom warfarin og paracetamol, er det også studier som ikke viser dette.[89] Blant annet ble det i en dobbel-blindet, randomisert, kontrollert studie ikke vist

signifikant økning i INR hos brukere av phenprocoumon (en kumarin antikoagulant) i kombinasjon med paracetamol.[89]

Mekanismen for interaksjonen mellom paracetamol og warfarin er ikke helt klarlagt. Det antas at en farmakodynamisk interaksjon er årsak til den økte antikoagulerende effekten. Dette ble funnet ut ved å måle aktiviteten til koagulasjonsfaktorene VII og X.[88] Ved økning i INR fra 2,3 til 6,4 ble det observert en reduksjon i aktiviteten til faktor VII fra 29,4% til 15,5%, og reduksjon i faktor X fra 27,0% til 20,2%. Plasmakonsentrasjonen av warfarin var 1,54 mikrogram/ml før behandling med paracetamol og 1,34 mikrogram/ml da INR ble målt til 6,4.[88] Dette tyder på at paracetamol ikke påvirker plasmakonsentrasjonen til warfarin, men heller påvirker dannelsen av koagulasjonsfaktorene. Studien sier ikke noe om det er paracetamol eller dens metabolitter som har denne effekten på koagulasjonsfaktorene. INR er spesielt sensitiv for endringer i faktor VII, og dette er derfor en mulig mekanisme.[12] Mekanismen for paracetamols påvirkning av koagulasjonsfaktorene er også undersøkt av Whyte et al. De konkluderte med at ved paracetamoloverdose var mengden av faktor VII redusert.[57]

Mahé et al. støtter seg også til teorien om at paracetamol interagerer farmakodynamisk med warfarin.[58] I en studie der det ble sett på effekten av paracetamol og paracetamols metabolitter på vitamin K-syklusen, ble det konkludert med at en av metabolittene til paracetamol, NAPQI, var ansvarlig for effektene ved interaksjon mellom paracetamol og acenocoumarol.[56] NAPQI påvirker vitamin K-syklusen gjennom to mekanismer; oksidering av vitamin K-hydroquinon og inaktivering av vitamin K-avhengig γ -karboksylase. Dette var imidlertid en *in vitro*-studie, og effekten *in vivo* er ikke dokumentert.[56] Klinisk effekt av denne interaksjonen ses etter behandling i en uke eller mer, og interaksjonen antas å være mest aktuell hos pasienter med nedsatt mengde glutation, som for eksempel ved hepatitt C infeksjon, underernæring, eller hos pasienter med cirrose.[90] Glutation detoksifiserer NAPQI som dannes ved bruk av normale doser av paracetamol. Dersom ikke pasienten klarer å detoksifisere NAPQI vil metabolitten akkumuleres etter hver dose av paracetamol, og etter hvert vil mengden av NAPQI være så høy at den påvirker vitamin K-syklusen og kan gi økt antikoagulerende effekt. I

forhold til interaksjon med paracetamol og warfarin kan det antas at effekten er omtrent lik ettersom acenocoumarol og warfarin er i samme legemiddelgruppe og har samme virkningsmekanisme.[77, 78]

Interaksjoner med paracetamol er klinisk relevant for warfarinbrukere som bruker paracetamol i høye doser og over lang tid. Likevel kan også pasienter som bruker paracetamol ved behov i korte perioder få alvorlige komplikasjoner ved samtidig bruk av paracetamol og warfarin. Siden flere kasus-rapporter har blitt observert der pasienter har fått økt INR av vanlig bruk av paracetamol er det en fare for klinisk relevant interaksjon, og brukes bør begrenses til laveste dose og kortest mulig behandlingstid.[87, 88]

Paracetamol selges reseptfritt og vanlig dosering ved indikasjoner som hodepine eller feber er 500-1000 mg inntil tre dager per døgn.[8] Dette tilsvarer større mengder enn det som har vist å gi økning i INR, og kan derfor gi økt risiko for potensering av warfarin.

I perioden 1.1.2004-31.12.2006 fikk RELIS ble det rapportert to bivirkninger der pasienten hadde brukt paracetamol og warfarin og det ble observert økt INR og blødning. I ett av tilfellene døde pasienten.[2] I begge tilfellene brukte imidlertid pasienten også diklofenak. Det er derfor vanskelig å si i hvilken grad paracetamol har bidratt til blødningene, da diklofenak også har vist å kunne gi økning i INR.[53]

Det er viktig å monitorere INR hos warfarinbrukere som behandles med paracetamol, både i startfasen og utover i behandlingen. I tillegg bør lavest mulig dose av paracetamol brukes siden det er økt risiko for økt INR ved høyere doser av paracetamol.[38, 58, 86, 87]

Andelen warfarinbrukere som hentet paracetamol var omtrent 15 prosent. Antall ordinasjoner av paracetamol til warfarinbrukere viste at én prosent av warfarinbrukerne hentet ut paracetamol mer enn 20 ganger i 2006. Denne ene prosenten tilsvarte i 2006 omtrent 120 pasienter. Det er uvisst nøyaktig hvor lenge disse pasientene ble behandlet, men siden antall uthentinger er såpass høyt, kan man anta at det dreier seg om langtidsbehandling. Det anbefales at warfarinbrukere behandles med lavest mulig dose

paracetamol over kortest mulig tid.[87, 88] Dermed hadde disse 120 pasientene antagelig økt risiko for blødning.

