

Masteroppgave i klinisk farmasi for graden *Master i farmasi*

Bruk av Marevan® i klinisk praksis
En spørreundersøkelse blant pasienter i Tromsø

Marte Hottran Nilsen

2005/2006



Avdeling for farmakologi

Institutt for farmasi

Det medisinske fakultet

Universitetet i Tromsø

Forord

Denne masteroppgaven ble utført på Institutt for Farmasi, Avdeling for Farmakologi ved Universitetet i Tromsø høsten 2005 og våren 2006.

Først og fremst vil jeg takke veileder 1. amanuensis Trude Giverhaug for gode råd og tilbakemeldinger underveis. Takk til stipendiat og prosjektmedarbeider Rikke Lind som har planlagt og satt i gang dette prosjektet.

Jeg vil også takke apotekene i Tromsø som har rekruttert alle pasientene til spørreundersøkelsen: Svaneapoteket ved cand. pharm. Åse Kielland, Langnes apotek ved cand. pharm. Anita Ek, Apotek 1 Renen og Tromsdalen apotek ved cand. pharm. og apoteker Berit Mortensen, Vitusapotek Nerstranda ved cand. pharm. og apoteker Vegard Eriksen og Sykehusapoteket i Tromsø ved cand. pharm. Inger Kronen. Og ikke minst: takk til alle pasientene som velvillig har bidratt med sitt.

Sist, men ikke minst vil jeg takke min familie og mine venner for deres støtte under hele studiet.

Tromsø, mai 2006

Marte Hottran Nilsen

Forkortelser

DDD	Definerte Døgdoser
EQC	Electronic Control
GI	GastroIntestinal
GP	General Practitioner (fastlege)
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
LHL	Landsforeningen for Hjerte- og Lungesyke
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (non-steroidale anti-inflammatoriske legemidler)
NSD	Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste AS (Datatilsynets personvernombud for forskning)
OTC	Over-The-Counter (reseptfrie legemidler)
PAF	PlateAktiveringsFaktoren
PT	Protrombin Tid
REK Nord	Regional Komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge
SLV	Statens Legemiddelverk
SPC	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIA	Transitoriske Ischemiske Atakker
VKORC	Vitamin K-epoksidreduktase multiproteinkompleks
VKORC1	Vitamin K-epoksidreduktasekompleks-1
WHO	World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon)

Sammendrag

Bakgrunn

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin er indisert ved ulike hjerte-/karsykdommer. Warfarin har smalt terapeutisk vindu, og doseringen er basert på jevnlig INR-målinger. Mangelfull terapistyring kan gi opphav til komplikasjoner, og årlig meldes det om 70 – 80 warfarinrelaterte alvorlige blødninger her i landet. Omtrent halvparten av disse er fatale. Pasienter som behandles med warfarin må være i stand til å ta nødvendige forholdsregler og følge monitoreringsplanen. Målet med spørreundersøkelsen var å kartlegge pasienters erfaringer med og kjennskap til egen warfarinbehandling, og hva de har fått av informasjon.

Materiale og metode

Pasienter over 18 år med resept på warfarin (Marevan®) innlevert på apotek i Tromsø i perioden 10.08 – 31.12.2005 ble invitert til å delta. Spørreskjema ble delt ut på apoteket. Etter avgitt samtykke ble pasientene kontaktet pr telefon for å få mer informasjon om prosjektet, og for oppklaring av eventuelle uklarheter i forbindelse med utfylling av spørreskjemaet. Spørreskjema ble fylt ut av pasienten hjemme og returnert pr post. Undersøkelsen er godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD). Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge (REK Nord), hadde ingen innvendinger mot undersøkelsen.

Resultater

Det ble delt ut 227 spørreskjema, hvorav 171 (75 %) ble besvart. I alt 166 pasienter ble inkludert i undersøkelsen, hvorav 115 (69 %) menn. Det var 26 % av pasientene som ikke kjente til de viktigste tegnene på overdosering. Av pasientene var det 38 % og 32 % som henholdsvis ikke informerte apoteket om at de bruker Marevan når de kjøpte reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, og legen om kjøpet. Skriftlig informasjon var ønsket av 45 %.

Konklusjon

Denne spørreundersøkelsen viser at mange pasienter ønsker mer informasjon om Marevan, og mange ønsker seg skriftlig informasjon. Informasjon til Marevanpasientene bør særlig legge vekt på tegn på overdosering og samtidig bruk av andre legemidler, og pasientene må i større grad bevisstgjøres på betydningen av å informere apotek og lege om henholdsvis warfarinbruk og bruk av reseptfrie legemidler og naturmidler.

Summary

Introduction

Anticoagulation treatment with warfarin is indicated for several cardiovascular events. Warfarin has a very narrow therapeutic window, and the treatment requires regular INR-measurements. Poor control of therapy can give rise to complications of bleeding, and every year there are 70 - 80 serious bleedings related to the use of warfarin in Norway. About half of these are fatal. The aim of the questionnaire was to survey patient's experiences with and their knowledge of their own treatment by warfarin, and how much information they have received.

Material and methods

Patients older than 18 years who handed in a prescription on warfarin (Marevan®) in pharmacies in Tromsø from 10.08 to 31.12.2005 were invited to participate. The questionnaire was handed out at the pharmacy. With their approval, the patients were contacted by telephone to receive more information about the project, and to resolve problems, if any, about the questionnaire. The questionnaire was filled out by the patient at home and returned by mail. Norwegian Social Science Data Services and the Regional Committee for Medical Research Ethics, Northern-Norway, approved the study.

Results

Of the 227 questionnaires handed out, 171 (75 %) of them were answered. Totally, 166 patients were included in the study, of which there were 115 (69 %) men. Twenty-six percent did not know the most important signs of overdosing, and 38 % and 32 %, respectively, did not inform the pharmacy that they use Marevan when they bought non-prescription drugs or herbal medicines/health food products, and their doctor about the purchase. Additional written information was wanted by 45 %.

Conclusion

The patients want more information concerning Marevan, and preferably written information. One should particularly emphasize signs of bleeding risk and interactions with other drugs, as well as the importance of informing the pharmacy and the general practitioner (GP) when buying and/or using over-the-counter (OTC) or herbal medicines.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Forkortelser	3
Sammendrag.....	4
Summary	5
Innholdsfortegnelse	6
1 Introduksjon	8
1.1 Warfarins opprinnelse	8
1.2 Warfarins kjemiske egenskaper	9
1.3 Warfarins virkningsmekanisme	9
1.4 Indikasjoner for bruk av warfarin	12
1.5 Warfarins farmakokinetikk.....	13
1.6 Dosering av warfarin.....	14
1.7 Interaksjoner	15
1.8 Bivirkninger ved bruk av warfarin og overdosering.....	18
1.9 Forholdsregler ved bruk av warfarin ved graviditet og amming	19
1.10 Monitorering av oral antikoagulerende behandling	19
1.11 Compliance og adherence.....	21
1.12 Pasientopplæring.....	22
1.13 Informasjonsmateriell.....	23
1.14 Melagatran/ximelagatran – et alternativ til warfarin?	24
1.15 Mål og formål	25
2 Metode	26
2.1 Studiedesign.....	26
2.2 Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge, og Personvernombudet for forskning ved norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste AS	26
2.3 Pasienter	26
2.4 Praktisk gjennomføring	27
2.5 Behandling av pasientidentifiserbare opplysninger	28
2.6 Registrering av data og statistisk testing	29
2.7 Analyse og presentasjon av resultater	29