5.4.3 Tramadol og warfarin

Det er beskrevet flere kasuistikker med økning i INR der tramadol har blitt brukt av warfarinbrukere.[91, 92] En 76 år gammel mann fikk målt INR til 7,3 etter samtidig bruk av warfarin og tramadol. Pasienten seponerte tramadol, og INR normaliserte seg igjen.[91] En annen kasuistikk forteller om en 61 år gammel dame som brukte warfarin og tramadol, og som oppdaget kraftige blåmerker etter endt tramadolbehandling. Hennes INR var på målingstidspunktet 10,6.[92]

Et eksempel på suksessfull behandling med warfarin og tramadol ble illustrert av Dumo.[46] En 65 år gammel warfarinbruker fikk økt INR fra 2,5 til 6,14 etter seks dager behandling med tramadol. Etter at warfarindosen ble redusert ble INR normalisert, og pasienten kunne forsette behandlingen med tramadol.[46]

Til Läkemedelsverket i Sverige ble det i perioden 1995-2001 rapportert inn tolv tilfeller med trolig interaksjon mellom tramadol og orale antikoagulasjonsmidler, hvorav ti av pasientene brukte warfarin. Tegn på høy INR ble observert etter to dager til en måned etter oppstart av behandling med tramadol. (Det var ikke beskrevet hvilke tegn som var observert). Etter seponering av tramadol ble det observert nedgang i INR etter to til elleve dager.[59] På New Zealand mottok senteret for overvåking av bivirkninger (CARM) 116 mistenkte tilfeller av interaksjon mellom tramadol og warfarin frem til august 2006. Artikkelen sier ikke noe om hvor lang tidsperiode bivirkningsrapporteringen foregikk. Tre av tilfellene omhandlet økning i INR verdier hos warfarinbrukere, til verdier på 7,0 til 12,3, under samtidig behandling med tramadol. Småblødninger ble observert etter henholdsvis en, to og sju dager etter oppstart av tramadol.[93] Også i Australia ble det i 2004 publisert 11 rapporter med blødning og økt INR i forbindelse med samtidig bruk av tramadol og warfarin. Økt INR og blødninger ble sett gjennomsnittlig fire dager etter oppstart av tramadol. Fem av tilfellene viste bedring tre til sju dager etter avsluttet tramadolbehandling.[93] RELIS mottok i perioden 1.1.2004 til 31.12.2006 tre meldinger

om bivirkninger knyttet til samtidig bruk av tramadol og warfarin. Ett av tilfellene endte med at pasienten døde.[2]

Selv om flere tilfeller av mulig interaksjon mellom tramadol og warfarin er observert er ikke mekanismen for interaksjonen klarlagt. Ettersom tramadol gir økning i INR er det sannsynligvis en farmakokinetisk interaksjon. En svensk studie prøvde å undersøke betydningen av ulike CYP450 isoformer i en eventuell interaksjon mellom warfarin og tramadol, og de fant ut at pasienter med defekter i CYP2D6 isoenzymet som bidrar til metabolisme av tramadol, hadde økt risiko for interaksjon med warfarin.[42] Ved defekter i CYP2D6 vil metabolismen av tramadol forskyves mot CYP3A4, som også metaboliserer R-warfarin. Dermed kan det bli konkurranse om plass på enzymet og dette kan gi økt plasmakonsentrasjon av R-warfarin og påfølgende økt INR. Alle pasientene i studien fikk økning i INR, og de forhøyede INR-verdiene var mellom 3,4 og høyere enn 8,5. Blødning ble observert hos 6 av 17 pasienter.[42] Interaksjon som skyldes fortregning fra plasmaproteiner er usannsynlig fordi ved en eventuell økning i plasmakonsentrasjon av warfarin vil clearance også øke.[42, 47, 54, 59]

Det er beskrevet tilfeller med økt INR og blødning allerede én dag etter oppstart av tramadolbehandling blant warfarinbrukere.[59, 93] Dette gjør at risikoen for blødning vil være tilstede både for warfarinbrukere som bruker tramadol som kort- eller langtidsbehandling. Det er mulig å behandle pasienter med warfarin og tramadol samtidig. Ved jevnlig måling av INR og dosereduksjon av warfarin ved behov, kan warfarinbrukere bruke tramadol som smertestillende legemiddel.[46]

Omtrent 5000 warfarinbrukere ble behandlet med tramadol hvert av årene i studieperioden. Dersom dette antallet er representativt for senere år, er det en betydelig mengde pasienter som har risiko for økt INR og behov for mer intensiv INR måling for å optimalisere warfarinbehandlingen.

5.4.4 Kodein og warfarin

Det er ikke beskrevet at kodein kan påvirke effekten av warfarin og følgelig er det heller ikke beskrevet noen interaksjonsmekanismer. I Norge markedsføres kodein som smertestillende legemiddel i kombinasjon med paracetamol. Derfor vil pasienter som bruker slike preparater ha en risiko for at interaksjoner mellom paracetamol og warfarin skal oppstå. (Se kapittel 5.4.2.)