3 Resultater	30
3.1 Svarprosent	30
3.2 Demografiske data	31
3.3 Indikasjon og INR-verdi.....	32
3.4 Pasientenes kjennskap til tegn på overdosering.....	33
3.5 Informasjon fra helsepersonell til pasient	34
3.6 Informasjon fra pasient til helsepersonell	38
3.7 Informasjon om videre dosering av warfarin etter en INR-kontroll.....	39
3.8 Tilfredshet med informasjon om Marevan.....	40
3.9 Dosering og doseringseske	41
3.10 Avtale om neste INR-kontroll	42
3.11 Kommentarer fra pasientene.....	42
3.12 Registrering og tolking av svarene	42
4 Diskusjon	44
4.1 Pasientmaterialet.....	44
4.2 Demografiske data	44
4.3 Indikasjon og INR-verdi.....	45
4.4 Pasientenes kjennskap til tegn på overdosering.....	46
4.5 Informasjon fra helsepersonell til pasient	47
4.6 Informasjon fra pasient til helsepersonell	51
4.7 Informasjon om videre dosering av warfarin etter en INR-kontroll.....	54
4.8 Tilfredshet med informasjon om Marevan.....	56
4.9 Dosering og doseringseske	58
4.10 Avtale om neste INR-kontroll	60
4.11 Kommentarer fra pasientene.....	60
4.12 Registrering og tolking av svarene	61
4.13 Svakheter ved studien.....	61
4.14 Hva kan farmasøytene gjøre?	65
4.15 Egenmåling av INR: noe for fremtiden?	66
5 Konklusjon.....	69
6 Referanser	70
Vedlegg.....	77

1 Introduksjon

I Norge brukes warfarin (Marevan®) av ca. 50 000 pasienter for å forebygge trombose. I 2004 ble det solgt 10,0 definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere/døgn av warfarin (7,5 mg) [1] og er det medikamentet hvor det meldes flest alvorlige og fatale bivirkninger i Norge [2]. Statens legemiddelverk (SLV) mottok 103 meldinger om bivirkninger knyttet til warfarin i 2004, hvorav 44 av dem var dødelige [3]. Siden 2003 har det vært en økning i antall bivirkningsrapporter på warfarin, men en nedgang i antall dødsfall [4].

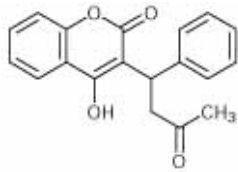
SLV gjorde en analyse av kliniske data med utgangspunkt i bivirkningsmeldinger i Norge fra perioden 1990-2000 [2]. Resultatet viste at blødninger er forbundet med høye International Normalized Ratio (INR) verdier (et mål på koagulasjonstiden) og at hyppigheten av blødninger er størst i oppstarten av behandlingen [2, 5, 6]. Enkle tiltak for å redusere antallet blødningstilfeller er bedre kontroll, forsiktigere dosering i oppstarten og INR-verdier i nedre del av anbefalt intervall [2]. En studie om behandling av venøs tromboembolisme fra Trondheim viste et forbedringspotensiale i informasjonen pasientene får om warfarin [7].

Warfarin er den eneste vitamin K-antagonisten på markedet i Norge i dag. Andre antitrombotiske midler som er markedsført i Norge er hemmere av blodplateaggregasjon (for eksempel heparin og acetylsalisylsyre), direkte trombinhemmere (for eksempel bivalirudin) og flere enzymer (for eksempel streptokinase) [8].

1.1 Warfarins opprinnelse

Warfarin har vært i klinisk bruk i ca. 60 år. Effekten av stoffet ble oppdaget ved at man rundt ca. 1900 plantet søt kløver på jordene i Dakota og i Canada. Planten vokste godt i dårlig jord, og kunne erstatte mais i foret. Schofield rapporterte i 1924 en tidligere ikke nevnt hemoragisk sykdom i kveg, som viste seg å stamme fra inntaket av søt kløver. I 1939 identifiserte Campbell og Link den hemoragiske agenten som bishydroksycoumarin (dicoumarol), etter at Roderic hadde funnet at årsaken var en toksisk reduksjon av plasma protrombin. En mer potent syntetisk forbindelse ble introdusert i 1948 som en ekstremt effektiv rottegift. Forbindelsen ble kalt warfarin etter navnet til patentholderen; *Wisconsin Alumni Research Foundation*, samt endingen i *kumarin* [9].

1.2 Warfarins kjemiske egenskaper

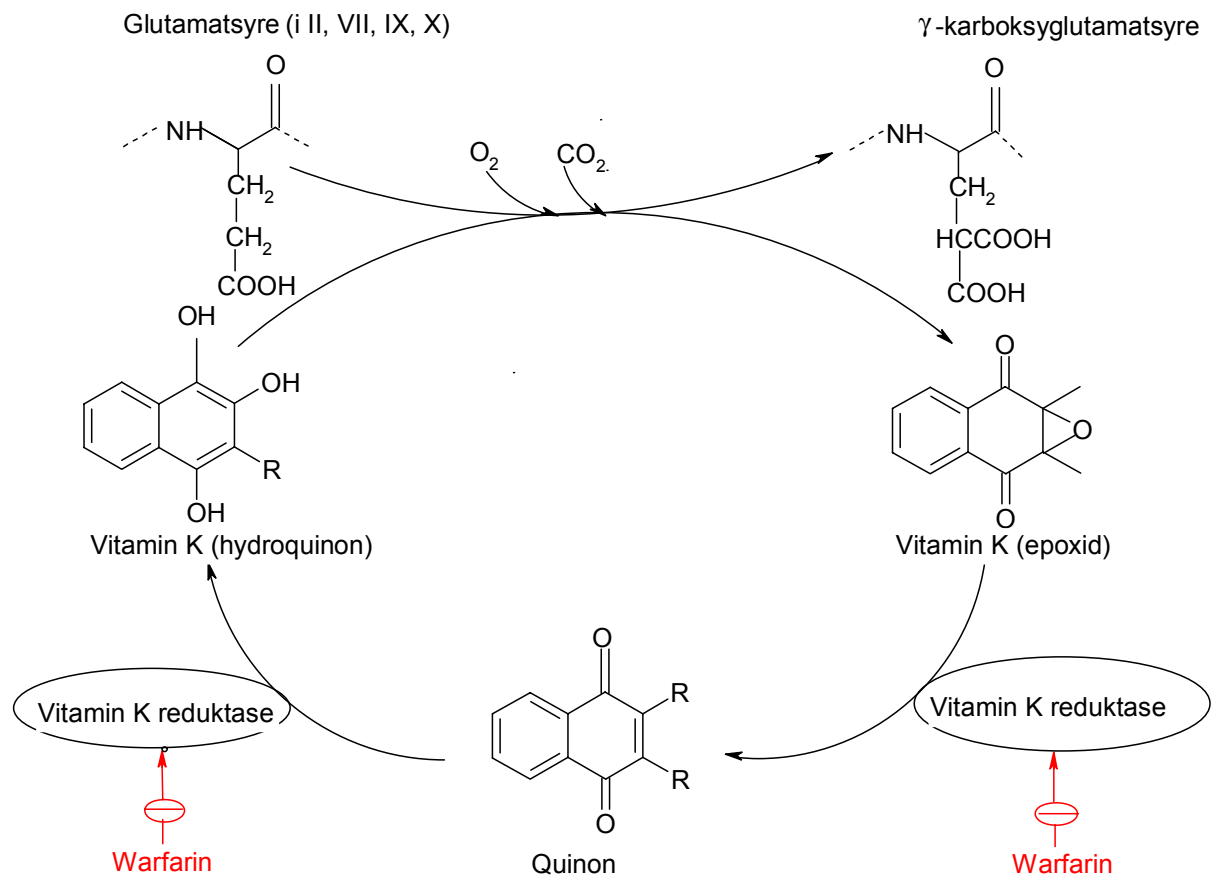


Figur 1: Strukturformel for warfarin [10].

Det asymmetriske karbonet til warfarin (C9) gir to enantiomere former, R-warfarin og S-warfarin, som er forskjellig metabolisert [11]. Warfarin administreres som et racemat, og S-warfarin er omtrent tre ganger så potent som R-warfarin [12, 13]. Warfarin er et hvitt, luktfritt amorft eller krystallinsk pulver som blir farget i lys. Saltet er løselig i forholdet 1:1 i vann [14].

1.3 Warfarins virkningsmekanisme

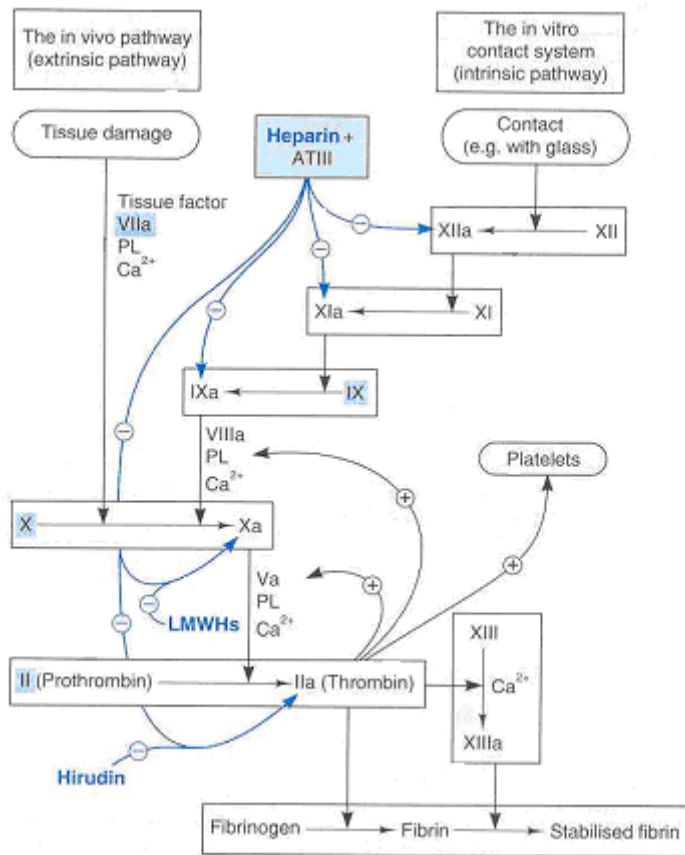
Warfarin virker ved å interferere med syntesen av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer [15]. Disse koagulasjonsfaktorene (II, VII, IX og X) og de antikoagulerende proteinene C og S, syntetiseres hovedsakelig i leveren og er biologisk inaktive inntil ni til tretten av aminosyre-terminal-glutamatsyre-enhetene er karboksylert. γ -karboksyglutamat (Gla) enheten omdanner Ca^{2+} -bindingsegenskapene på proteinene C og S [9]. Disse egenskapene er nødvendige for å holde protrombin på fosfolipidoverflaten mens den aktiveres til trombin [15]. Reaksjonen krever karbondioksid, molekylært oksygen, redusert vitamin K, og en forløperform av målproteinene som inneholder et gjenkjennelsessete for propeptid [9]. Under karboksyleringen av forløperprotein omdannes vitamin K til vitamin K epoxid. Vitamin K epoxid blir så tilbakedannet til vitamin K. Warfarin forhindrer denne reaksjonen og favoriserer dermed en syntese av inaktive koagulasjonsfaktorer [15].



Figur 2: Mekanismen til vitamin K og warfarin [16].

1.3.1 Koagulasjonskaskaden

Blodkoagulasjon skjer ved blant annet omdannelsen av løselig fibrinogen til uløselige tråder av fibrin. Koagulasjonsfaktorene er til stede i blodet som inaktive forløpere ("zymogener") til proteolytiske enzymer og kofaktorer. Faktorene aktiveres ved proteolyse, og de aktive faktorene XIIa, XIa, IXa, Xa og trombin (IIa) er alle serinproteaser. Aktivering av faktorene skjer etter kaskadeprinsippet der en liten mengde katalyserer dannelsen av større mengder av neste faktor osv, altså en forsterkningsmekanisme. Det er to hovedveier for fibrindannelse, en kalt intrinsic (fordi alle komponentene er til stede i blodet), og den andre extrinsic (fordi noen komponenter kommer utenfra blodet) [16].



Figur 3: Koagulasjonskaskaden: angrepspunkter for antikoagulerende legemidler. Warfarin virker ved å interferere med syntesen til de koagulasjonsfaktorene som er merket med blått (faktor II, VII, IX og X). Figur hentet fra Rang, H., Dale, M., and Ritter, J., *Pharmacology*, 4th ed. 1999, side 312 [16]

Denne akselererende enzymkaskaden kontrolleres av inhibitorer, for å unngå at alt blodet koaguleres innen minutter av starten på hemostasen. En av de viktigste inhibitorene er en α_2 -globulin, antitrombin III, som nøytraliserer alle serinproteaser i kaskaden. Warfarin interferer med post-translasjonell γ -karboksylering av faktorene II, VII, IX og X [16].

1.4 Indikasjoner for bruk av warfarin

Warfarin brukes ved tilstander med økt risiko for trombedannelse. Godkjent indikasjonsområde i Norge er: ”akutt venetrombose, lungeemboli, postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse), som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling, elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter, residiverende venøs trombose og lungeemboli, klaffe- og karproteser, koronarsykdom, transitoriske iskemiske atakker (TIA), perifere arterielle tromboser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og kronisk atrieflimmer” [17].

1.4.1 Atrieflimmer

Hjertets normale rytme er tilpasset hjertets pumpefunksjon. Atriene kontraheres og fyller ventriklene med blod. Etter en forsinkelse på ca. 0,2 sekunder kontraheres ventriklene og blodet pumpes til lungene (høyre ventrikkel) og ut i kroppens systemkretsløp (venstre ventrikkel) [18]. Ved atrieflimmer ses en irregulær, rask kontraksjon av atriet. Disse kontraksjonene gjør det vanskelig for venstre atrium å fylle blod til venstre ventrikkel [19]. Hvis atrieflimmer ikke blir behandlet kan det resultere i trombedannelse. Behandling med warfarin reduserer faren for emboli betydelig [20]. Forekomsten av atrieflimmer er ca. 0,4 % i totalbefolkningen, men øker til ca. 8 % hos personer over 80 år. Uten behandling får 2 % av ellers hjertefriske personer med atrieflimmer embolier per år, og den vanligste følgen av dette er hjerneslag [20].

1.4.2 Trombose og emboli

Venøs tromboembolisme kan ramme gravide, p-pillebrukere, ved operasjon eller postoperativt, ved blodsykdommer, ved hjerteinfarkt og ved stillesitting for å nevne noen eksempler. Det er en alvorlig sykdom som ofte kan føre til død. En dyp venetrombose er en trombe sammensatt av cellulært materiale og fibrin, som kan dannes i alle vener i kroppen. Tromber i de store legg-venene utgjør en større risiko for pulmonær embolisme enn tromber i de mindre venene i leggen. En pulmonær embolisme er en del av en trombe som opprinnelig sitter perifert i den systemiske sirkulasjonen, og som setter seg fast i den pulmonære arterien, noe som hindrer blodstrømmen til lungene [21]. Venøs tromboembolisme har en insidens på ca. 1,6 pr 1000 personår [22].

1.5 Warfarins farmakokinetikk

1.5.1 Absorpsjon, distribusjon og halveringstider

Biotilgjengeligheten til løsninger av racemisk natriumwarfarin er nesten komplett når legemidlet administreres oralt. Mat kan senke absorpsjonshastigheten. Warfarin er vanligvis detekterbart i plasma innen 1 time etter oral administrasjon, og C_{max} ses oftest etter 2 til 8 timer. Legemidlet er 99 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin. Warfarin distribueres raskt i et volum som er lik albumins, altså ca. 0,14 liter/kg [9].

Halveringstiden til warfarin er ca. 37 timer [23]. Orale antikoagulantia har ingen effekt på aktiviteten til fullt karboksylerte koagulasjonsfaktorer i sirkulasjon. Dermed vil clearance av hver faktor, og ikke av warfarin selv, være avgjørende for hvor lang tid det tar å nå en ny ”steady state” etter terapistart eller dosejustering. Halveringstidene (i timer) er ca.: faktor VII; 6, faktor IX; 24, faktor X; 36, faktor II; 50, protein C; 8 og protein S; 30. På grunn av de lange halveringstidene til noen av koagulasjonsfaktorene, særlig faktor II, oppnås ikke full antitrombotisk effekt av warfarin før etter flere dager, selv om protrombintiden (PT = mål på koagulasjonstiden) kan bli forlenget raskt etter administrasjon, på grunn av raskere reduksjon av faktorer med en kortere halveringstid (særlig faktor VII) [9].