5.5 Utsatte pasientgrupper

De fleste warfarinbrukerne i Norge er over 50 år. Når det snakkes om legemiddelinteraksjoner er eldre pasienter en gruppe man ikke kommer utenom. Eldre pasienter har ofte behov for behandling med flere legemidler samtidig, noe som gir økt risiko for legemiddelinteraksjoner. Dersom en eldre pasient i tillegg bruker warfarin øker risikoen for at legemiddelinteraksjoner skal finne sted, ettersom warfarin har stort interaksjonspotensiale på grunn av sitt smale terapeutiske vindu. Flere smertestillende legemidler kan gi klinisk relevante interaksjoner med warfarin. Warfarinbrukere som behandles med smertestillende legemidler kan derfor ha økt risiko for blødninger.

Dersom man ser alle de undersøkte NSAIDs i denne studien under ett kan man på generell basis si at uselektive NSAIDs kan interagere farmakodynamisk med warfarin, noe som gir økt risiko for blødning, mens den selektive substansen i studien, celecoxib, kan interagere farmakokinetisk ved å hemme metabolismen av warfarin.

Farmakodynamiske interaksjoner vil bare kunne oppdages ved at kliniske symptomer oppstår. Warfarinbrukere som har behov langtidsbehandling med NSAIDs økt risiko for blødning, og risikoen øker ved økende behandlingstid. Warfarinbrukere med indikasjoner for langtidsbehandling med NSAIDs, som for eksempel artrosepasienter, er derfor svært utsatt for interaksjoner som kan gi blødninger. Siden omtrent 30 prosent av warfarinbrukerne som hentet ut NSAIDs gjorde det på grunn av revmatiske sykdommer utgjør denne gruppen et betydelig antall pasienter. For eksempel for diklofenak var dette antallet nesten 1300 i 2006.

Siden det er beskrevet mulige farmakokinetiske interaksjoner mellom uselektive NSAIDs og orale antikoagulerende legemidler [53, 79, 94], og RELIS har fått rapportert tilfeller med økt INR[2] må det antas at blødningsrisikoen kan være økt også ved korttidsbehandling med NSAIDs. Både ibuprofen og naproksen selges reseptfritt, og korttidsbehandling med disse to legemidlene vil kunne øke risikoen for blødning hos warfarinbrukere. Denne studien gir ikke tall på salg av reseptfri legemidler, men man kan anta at mange benytter seg av denne muligheten.

Interaksjonsproblematikken for warfarin og paracetamol er undervurdert ved antikoagulerende behandling.[86] Flere studier har vist økt antikoagulerende effekt ved samtidig bruk av paracetamol og warfarin.[38, 58, 86, 87] Ved høy dosering av paracetamol vil økning i INR kunne observeres etter mindre enn én ukes behandling[38, 56, 58, 87], mens ved moderate doseringer (2 gram/døgn) ses økning i INR etter to uker.[38] Warfarinbrukere som behandles med paracetamol i høye doser over en lengre periode, som for eksempel pasienter med langvarige hodesmerter og pasienter med muskel- og leddsmerter, har økt risiko for blødninger.[8] Ved slik behandling bør INR monitoreres nøye allerede den første uken av behandlingen, og ved behov kan dosen av warfarin reduseres. Omtrent 10 000 warfarinbrukere henter ut paracetamol årlig, og vil ha risiko for økt INR og dermed blødningskomplikasjoner.

Siden paracetamol også kan kjøpes reseptfritt bør det opplyses til pasienter om at doseringen på pakken ikke skal overskrides. Pasienter bør opplyse legen om at paracetamol blir brukt, og pasienten bør gjøres oppmerksom på symptomer som kan tyde på økt effekt av warfarin. Behandling med paracetamol og warfarin anses likevel tryggere enn behandling med NSAIDs og warfarin fordi paracetamol ikke har samme skadelige effekten på GI som NSAIDs, og heller ikke hemmer plateaggregeringen.

Warfarinbrukere som får smertestillende behandling med tramadol kan også ha økt risiko for blødninger. Flere tilfeller har vært rapportert der samtidig bruk av tramadol og warfarin har gitt økning i INR, og symptomer på økt INR var observert så tidlig som en dag etter oppstart av tramadol.[93] I forhold til resultatene i denne studien er det snakk

om rundt fire tusen pasienter. En studie konkluderte med at warfarinbrukere med defekt CYP2D6 isoenzym hadde økt risiko for blødning ved samtidig bruk av tramadol. I studien gjaldt det sju av ti pasienter som var testet for denne mutasjonen.[42] Ettersom pasienter ikke rutinemessig genotypes før oppstart på smertestillende behandling bør det tas forhåndsregler ved enhver forskrivning av tramadol til warfarinbrukere.

Warfarinbrukere som starter på behandling med tramadol bør måle INR allerede fra starten av behandlingen og ved behov kan warfarindosen reduseres. Ut fra Reseptregisteret var det ikke mulig å fullstendig oversikt over hvilke warfarinbrukere som fikk tramadol, siden tramadol kun refunderes ved palliativ behandling i livets slutfase.[8]

Risiko for farmakodynamiske interaksjoner er størst ved langtidsbruk, med tanke på skader på GI-slimhinner og blødninger. Farmakokinetiske interaksjoner kan gi en økning i INR allerede etter en dags bruk. Dette kan observeres som endring i INR, og det er da mulig å justere dosen av warfarin ved behov. På grunn av at INR kan øke allerede ved oppstart av smertestillende legemiddel bør legemidler som tramadol og paracetamol brukes i lavest mulig doser, og INR bør måles.