1.5.2 Biotransformasjon og eliminasjon

Omdannelsen av S-warfarin til inaktive 6-hydroksy- og 7-hydroksymetabolitter skjer via cytokrom P450 CYP2C9, mens R-warfarin hovedsakelig oksideres via CYP1A2 og CYP3A4 [24]. To kjente alleler av CYP2C9 (CYP2C9*2 og CYP2C9*3) er forskjellige fra det dominerende CYP2C9*1 ved en enkel aminosyresubstitusjon i hvert tilfelle, henholdsvis at cystein erstatter arginin ved aminosyre 144 og at leucin erstatter isoleucin ved residue 359 [25]. CYP2C9*3 varianten viser 5 % av CYP2C9*1s aktivitet, mens CYP2C9*2 viser ca. 12 % aktivitet [11]. Ca. 20 % av den kaukasiske befolkningen er bærere av ett enkelt CYP2C9 allele (CYP2C9*2 eller CYP2C9*3), og ca. 1 % er bærere av to muterte alleler. Bærerne av disse defekte allelene metaboliserer S-warfarin langsommere enn de som mangler en allele-variant av CYP2C9. I slike tilfeller kan standard warfarindosering gi opphav til overdreven antikoagulering og økt blødningsrisiko [26, 27].

Metabolittene utskilles i urinen og avføringen [9].

1.6 Dosering av warfarin

Det finnes ulike doseringsanbefalinger for warfarin. Disse anbefalingene finner man i Norsk Legemiddelhåndbok, Felleskatalogen/Summary of product characteristics (SPC), og i terapiheftet ”*Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon*” fra 2005 av Reikvam og Sandset [17, 28, 29].

I følge de nyeste norske anbefalingene til Reikvam og Sandset, gis 7,5 mg første og andre dag. Dose 3. og 4. dag baseres på INR-verdiene målt dag 3 [28]. Til eldre og svakere pasienter doseres det vanligvis noe lavere [17]. Den videre dosering fastsettes på grunnlag av koagulasjonsaktiviteten (INR) [17, 28]. Vanlig vedlikeholdsdose er 1-4 tabletter pr. dag, men det er store individuelle variasjoner. Hele dagsdosen tas på en gang, og til samme tid hver dag [17, 30]. Doseringesker (”dosett”) anbefales [17, 28, 30].

1.6.1 Faktorer av betydning for vedlikeholdsdosering av warfarin

Noen pasienter trenger mer enn 20 mg daglig av warfarin for å oppnå en terapeutisk INR-verdi. Dette behovet skyldes som oftest et overdrevet inntak av vitamin K fra matvarer, men det er også kjent at mutasjoner i vitamin K-epoksidreduktase multiproteinkompleks (VKORC) kan påvirke behovet for warfarin [9]. Warfarin inhiberer VKORC [31, 32]. Dette komplekset gjenvinner vitamin K 2,3-epoksid til vitamin K hydroquinon, som er en essensiell kofaktor for posttranslasjonell γ -karboksylering av flere blodkoagulerende faktorer [16, 33, 34]. Punktmutasjoner i vitamin K-epoksidreduktasekompleks-1 (VKORC1) kan føre til warfarinresistens [35]. En studie (D’Andrea *et al*) fant til sammen seks mutasjoner hos 147 pasienter, der bare to av mutasjonene påvirket behovet for warfarin [36]. VKORC1 genen er lokalisert på den korte armen til kromosom 16 [37].

Alder vil også påvirke effekten av warfarin. Studier har vist at daglig dose av warfarin bør reduseres med ca. 0,5 til 0,7 mg pr. tiår for pasienter mellom 20 og 90 år [5, 27, 38].

1.7 Interaksjoner

Warfarin interagerer med mange legemidler og andre produkter, som for eksempel matvarer [9, 17]. Interaksjonspotensialet til warfarin er stort, og både farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner kan endre antikoagulasjonseffekten i betydelig grad.

1.7.1 Interaksjon med legemidler

Farmakodynamiske interaksjoner gir større, synergistisk eller antagonistisk effekt av legemidler som virker på samme reseptorer eller fysiologiske system [39]. Legemidler kan påvirke warfarin farmakodynamisk ved å antagonisere warfarin på virkningsstedet (for eksempel vitamin K). I tillegg kan legemidler endre syntesen (for eksempel kan orale prevensjonsmidler øke syntesen) eller katabolismen (for eksempel tyroksin som øker katabolismen) av koagulasjonsfaktorer [15, 39, 40]. Den antikoagulerende effekten av warfarin kan forsterkes av andre legemidler som selv hemmer koagulasjonen ved andre mekanismer (for eksempel acetylsalisylsyre og non-steroidale anti-inflammatoriske legemidler, NSAIDs), slik som hemming av platefunksjonen [41]. Antibiotika kan forårsake forlenget protrombintid på grunn av eliminasjon av bakteriefloraen i tarmen som syntetiserer vitamin K [9].

Farmakokinetiske interaksjoner påvirker absorpsjonen, distribusjonen, metabolisme og ekskresjon av legemidler [39]. Legemidler kan påvirke plasmakonsentrasjonen av warfarin ved å redusere dens absorpsjon fra tarmen [42]. Ett eksempel her er binding av warfarin til kolestyramin i GI traktus [9]. Resultatet er en reduksjon i antikoagulasjonsresponsen [41]. Mange legemidler endrer warfarins metabolske clearance enten ved induksjon eller inhibisjon av hepatiske enzymer, særlig CYP2C9 [9, 42]. Legemidler som induserer uttrykket av 2C9 øker clearance til warfarin, reduserer plasmanivåer av warfarin, og reduserer antitrombotisk respons uansett dose [41]. Eksempler på slike legemidler er karbamazepin, barbiturater og rifampin [9, 42]. Legemidler som inhiberer warfarin clearance vil øke plasmanivåene og øke antitrombotisk respons [41]. Eksempler her er cimetidin, fluoksetin og klopidogrel [9].

Det er vanlig å anbefale paracetamol til pasienter som behandles med warfarin og som trenger smertestillende eller febernedsettende midler. Siden noen studier og kasuistikker har vist økt antikoagulering med kombinasjonen warfarin og paracetamol, og andre ikke har vist en slik effekt, har dette ført til en diskusjon om det er en interaksjon eller ikke mellom disse to

legemidlene [43]. Det er uklart hvilken mekanisme som gir denne eventuelle interaksjonen. En av teoriene mener det kan skyldes at paracetamol hemmer metabolismen av warfarin via CYP450-systemet, og dermed øker konsentrasjonen av warfarin i blodet [44]. En annen teori er at det kan skyldes at paracetamol eller en av metabolittene til paracetamol reduserer mengden av koagulasjonsfaktorene VII og IX ved å hemme γ -karboksyleringen [45]. Micromedex oppgir som en tommelfingerregel at maksimalt 2 gram paracetamol daglig i noen få dager bør brukes av pasienter som samtidig får warfarin. Pasienter som behøver større doser eller lengre behandlingstid bør monitoreres oftere da dette kan gi økning i INR [46].

1.7.2 Interaksjon med natur(lege)midler

Bruken av natur(lege)midler er økende, og det er kjent at noen slike midler kan påvirke effekten av warfarin. For eksempler, se tabell 1.

Tabell 1: Eksempler på naturmidler med en potensiell eller rapportert konsekvens ved interaksjon med warfarin

	Interaksjonsmekanisme	Potensiell/rapportert konsekvens med warfarin
E-vitamin [47]	Inhiberer oksidasjon av redusert vitamin K som er nødvendig for karboksylering av koagulasjonsfaktorer	Kan gi økt risiko for blødning
Fiskeolje [48]	Påvirker plateaggregasjon og/eller vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer	Økt risiko for blødning
Ginseng [48]	Ikke kjent	Redusert antikoagulerende effekt
Ginkgo biloba [48]	Ginkgolid antagoniserer plateaktiveringsfaktoren (PAF)	Økt risiko for blødning
Johannesurt [48]	Induksjon av CYP enzym (CYP 1A2, 2C9 og 3A4)	Redusert antikoagulerende effekt
Natto K2 [49]	Nattokinase er et fibrinolytisk enzym og <i>Bacillus natto</i> produserer vitamin K i tarmen	Uforutsigbar effekt
Q10 (ubikinon) [50]	Vitamin K-analog	Nedsatt antikoagulerende effekt

I en studie fra England undersøkte de hyppigheten av bruk av naturmidler, naturlegemidler og reseptfrie legemidler blant warfarinpasienter ved at farmasøyter lagde handlingsplaner til hver pasient (N = 631). Seksten prosent av pasientene tok produkter som kan interagere med warfarin. Konklusjonen var at ved å gjennomgå pasientenes bruk av medisiner og naturmidler kan interaksjoner med warfarin fanges opp og unngås før oppstart av warfarin [48].

1.7.3 Interaksjon med matvarer

Effekten av warfarin kan bli påvirket av matvarer med høyt innhold av vitamin K slik som grønne bladgrønnsaker og matoljer [51]. I følge nordiske anbefalinger bør man ha et inntak av vitamin K på 1 µg/kg kroppsvekt/dag [52], mens amerikanske anbefalinger angir 90 µg/dag for kvinner og 120 µg/dag for menn [53].

Tabell 2: Innhold av vitamin K₁ (µg/100 g) i matvarer [51]. (De oppførte verdier angir laveste og høyeste måleresultat.)

Matvare	Vitamin K ₁ (µg/100 g)
Kruskål	250-817
Persille	360-790
Spinat	270-560
Brokkoli	110-290
Rosenkål	161-290
Soyaolje	145-260

En studie (Karlson *et al*) viste at en enkel dose med 250 µg av vitamin K₁, 250 g spinat, 250 g brokkoli eller 41 g alkohol (vin) ikke påvirket trombotesten (en test som ble brukt før INR-testen ble innført) signifikant. Økte man lengden på ”behandlingen” til en uke, var verdiene over terapeutisk nivå etter noen få dager [54]. En annen studie (Lubetsky *et al*) fant at virkningen til warfarin ble redusert ved et inntak av vitamin K på mer enn 250 µg/dag. Ut i fra disse resultatene er det rimelig å anbefale at pasienter som bruker warfarin ikke bør endre inntaket av vitamin K med mer enn 250-500 µg/dag for å opprettholde en stabil behandling [55].

1.7.4 Andre interaksjoner

Røyking inducerer isoenzym CYP1A1 og 1A2. Warfarinclearance øker, men det er ikke påvist en tilsvarende reduksjon i protrombintiden [42].

Alkohol er metabolisert hovedsakelig av CYP2E1, men blir også brutt ned av CYP3A4 og CYP1A2 [56], og graden av dosejustering avhenger av mengde og varighet av alkoholinntaket [42]. Kortvarig bruk av alkohol kan øke antikoagulasjonen ved å redusere metabolismen til warfarin, mens langvarig bruk av alkohol reduserer antikoagulasjonen ved å øke metabolismen til warfarin [56]. Likevel er det funnet at et inntak på 41-54 mg etanol som enten enkel dose eller daglig i 21 dager ikke krever dosejustering [42]. Ved inntak av 250 g etanol daglig i mer enn 3 måneder må warfarindosen økes [42]. I informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” blir dette rådet gitt til pasientene: ”Et glass vin eller to noen ganger i uken er OK, men store mengder alkohol over noen dager/uker (OBS! sydenferier) kan øke INR-verdien og gi blødningsfare.” [57].

1.8 Bivirkninger ved bruk av warfarin og overdosering

1.8.1 Bivirkninger

Den viktigste bivirkningen til warfarin er blødning. Risikoen for blødning øker med intensiteten og varigheten av behandlingen og bruken av andre legemidler som interfererer med hemostasen [9]. Mer sjeldne bivirkninger, som ikke kan knyttes til effekten på koagulasjonen, er diaré, eksem, nekrose, vaskulitt, forhøyede leverenzymmer og håravfall [17].

1.8.2 Overdosering

En viss grad av mindre blødninger, som hematuri og blødninger fra tannkjøtt bør tolereres ved bruk av warfarin. Ved større blødninger kan det være nødvendig å gi antidot i form av intravenøs injeksjon av fytomenadion (vitamin K₁). Ved alvorlige blødninger gis samtidig faktorkonsentrat. Tilførsel av vitamin K₁ har effekt på INR i løpet av 4-6 timer [17].

1.9 Forholdsregler ved bruk av warfarin ved graviditet og amming

Administrasjon av warfarin under graviditet kan forårsake alvorlige misdannelser, samt blødninger hos fosteret og fosterdød [9, 17]. Morens inntak av warfarin under første trimester kan gi et syndrom karakterisert av nasal hypoplasi (ufullstendig vekst av nesevevet [58]) og ”stippled epiphyseal calcifications” (forkalkinger i epifysen i de knoklene som har opphav i bruskvev [58]) som ligner chondrodysplasia punctata (skjelettabnormalitet, karakterisert av punkt-kalsifiseringer i blant annet epifysen [59]). Sentralnervesystemet kan påvirkes hvis det er eksponering under andre og tredje trimester. Føtale eller neonatale blødninger og intrauterine dødsfall forekommer, selv når morens INR-verdier er innenfor terapeutisk område [9]. Hvis antikoagulasjonsbehandling er indisert under svangerskap, skal heparin erstatte warfarin om dette er mulig [9, 17].

Det er ikke påvist målbare konsentrasjoner av warfarin i morsmelk og dermed har warfarin ingen innvirkning på koagulasjonsaktiviteten hos barnet. Legemidlet kan derfor benyttes under amming. Likevel anbefales det ikke at barnet får morsmelk de tre første dagene av behandlingen av forsiktighetshensyn [17].

1.10 Monitorering av oral antikoagulerende behandling

1.10.1 Protrombintid

Effekten av warfarin bestemmes ved å måle koagulasjonstiden i sekunder etter rekalsifisering av plasma og tilsetning av vevstromboplastin (tissue factor). Denne tiden kalles protrombintid (PT) og er følsom for koagulasjonsfaktorene II (protrombin), VII og X [28].

1.10.2 International Sensitivity Index

Verdens Helseorganisasjon (WHO) har utviklet en prosedyre der alle tromboplastiner er kalibrert i sammenligning med en standard kalt International Sensitivity Index (ISI). Dermed kan man sammenligne resultater mellom forskjellige laboratorier og innenfor samme laboratorium der forskjellige batcher av tromboplastin er benyttet. Den originale WHO primærstandarden var gitt en ISI på 1,0 [60].

1.10.3 Utregning av International Normalized Ratio

Effekten av warfarin uttrykkes som en ratio mellom pasientens PT og PT målt i et normalplasma. Ved å standardisere mot et referansetromboplastin kalles denne ratioen International Normalized Ratio (INR). Testen kalles PT-INR. Sammenhengen mellom INR og ISI er:

$$\text{INR} = ((\text{PT}_{\text{pasient}})/(\text{PT}_{\text{normal}}))^{\text{ISI}}$$

INR 1,0 indikerer at koagulasjonstiden for pasienten er den samme som for normalplasma. INR-verdi 2,0 forteller at koagulasjonstiden er dobbelt så lang. Det betyr at INR stiger med økende antikoagulasjonseffekt [28].

1.10.4 INR-område

Det er forskjell på utsagnene ”INR mellom 2 og 3” og ”INR lik $2,5 \pm 0,5$ ”. Det første utsagnet indikerer at alle verdier er tilfredsstillende hvis de bare er mellom 2,0 og 3,0. Dermed blir alle verdiene mellom 2,0 og 3,0 like bra akseptert. Risikoen for bivirkninger vil være ulik ved de to verdiene. ”INR lik $2,5 \pm 0,5$ ” henviser til en bestemt verdi og angir hva som er akseptabelt avvik i forhold til denne verdien. Man ønsker at warfarindoseringen rettes mot et spesifikt INR-mål, som er midt i INR-området, og med avviksgrenser på begge sider av dette [28].

De tilstandene som kan forebygges med lav intensitet (INR 2,5 (2,0-3,0)) er venøs tromboembolisme, profylakse mot perifere embolier (atrieflimmer og kardiale tromber) og mekaniske aortaventiler. I tillegg bør warfarin vurderes som lavintensitetsbehandling ved tromboembolisk episode av ukjent årsak, dilatert kardiomyopati, mitralstenose og pulmonal hypertensjon [28].

Indikasjoner for mer intens antikoagulasjon, altså INR 3,0 (2,5-3,5) er mekaniske hjerteventiler og ved profylakse etter hjerteinfarkt (≤ 75 år) [28].

1.11 Compliance og adherence

Behandling med legemidler med smalt terapeutisk område forutsetter at pasienten er i stand til og villig til å følge en behandlingsplan. Doseringsregimet for warfarin kan være komplisert, med varierende antall tabletter pr. dag, og med doseendringer som følge av endringer i INR underveis i behandlingen.