5.6 Hva kan gjøres videre?

Denne studien viser at mange warfarinbrukere får forskrevet smertestillende legemidler, både av typen som har kjente interaksjoner med warfarin, men også andre analgetika der interaksjoner med warfarin ikke er så godt kjent. For å avgjøre om interaksjonene har klinisk relevans vil en epidemiologisk- og litteraturstudie som denne ikke gi et godt nok svar. Men resultatene i denne studien viser at det er potensiale for interaksjon, og for å bestemme omfang og eventuell klinisk relevans av interaksjoner mellom smertestillende legemidler og warfarin bør kontrollerte kliniske studier eller observasjonsstudier der det fokuseres på blødningsforekomst hos risikopasienter gjennomføres.

Det som kan gjøres videre i forhold til epidemiologisk forskning med Reseptregisteret på dette område er blant annet å se på om forskrivninger av warfarin og smertestillende legemidler var gjort av samme forskriver. Man kan anta at forhåndsregler tas og pasienten opplyses om eventuelle legemiddelrelaterte problemer knyttet til forskrivningen, dersom samme lege har forskrevet warfarin og analgetika. Dette kan minske risikoen for blødninger i forhold til om en vilkårlig lege forskriver analgetika til en warfarinbruker. I slike tilfeller kan for eksempel pasienten glemme å opplyse om warfarinbruk, og eventuell blødningsrisiko blir ikke tatt hensyn til.

For å få et overblikk om det er geografiske forskjeller kan populasjonen deles i fylker, slik at alle resultatene kan oppgis på fylkesbasis.

Det kunne også være interessant å se på kjønnsfordeling i eldre aldersgrupper for å kunne beskrive warfarinpopulasjonen, og alders- og kjønnsfordeling blant pasienter som bruker smertestillende midler, samt om enkelte warfarinbrukere bruker flere typer analgetika. Dette vil gjøre det mulig å identifisere eventuelle risikopasienter mer i detalj, og dermed kunne eventuelle tiltak rettes mot riktig målgruppe.

Det kan også være interessant å knytte pasienter og resultater fra reseptregisteret opp mot andre registre, som for eksempel helseundersøkelser, pasientregisteret og

dødsårsakregisteret. På grunn av pseudonymet kan pasienten følges i alle disse registrene og det vil være mulig å knytte sykehusinnleggelser og dødsfall opp mot legemiddelbruk, som for eksempel samtidig bruk av warfarin og analgetika. Slik vil også pasienter med økt risiko for blødninger kunne identifiseres. På grunn av flere tilgjengelige variabler, vil slike epidemiologiske studier bli mer komplette å gi et bedre bilde på virkeligheten enn studier fra kun ett av registrene.

6 Konklusjon

1,6% av den norske befolkningen hentet ut warfarin i 2004, mens andelen var 1,7 i 2006. Omtrent 20% warfarinbrukere hentet ut ulike smertestillende legemidler en eller flere ganger i perioden 1.1.2004-31.12.2006. Ved samtidig bruk av uselektive NSAIDs og warfarin er det særlig langtidsbrukere som for eksempel artrosepasienter som har høy risiko for blødninger. Men også korttidsbruk har vist tilfeller av blødning, og warfarinbrukere bør derfor frarådes å bruke ibuprofen og naproksen som reseptfrie smertestillende legemidler. Warfarinbrukere som har behov for smertestillende behandling kan bruke paracetamol, men i så lave doser som mulig og helst bare over en kort periode. Ved bruk av tramadol bør dosereduksjon av warfarin vurderes. Siden smertestillende legemidler hos warfarinbrukere har gitt økning i INR allerede en dag etter oppstart bør INR monitoreres nøye og dosen av warfarin eventuelt justeres. Warfarinbrukere som får smertestillende behandling bør informeres om tegn på overkoagulering, og hvordan de skal forholde seg dersom dette skulle oppstå.