Ordet ”compliance” ble innført i det medisinske leksikonet for første gang i 1975 da det erstattet det gamle uttrykket ”patient drop out”. Compliance blir brukt når en skal si noe om i hvilken grad pasienter etterlever anbefalte medisinske råd og dosering av forskrevne legemidler [61]. Adherence er definert slik av WHO: ”*the extent to which a person’s behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider*”. WHO har lagt stor vekt på å forskjelliggjøre adherence fra compliance. Adherence krever pasientens samtykke til anbefalinger fra helsepersonell. WHO mener at pasientene skal være aktive samarbeidspartnere med helsepersonell, fordi god kommunikasjon mellom disse to gruppene er helt nødvendig for en effektiv klinisk praksis [62].

Non-adherence kan blant annet forårsakes av pasientenes mangel på legemiddelforståelse og ferdigheter. Ideelt bør pasientene både ha god forståelse for hvordan legemidlene skal tas (kunnskap), og ha evnen til å ta legemidlene korrekt (ferdigheter) [63]. Oppfatninger om legemidler er en sterkere indikasjon på adherence enn kliniske og sosiodemografiske faktorer i følge Horne *et al.* Selv om de aller fleste pasientene i den studien trodde at deres forskrevne legemidler var nødvendig for å bevare helsen, hadde ca. en tredjedel sterke bekymringer for de potensielle bivirkningene som legemidlene førte med seg. Sterk bekymring var assosiert med lavere adherence. Det ble konkludert med at pasientene vil være mer motiverte til å ta medisiner sine som instruert hvis troen på nytten av å ta legemidlet var større enn bekymringene [64].

God compliance/adherence med både medisininntak, næringsinntak og INR-målinger er nødvendig hos langtidsbrukere av antikoagulantia for å oppnå god antikoagulasjonsbehandling [65]. Warfarinpasienter som har dårlig kontroll på behandlingen har økt risiko for bivirkninger [65, 66]. En amerikansk studie publisert i 2004 konkluderte med at non-adherence var årsak til 36 % av tilfellene der INR-verdiene var utenfor terapeutisk

område. Endring i vitamin K-inntak, doserelaterte misforståelser, glemte warfarindoser, glemte kontroller hos legen, endringer i alkoholinntak og gått tom for medisin var de vanligste årsakene til non-adherence. Avvikende INR-verdier forårsaket av non-adherence var oftere for lave enn for høye, dermed vil risikoen for trombose være høyere enn risikoen for blødninger. Å være eldre enn 85 eller yngre enn 65 år var en risikofaktor for INR utenfor terapiområdet på grunn av non-adherence [66].

1.12 Pasientopplæring

I terapiheftet ”*Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon*” av Reikvam og Sandset er det nevnt noen punkter som helsepersonell bør informere pasientene om [28] (sitat):

- Konkret informasjon om hvilke tromboemboliske hendelser som det er risiko for og kvantitativ informasjon om hvor stor denne risiko er med og uten antikoagulasjonsbehandling
- Konkret informasjon om hvilke blødningskomplikasjoner det er risiko for og kvantitativ informasjon om hvor stor denne risikoen er
- Klargjøring av pasientens egne preferanser og vurderinger
- Opplysninger om at nytte og risiko bygger på studier av grupper av pasienter
- Konkret informasjon om den sannsynlige differansen mellom den forebyggende effekt på tromboemboliske hendelser og risiko for komplikasjoner
- Informasjon om de generelle råd som foreligger når det gjelder antikoagulasjonsbehandling og at en ved å følge disse råd vil minimalisere risikoen for komplikasjoner
- Repeterende informasjon. Ved langvarig eller livslang antikoagulasjonsbehandling bør innholdet i ovennevnte punkter gjentas minst en gang årlig

I det samme heftet anbefales det at alle pasientene får informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” [28, 57]. Dessuten er det nevnt kontrollspørsmål og informasjon som bør gis ved første konsultasjon etter oppstart av Marevan (sitat):

- Kontroll av informasjon pasienten har fått fra sykehuset, både skriftlig og muntlig
- Spørsmål fra pasienten vedrørende behandlingen

- Spørre konkret om pasienten vet hva som er tegn på at Marevan-behandlingen er ”for sterk”
- Farlige medikamentinteraksjoner (obs acetylsalisylsyre og NSAID)
- Endringer i medikamenteffekt ved infeksjoner, vekttap og antibiotikabruk
- Innvirkning på antikoagulasjonsbehandlingen ved endrede mat- og alkoholvaner (reiser)
- Utfylling av kontrollkort for antikoagulasjonsbehandling. Både indikasjon for behandlingen og mål for INR-nivå føres på kortet
- Gjenta at hele døgndosen for Marevan skal tas på en gang, mest mulig likt i forhold til tid og måltid hver dag
- Har pasienten skaffet seg dosetteske?
- Vurdere om egenmåling av INR kan bli aktuelt

Det anbefales videre at pasientene får time hos legen ved INR-kontrollene, og at resultatene av INR-kontrollen og videre dosering blir ført på INR-kortet som pasientene har med seg. Hvis resultatet ikke er klart samme dag, må informasjon om videre dosering sendes til pasienten pr. brev [28].

1.13 Informasjonsmateriell

I Norge har vi informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” utgitt av Nycomed Pharma AS i samarbeid med Brosstad og pakningsvedlegget til Marevan, i tillegg til diverse internettsider (for eksempel www.lhl.no, som er hjemmesiden til Landsforeningen for hjerte- og lungesyke, og www.lommelegen.no, der man kan stille spørsmål til helsepersonell) [30, 57]. Informasjonsheftet tar opp hvorfor pasientene blir behandlet med Marevan, virkningen av Marevan, hva INR er og kontroll av INR, hvordan effekten av Marevan varierer fra person til person, mulige bivirkninger, bruk av doseringseske, og mat- og alkoholinteraksjoner. I tillegg forklarer heftet litt om hva man bør huske på på ferie, hva Marevan heter i andre land, bruk av Marevan ved graviditet, ved tanntrekning og mindre kirurgiske inngrep, ved sykdom og nedsatt matinntak, hvilke medikamenter som kan påvirke behandlingen og kort om egenmåling av INR [57]. Pakningsvedlegget til Marevan informerer om hva Marevan er og hva det brukes mot, hensyn

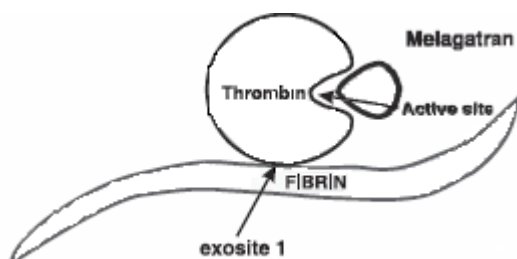
som må tas ved bruk av Marevan, hvordan Marevan skal brukes, mulige bivirkninger og oppbevaring av Marevan [30].

I en amerikansk undersøkelse ble graden av lesbarhet målt i 50 brosjyrer brukt i antikoagulasjonsbehandling. De fant at gjennomsnittlig tilsvarte brosjyrene en evne til å lese og forstå som man har i 10,7 klasse (dvs. når man er 15-16 år [67]). I tillegg fant de at informasjon fra internett hadde en høyere vanskelighetsgrad enn brosjyrer produsert av industrien og helseforeninger [68]. Noen pasienter kan ha vanskeligheter med å lese brosjyrer som forklarer doseringsinstruksjoner, prosedyrer som skal følges, og risikoene og fordelene med antikoagulasjonsbehandling. Derfor er det viktig at informasjonsmaterialet til pasienter skrives på et nivå som er forståelig for pasientene [68, 69]. Norsk informasjonsmateriell har ikke vært vurdert på tilsvarende måte.

1.14 Melagatran/ximelagatran – et alternativ til warfarin?

Siden warfarin er et potensielt farlig legemiddel og krever jevnlig monitorering, har man prøvd å utvikle nye legemidler som krever mindre monitorering og har færre bivirkninger. Ximelagatran er et eksempel på et slikt legemiddel.

Ximelagatran er en ny oral direkte trombinhemmer som er designet for å gi en bedre oral absorpsjon enn det som dens aktive form melagatran har (lav og variabel) [70, 71]. Melagatran er et lite molekyl som bindes direkte til det aktive setet på trombin og forhindrer omdannelse av fibrinogen til fibrin [72-74].



Figur 4: Virkningen til melagatran. Figur hentet fra Weitz, J.I., *A novel approach to thrombin inhibition*. *Thromb Res*, 2003. 109 Suppl 1: p. S17-22 [74].

En rekke fordeler er funnet med ximelagatran i forhold til warfarin. Ximelagatran gir blant annet ikke CYP 450-medierte legemiddel-legemiddel interaksjoner [75]. I tillegg er halveringstiden til melagatran ca. 3 timer [70]. De nye direkte trombinhemmerne har et vidt terapeutisk vindu, som gjør at det er enklere å dosere sikkert over et stort spekter av doser uten økt risiko for blødning [76]. Dermed er muligheten for å slutte med INR-målinger til stede [77, 78].

Ulempen med bruk av melagatran/ximelagatran er økning i leverenzymene og dermed et behov for monitorering av leverfunksjonen [79]. AstraZeneca AS besluttet i februar 2006 å trekke tilbake Melagatran AstraZeneca® 3 mg/0,3 ml injeksjonsvæske i ferdige sprøyter og Exanta® 24 mg tablett. Bakgrunnen for dette var en bivirkningsrapport om en alvorlig leverskade hos en pasient som deltok i en klinisk studie. Firmaet oppfordret legene til å vurdere å bytte behandlingen med Exanta® til en annen alternativ antikoagulasjonsbehandling [80]. I dag finnes det derfor ingen alternativer til warfarin.

1.15 Mål og formål

Denne spørreundersøkelsen er en del av et større prosjekt som stipendiat Rikke Lind utfører ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø.

Formålet med dette prosjektet er å kartlegge hvordan warfarin brukes i klinisk praksis; i sykehus og allmennpraksis, og studere i hvilken grad klinisk praksis samsvarer med anbefalingene på området. Denne kartleggingen vil så være et utgangspunkt for å designe og prøve ut nye systemer for oppfølging av warfarinbehandling, med særlig fokus på hvordan farmasøytens kompetanse kan utnyttes på en bedre måte.

Denne spørreundersøkelsen har som mål å kartlegge pasienters erfaringer med og kjennskap til egen warfarinbehandling, og hva de har fått av informasjon.

2 Metode

2.1 Studiedesign

Studien ble gjennomført som en spørreundersøkelse. Pasientene ble identifisert via resept innlevert til seks apotek i Tromsø i perioden 10.08 - 31.12.2005. Apotekene delte ut spørreskjema (se vedlegg 4) til pasientene. Pasientene samtykket til å bli kontaktet pr. telefon for å få mer informasjon om studien. Spørreskjemaene ble fylt ut av pasientene og returnert pr. post.

2.2 Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge, og Personvernombudet for forskning ved norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste AS

Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge (REK Nord), hadde ingen innvendinger mot undersøkelsen. Undersøkelsen ble godkjent av Personvernombudet for forskning ved norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS (Datatilsynets personvernombud for forskning, NSD).

2.3 Pasienter

Alle pasienter over 18 år som leverte inn eller hentet resept på warfarin (Marevan®) på et av de seks apotekene i Tromsø (Svaneapoteket, Langnes apotek, Apotek 1 Renen, Tromsdalen apotek, Vitusapotek Nerstranda, Sykehusapoteket i Tromsø) f.o.m. 10.08.05 t.o.m. 31.12.05 ble invitert til å delta i studien. Også pasienter som ikke selv hentet medisinen kunne inkluderes, så fremt de selv ga sitt samtykke. De pasientene som deltok i den forrige undersøkelsen "Bruk av warfarin (Marevan®) i klinisk praksis" utført i 2004/05 av stipendiat Rikke Lind og mastergradstudent Tony Ølstøren ble inkludert på lik linje med andre warfarinbrukere. Dette skyldes endringer som var gjort med spørreundersøkelsen siden forrige undersøkelse.

2.3.1 Inklusjonskriterier

Pasientene måtte være over 18 år, og være brukere av warfarin. De måtte kunne lese og forstå norsk.

2.4 Praktisk gjennomføring

Alle apotekene i Tromsø ble i august og september 2005 informert om studien av prosjektleder Trude Giverhaug. I tillegg fikk alle apotekene et hefte med informasjon om studien, samt et eksemplar av alt som skulle deles ut til pasientene (se vedlegg 1).

Apotekpersonalet ved de seks apotekene i Tromsø leverte ut skriftlig informasjon om studien ("Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjekt", se vedlegg 2). I tillegg spurte de pasientene om de samtykket i å bli oppringt av mastergradstudent Marte Hottran Nilsen i perioden oktober-05 til januar-06. De som samtykket til dette, signerte et skjema ("Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon", se vedlegg 3) og avtalte en passende tid for oppringingen. Apotekpersonalet noterte ned pasientens navn, telefonnummer, fødselsdato, lege og om pasienten hentet medisinen selv. Pasientene ville ved oppringing få utfyllende informasjon om undersøkelsen, og ville ut i fra denne informasjonen kunne bestemme seg for om de ønsket å delta på spørreundersøkelsen (og eventuelt en journalundersøkelse som vil bli utført av stipendiat Rikke Lind eller en mastergradstudent).

Samtykkeerklæringene til å bli oppringt ble innhentet fra apotekene ca. hver andre uke. Da ble apotekene også spurt om de hadde spørsmål til studien, om de syntes det gikk greit å rekruttere pasienter, og om de hadde nok skriftlig informasjon å levere ut til pasientene.

Alle som hadde samtykket til oppringing (unntatt de som ikke hadde oppgitt telefonnummer) ble ringt opp én gang. Hensikten med telefonsamtalen var at pasientene skulle bli orientert om undersøkelsen og dermed selv kunne avgjøre om de ville delta på spørreundersøkelsen.

Under telefonsamtalen ble det informert om målet med studien. I tillegg ble det forklart hva spørsmålene handlet om, og at pasientene selv skulle fylle ut spørreskjemaet hvis de ønsket å delta. Det ble lagt vekt på at spørreskjemaene var avidentifiserte, og at pasientene kunne trekke seg fra studien når som helst. Det ble også informert om at resultatene vil bli publisert.

Til slutt ble pasientene takket for at de ønsket å delta. Hvis pasientene hadde noe å tilføye ved telefonsamtalen, ble disse opplysningene notert.

Spørreskjemaene ble returnert pr. post adressert direkte til mastergradsstudenten, som registrerte innkomne spørreskjema.

Hvis deltakerne hadde forlagt konvolutten med informasjon som de fikk med seg fra apoteket, ble de spurt om de ønsket et nytt eksemplar, dette ble i så fall sendt til dem i posten. Pasienter som ved oppringing hadde gitt uttrykk for at de gjerne ville være med i undersøkelsen, men som likevel ikke returnerte spørreskjemaet, ble oppringt en gang til. Slik ble de som likevel ikke ønsket å delta ekskludert, og de som hadde flere spørsmål til studien eller hadde vanskeligheter med spørreskjemaet kunne få mer informasjon og veiledning.

2.5 Behandling av pasientidentifiserbare opplysninger

Hvert sett av spørreskjema og samtykkeerklæring ble påført en felles kode før utlevering til apotekene. Apotekpersonalet noterte pasientens navn, fødselsdato og lege på samtykkeerklæringen. Disse ble oppbevart på apoteket utilgjengelig for utenforstående, og etter henting ble de innelåst på universitetet.

Mastergradstudenten laget en kodeliste ved hjelp av samtykkeerklæringene. Denne listen (som skal brukes ved journalundersøkelsen utført av stipendiat Rikke Lind eller en mastergradstudent) inneholdt pasientens navn, fødselsdato, fastlege (legekontor), i tillegg til den enkeltes kode. Listen forelå kun i papirformat og var innelåst hele tiden den ikke var i bruk. Samtykkeerklæringen blir oppbevart til prosjektslutt på lik linje med kodelisten. Kodelisten vil bli makulert ved prosjektslutt, senest 01.08.2008. Ingen pasientidentifiserbare opplysninger ble lagret elektronisk.