7 Referanser

1. *Statens Legemiddelverk, Bivirkningsrapport 2007*. 2008 Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/upload/90888/Bivirkningrapport%202007-endig070320101.pdf>.
2. *Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen, søk 10.04.2008*.
3. Harg, P., H. Lislevand, I. Buajordet, and S. Madsen, *Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2003. **3**(123): p. 331-332.
4. Nordsveen, M., A. Eek, H. Blix, K. Viktil, T. Moger, and Å. Reikvam, *Co-prescribing of warfarin and NSAIDs/ aspirin-frequencies and problems*. Norsk epidemiologi, 2007. **17**(supplement 1): p. 35.
5. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier p. 315-322.ISBN: 0443-071454.
6. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, *Figure 20.2 The coagulation cascade:sites of action of anticoagulant drugs*, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 316.ISBN: 0443 071454.
7. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 323-324.ISBN: 0443 071454.
8. *Statens legemiddelverk. Preparatomtaler. SPC*. Tilgjengelig fra: www.legemiddelverket.no.
9. Reikvam, Å. and P.M. Sandset, eds. *Warfarinbehandling i praksis*. 2005, Den norske legeförening: Oslo.
10. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, *Figure 20.3 Vitamin K and warfarin*, in *Pharmacology*. 2003. p. 318.ISBN: 0443 071454.
11. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, *Figure 20.5 Mechanism of vitamin K and of warfarin*, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier.ISBN: 0443 071454.
12. Goodman Gilman, A., in *Goodman & Gilman`s The pharmacological basis og therapeutics*, J. Hardman, et al., Editors, McGraw-Hill. p. 1346-1351.ISBN: 0-07-026266-7.
13. Higashi, M., D. Veenstra, L. Midori Kondo, and A.K. Wittowsky, *Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy*. JAMA, 2002. **287**(13): p. 1690-1698.
14. *Felleskatalogen 2008*, H.M. Tørisen, Editor. 2008, Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.ISBN: 978-82-450-0714-5.
15. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 231-247.ISBN: 0443 071454.
16. Herfindal, E.T. and D.R. Gourley, *Textbook of therapeutics*. 2000, Lippincott Williams & Wilkins. p. 651-653.ISBN: 0-7817-2414-7.
17. Botting, R., *Mechanism of Action og Acetaminophen: Is there a Cyclooxygenase 3?* Clinical Infectious Diseases, 2000. **31**: p. 202-210.
18. Graham, G. and K. Scott, *Mechanism of action of paracetamol*. American Journal of Therapeutics, 2005. **12**: p. 46-55.
19. Chandrasekharan, N.V., H. Dai, K.L.T. Roos, N. Evanson, J. Tomsik, T.S. Elton, and D.L. Simmons, *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by*

- acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, Structure, and expression.* PNAS, 2002. **99**(21): p. 13926-13931.
20. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 247-248. ISBN: 0443 071454.
 21. Vilberg, A., ed. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007*. 2007, Fagbokforlaget AS. 1743. 978-82-90732-09-2.
 22. *WHO Collaborating centre for drug statistics methodology*. Tilgjengelig fra: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
 23. Roland, P., J. Bjordal, A. Klovning, and L. Slørdal, *Glukosamin - den store sukkerpillebløffen*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2007. **127**: p. 2121-2122.
 24. Hartmann, A., K. Midtvedt, and B. Witzak, *Nyreskader og nyresvikt utløst av legemidler*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2004. **124**: p. 2765-2766.
 25. Silverstein, F., G. Faich, J. Goldstein, L. Simon, T. Pincus, and A.e.a. Whelton, *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial*. . JAMA, 2000. **284**: p. 1247 -1255.
 26. Bombardier, C., L. Laine, A. Reicin, D. Shapiro, R. Burgos-Vargas, and B.e.a. Davis, *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. New England journal of medicine, 2000. **343**: p. 1520 -1528.
 27. Harg, P. and S. Madsen, *COX-2-hemmere og kardiovaskulær risiko*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2001. **121**: p. 3190.
 28. Reikvam, Å., S. Hexeberg, T. Kvien, L. Slørdal, L. Aabakken, L. Engebretsen, B. Flatø, N. Idsø, V. Johnsen, S. Kalstad, S. Madsen, K. Mikkelsen, I. Os, and J. Ræder, *Klinisk bruk av COX-hemmere - en konsensus*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2006. **5**: p. 591-595.
 29. RELIS. *RELIS database 2007; spm.nr. 2532, RELIS Øst*. 2007 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
 30. *Informasjon om cytokrom P450 (CYP)-metabolisme av legemidler*. 2006 Tilgjengelig fra: www.cyp450.no.
 31. Tang, W., *The metabolism of diclofenac - Enzymology and toxicology perspectives*. Current Drug Metabolism, 2003. **4**(4): p. 319-329.
 32. Klose, T., G. Ibeanu, B. Ghanayem, L. Pedersen, L. Li, S. Hall, and J. Goldstein, *Identification of residues 286 and 289 as critical for conferring substrate specificity of human CYP2C9 for diclofenac and ibuprofen*. Archives of biochemistry and biophysics, 1998. **357**(2): p. 240-248.
 33. Miners, J., S. Coulter, R. Tukey, M. Veronese, and D. Birkett, *Cytochromes P450, 1A2 and 2C9 are responsible for the human hepatic O-demethylation of R- and S-naproxen*. Biochemical pharmacology, 1996. **51**: p. 1003-1008.
 34. Burkhard, H., O. Cheremina, and K. Bruke, *Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man*. FASEB Journal, 2008. **22**: p. 383-390.
 35. Schildknecht, S., A. Daiber, S. Ghisla, R. Cohen, and M. Bachsmid, *Acetaminophen inhibits prostanoid syntheses by scavenging the PGHS-activator peroxynitrite*. FASEB Journal, 2008. **22**: p. 215-224.

36. RELIS database; spm. nr. 2855, RELIS vest. 2004 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
37. RELIS. RELIS database 2007; spm.nr. 2247, RELIS Midt-Norge. 2007 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
38. Parra, D., N. Beckey, and G. Stevens, *The effect of acetaminophen on the International normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy*. Pharmacotherapy, 2007. **27**(5): p. 675-683.
39. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 572.ISBN: 0443 071454.
40. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 562-567.ISBN: 0443 071454.
41. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 574-575.ISBN: 0443 071454.
42. Hedenmalm, K., J.D. Lindh, J. Säve, and A. Rane, *Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P450 2D6 gene*. European journal of clinical pharmacology, 2004. **60**: p. 369-372.
43. RELIS. RELIS database 2006; spm.nr. 2016, RELIS Midt-Norge. 2006 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
44. Rogers, J., A. Nafziger, and J. Bertino, *Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs*. American journal of medicine, 2002. **113**(9): p. 746-750.
45. Desmeules, J., M. Gascon, P. Dayer, and M. M, *Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia*. European journal of clinical pharmacology, 1991. **41**: p. 23-26.
46. Dumo, P. and L. Kielbasa, *Successful anticoagulation and continuation of tramadol therapy in the setting of a tramadol-warfarin interaction*. Pharmacotherapy, 2006. **26**(11): p. 1654-1657.
47. Grond, S. and A. Sablotzki, *Clinical pharmacology of tramadol*. Clinical Pharmacokinetics, 2004. **43**(13): p. 879-923.
48. Greenblatt, D. and L. von Moltke, *Interaction of warfarin with drugs, natural substances and foods*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2005. **45**: p. 127-132.
49. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter, and P.K. Moore, in *Pharmacology*. 2003, Churchill Livingstone Elsevier. p. 718-722.ISBN: 0443 071454.
50. Dentali, F., J.D. Douketis, K. Woods, L. Thabane, G. Foster, A. Holbrook, and M. Crowther, *Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial*. The Annals of Pharmacology, 2006. **40**: p. 1241-1247.
51. Mersfelder, T. and L.R. Stewart, *Warfarin and celecoxib interaction*. The Annals of Pharmacology, 2000. **34**: p. 325-327.
52. Battistella, M., M. Mandami, D. Juurlink, L. Rabeneck, and A. Laupacis, *Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors*. Archives of internal medicine, 2005. **165**: p. 189-192.

53. van Dijk, K.N., A.W. Plat, A.A.C. van Dijk, and e. a, *Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP 2C9 genotype*. *Thrombosis av haemostasis*, 2004. **91**: p. 95-101.
54. Rowland, M. and T. Tozer, in *Clinical pharmacokinetics, concepts and applications*. 1995, Lippincott Williams & Wilkins. p. 267-283. ISBN: 0-6830-7404-0.
55. Schaeffer, M., B. Plowman, A. Morreale, and M. Egan, *Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin*. *American journal of health-system pharmacy*, 2003. **60**: p. 1319-1323.
56. Thjissen, H., B. Soute, L. Vervoort, and J. Claessens, *Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle*. *Thrombosis av haemostasis*, 2004. **92**: p. 797-802.
57. Whyte, I., N. Buckley, D. Reith, I. Goodhew, M. Seldon, and A. Dawson, *Acetaminophen causes an increased international normalized ratio by reducing functional factor VII*. *Therapeutic drug monitoring*, 2000. **22**(6): p. 742-748.
58. Mahè, I., N. Bertrand, L. Drouet, G. Simoneau, and e. a, *Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin*. *British Journal of Pharmacology*, 2004. **59**(3): p. 371-374.
59. *Misstänkt interaktion mellan tramadol och warfarin motiverar försiktighet*. 2002 Tilgjengelig fra: www.lakemedelsverket.se.
60. Egberts, A., J. ter Borgh, and C. Brodie-Meijer, *Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997. **12**: p. 181-182
61. Lantz, M., E. Buchalter, and V. Giambanco, *Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine*. *International journal of geriatric psychiatry*, 1998. **13**: p. 343-345.
62. Tobi, H., A. Faber, and P. van den Berg, *Studying co-medication patterns: the impact of definitions*. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2007. **16**: p. 405-411.
63. Hallas, J. and H. Sørensen, *Farmakoepidemiologi*. *Ugeskrift for læger*, 2005. **167**(20): p. 2186-2190.
64. Klaukka, T., *The Finnish database on drug utilisation*. *Norsk epidemiologi*, 2001. **11**(1): p. 19-22.
65. Wettermark, B., N. Hammar, M. Fored, A. Leimanis, P. Olausson, U. Bergman, I. Persson, A. Sundström, B. Westerholm, and M. Rosèn, *The new Swedish Prescribed Drug register-Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months*. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2007. **16**: p. 726-735.
66. Strøm, H., *Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk*. *Norsk epidemiologi*, 2004. **14**(1): p. 53-55.
67. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret*. 2007 Tilgjengelig fra: www.reseptregisteret.no.
68. *Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven)*. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.no/cgi->

- wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdata/all/nl-20010518-024.html&emne=helseregisterlov*&.
69. Folkehelseinstituttet. Tilgjengelig fra: www.fhi.no.
 70. Ny blåreseptordning. Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_67764.aspx.
 71. Aakervik, A. and L. Nilsen, *Bekymringsfull behandling ved atrieflimmer*. Dagens medisin, 2005. **14**.
 72. Indredavik, B., G. Rohweder, and S. Lydersen, *Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation*. Journal of internal medicine, 2005. **258**: p. 133-144.
 73. Gjesdal, K., *Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2002. **122**: p. 191-192.
 74. Scott, D., M.D. Solomon, J.V. John, M.D. McMurray, M. Pfeffer, J. Wittes, R. Fowler, P. Finn, W. Anderson, A. Zuber, E. Hawk, and M. Bertagnolli, *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. New England journal of medicine, 2005 **10**.
 75. Stading, J., M. Skrabal, and M. Faulkner, *Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors*. American journal of health-system pharmacy, 2001. **58**: p. 2076-2080.
 76. Knijff-Dutmer, E., G. Schut, and A. van de Laar, *Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding*. Annals of pharmacotherapy, 2003. **37**: p. 12-16.
 77. Freedman, M., *Oral anticoagulants: Pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects*. Journal of clinical pharmacology, 1992. **32**: p. 196-209.
 78. Godbillon, J., J. Richard, A. Gerardin, T. Meinertz, W. Kasper, and E. Jänchen, *Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man*. British Journal of Clinical Pharmacology, 1982. **12**: p. 621-629.
 79. Bonnabry, P., J. Desmeules, S. Rudaz, T. Leemann, J. Veuthey, and P. Dayer, *Stereoselective interaction between piroxicam and acenocoumarol*. British Journal of Clinical Pharmacology, 1996. **41**: p. 525-530.
 80. Rhodes, R., P. Rhodes, C. Klein, and C. Sintek, *A warfarin-piroxicam drug interaction*. Drug Intell Clin Pharm, 1985. **19**(7-8): p. 556-558.
 81. Rozenfeld, V., J. Crain, and A. Callahan, *Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin*. American journal of health-system pharmacy, 2004. **61**(3): p. 306-307.
 82. *RELIS Database 2006; spm.nr. 3743, RELIS Vest*. 2006 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
 83. *RELIS Database 2001; spm.nr. 1610, RELIS Vest*. 2001 Tilgjengelig fra: www.relis.no.
 84. Brouwers, J. and P. De Smet, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Clinical Pharmacokinetics, 1994. **27**: p. 462-485.
 85. Clinch, D., A. Banerjee, and G. Ostick, *Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer*. Age and ageing, 1984. **13**: p. 120-123.
 86. Hylek, E., H. Heiman, S. Skates, M. Sheehan, and D. Singer, *Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation*. JAMA, 1998. **279**(9): p. 657-662.

87. Dharmarajan, L. and W. Sajjad, *Potentially lethal acetaminophen-warfarin in an older adult: An under-recognized phenomenon*. JAMDA, 2007: p. 545-547.
88. Gebauer, M., K. Nyfort-Hansen, P. Henschke, and A. Gallus, *Warfarin and acetaminophen interaction*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(1): p. 109-112.
89. Gadisseur, A., F. Van Der Meer, and F. Rosendaal, *Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes:a randomize couple-blind clinical trial*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2003. **1**(4): p. 714-717.
90. Toes, M., A. Jones, and L. Prescott, *Drug interactions with paracetamol*. American Journal of Therapeutics, 2005. **12**: p. 56-66.
91. Scher, M., N. Huntington, and J. Vittillo, *Potential interaction between tramadol and warfarin*. The Annals of Pharmacology, 1997. **31**: p. 646-647.
92. Sabbe, J. and M. Sims, *Tramadol-warfarin interaction*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(4): p. 871-873.
93. Savage, R., *Evidence for tramadol-warfarin interaction*. Medsafe, 2006. **27**(2): p. 23-24.
94. Mallet, L. and J. Cooper, *Prolongation of prothrombin time with the use of piroxicam and warfarin*. Can J Hosp Phar, 1991. **44**: p. 93-94.

8 Appendiks

Appendiks A:

Tabeller I-III viser prevalens av warfarinbrukere fordelt på aldersgrupper på ti år i henholdsvis 2004, 2005 og 2006. Tallene i tabell I-III hører til figur 4.1

Tabell I: Prevalens av warfarinbrukere i 2004 fordelt på aldersgrupper

Aldersgrupper	Antall warfarinbrukere	n pr 1000	Andel av befolkningen (%)
0-9	36	0,0	0,0
10-19	134	0,2	0,0
20-29	508	0,9	0,1
30-39	1346	1,9	0,2
40-49	2617	4,0	0,4
50-59	7091	11,8	1,2
60-69	13918	35,0	3,5
70-79	24696	82,9	8,3
80-89	20685	107,9	10,8
90 +	1724	51,0	5,1

Tabell II: Prevalens av warfarinbrukere i 2005 fordelt på aldersgrupper

Aldersgrupper	Antall warfarinbrukere	n pr 1000	Andel av befolkningen (%)
0-9	47	0,0	0,0
10-19	158	0,3	0,0
20-29	516	0,9	0,1
30-39	1325	1,9	0,2
40-49	2694	4,1	0,4
50-59	7018	11,6	1,2
60-69	14803	35,0	3,5
70-79	25085	85,4	8,5
80-89	22326	115,6	11,6
90 +	1947	55,8	5,6

Tabell III: Prevalens av warfarinbrukere i 2006 fordelt på aldersgrupper

Aldersgrupper	Antall warfarinbrukere	n pr 1000	Andel av befolkningen (%)
0-9	43	0,0	0,0
10-19	167	0,3	0,0
20-29	534	0,9	0,1
30-39	1364	2,0	0,2
40-49	2836	4,3	0,4
50-59	6864	11,3	1,1
60-69	15730	35,0	3,5
70-79	25357	87,0	8,7
80-89	23852	122,7	12,3
90 +	2297	63,0	6,3

Tabell IV: Samtidig bruk av warfarin og ulike grupper smertestillende legemidler i 2004, 2005 og 2006. Tallene fra tabell IV hører til figur 4.2

Legemiddel	år	# pasienter ko-medisinert	% av warfarin-populasjonen
NSAIDs	2004	16 488	22,7
	2005	14 494	19,1
	2006	14 372	18,2
Opioider	2004	18 158	25,0
	2005	19 350	25,5
	2006	20 230	25,6
Paracetamol	2004	8 925	12,3
	2005	11 024	14,5
	2006	12 377	15,7

Tabell V: Antall DDD og gjennomsnittlig antall DDD av smertestillende legemidler som ble hentet ut fra apotek av warfarinbrukere i 2004, 2005 og 2006. Tallene i tabell V hører til figurene 4.3 og 4.4.

Legemiddel	År	Antall DDD	Gjennomsnittlig DDD*
Diklofenak	2004	139 614	45,9
	2005	217 005	48,1
	2006	242 663	48,5
Piroksicam	2004	69 396	58,9
	2005	108 342	60,7
	2006	102 402	59,0
Ibuprofen	2004	100 066	56,5
	2005	119 705	58,4
	2006	131 950	62,6
Celecoxib	2004	858 541	179,1
	2005	225 935	140,7
	2006	61 963	111,0
Naproxen	2004	105 315	84,4
	2005	141 868	92,0
	2006	126 853	88,5
Kodein	2004	990 776	64,9
	2005	1 035 609	64,5
	2006	1 070 827	65,1
Tramadol	2004	128 398	38,6
	2005	152 973	39,8
	2006	185 299	40,0
Paracetamol	2004	550 418	61,7
	2005	739 661	67,5
	2006	887 689	72,1
Glukosamin	2004	35 573	74,1
	2005	280 350	119,7
	2006	430 276	157,1

* Antall DDD per pasient

Tabell VI: Tabellen viser indikasjon for smertestillende behandling ved hjelp av folketrygdens refusjonspunkt. Tallene fra tabell VI hører til figur 4.5.

Legemiddel	År	Refusjonspunkt	Antall pasienter
Ibuprofen	2004	17	149
		35	287
	2005	17	180
		35	363
2006	17	164	
	35	389	
Diklofenak	2004	3	157
		17	178
		35	415
	2005	3	136
		17	319
		35	721
	2006	3	123
		17	315
		35	702
Celecoxib	2004	17	1167
		35	2527
	2005	17	373
		35	771
	2006	17	24
35		17	
Naproksen	2004	3	245
		17	137
		35	137
	2005	3	267
		17	182
		35	345
	2006	3	242
		17	160
		35	291
Piroksikam	2004	3	57
		17	93
		35	204
	2005	3	68
		17	145
		35	296
	2006	3	64
		17	113
		35	262

Appendiks B

Innrapporterte bivirkninger

Tabellen viser tall over innrapporterte alvorlige bivirkninger til RELIS fra warfarinbrukere som også brukte NSAIDs. Tallene er fra perioden 1.1.2004 til 31.12.2006.

Tabell VII: Innrapporterte bivirkninger til RELIS i perioden 1.1.2004-31.12.2006 der pasienten hadde brukt smertestillende legemidler og warfarin samtidig.

Legemiddel	Antall	Beskrivelse av bivirkninger
Tramadol	3	<ul style="list-style-type: none">• 1 tilfelle av cerebral blødning som førte til død• Neseblødning
Kodein*	0	<ul style="list-style-type: none">•
Paracetamol	2	<ul style="list-style-type: none">• Spinal epidural blødning som ga tap av følelse/lammelse som følge av blødning.(pasienten brukte diklofenac i tillegg)• Økt INR, cerebral blødning som førte til død pasienten brukte diklofenac i tillegg)
Ibuprofen	2	<ul style="list-style-type: none">• Neseblødning oppkast av blod, hemorragisk anemi som ga sykehusopphold• Mageblødning (pasienten brukte naproksen i tillegg)
Diklofenak	5	<ul style="list-style-type: none">• Økt INR (4,2), GI-blødning• Spinal epidural blødning som ga tap av følelse/lammelse som følge av blødning.(pasienten brukte paracetamol i tillegg)• Økt INR, cerebral blødning som førte til død pasienten brukte paracetamol i tillegg)• Anemi, død• Økt INR (5,3), GI-blødninger
Piroksikam	7	<ul style="list-style-type: none">• Økt INR (8,5). Mørk avføring• GI-blødning. Død• Blødning. Død• 4 tilfeller av GI-blødninger
Celecoxib	5	<ul style="list-style-type: none">• Hjerneinfarkt• Hjerneblødning. Død• Økt INR (6,6). GI-blødning• Blødning• Økt INR
Naproksen	4	<ul style="list-style-type: none">• 4 tilfeller av GI-blødning. (I ett av tilfellene brukte pasienten ibuprofen i tillegg)
Glukosamin	1	<ul style="list-style-type: none">• Økt INR

* Kombinasjonspreparat med paracetamol