2.6 Registrering av data og statistisk testing

Dataene ble registrerte i Statistical Package for the Social Sciences, SPSS (versjon 13.0 for Windows), og Microsoft Excel 2003. Eventuelle forskjeller mellom ulike grupper pasienter ble testet ved hjelp av χ^2 . Signifikansnivå ble satt til å være $p < 0,05$.

$$\chi^2 = \sum_{\substack{\text{alle} \\ \text{kategorier}}} \frac{(O - E)^2}{E}$$

O = antall observert, E = antall forventet [81]

Alle resultatene ble utregnet med N = 166, selv om noen av pasientene ikke hadde svart på alle spørsmålene.

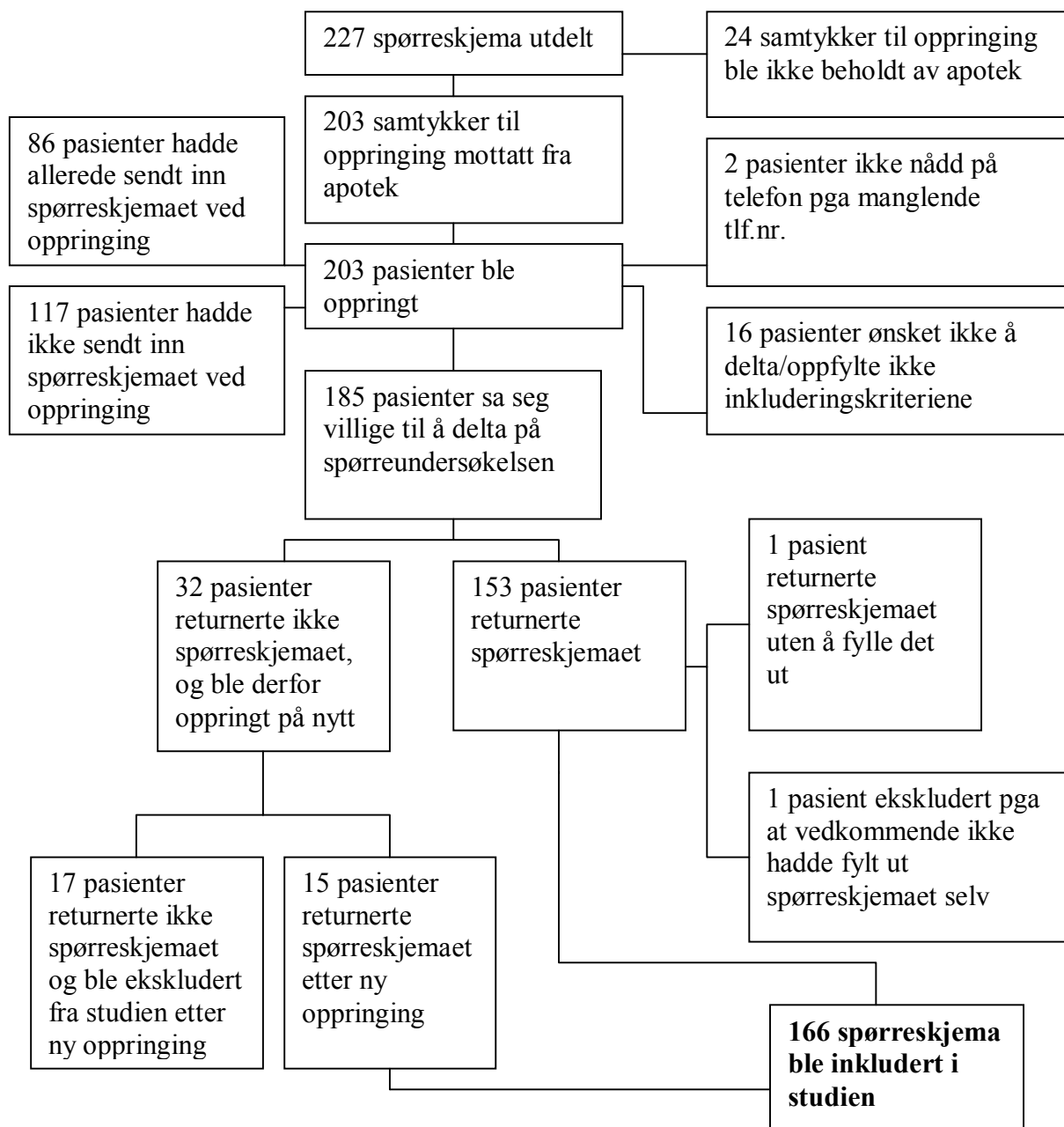
2.7 Analyse og presentasjon av resultater

Resultatene ble analysert deskriptivt. Ingen resultater kan spores tilbake til verken pasient, behandlende lege/legekontor eller apotek.

3 Resultater

3.1 Svarprosent

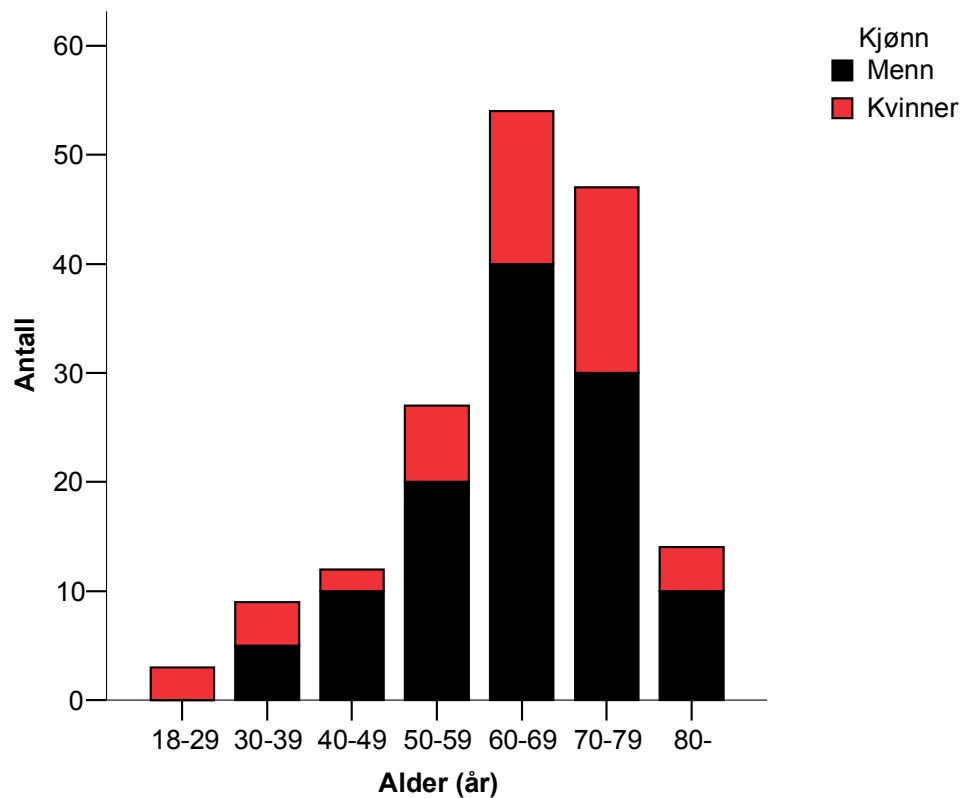
Det ble delt ut 227 spørreskjema, 171 ble returnert. Av disse var 170 spørreskjema besvart. Tre ble ekskludert pga manglende utfylling av samtykkeerklæring, og en hadde ikke fylt ut spørreskjemaet selv. I alt 166 pasienter (73 % av de som hadde mottatt spørreskjema) ble inkludert i studien.



Figur 5: Flytskjema

3.2 Demografiske data

Av de 166 som ble inkludert i studien var det 115 (69 %) menn og 51 (31 %) kvinner. For menn var gjennomsnittsalderen 64,1 år, og for kvinner 62,1 år. Gjennomsnittsalderen for alle pasientene var 63,5 år (spredning 20-86 år). Studiepopulasjonen over 50 år utgjorde 86 % av alle pasientene, og 20 % var over 75 år. De tre i gruppen 18-29 år var alle kvinner.



Figur 6: Aldersfordelingen i pasientutvalget ($N = 166$).

3.3 Indikasjon og INR-verdi

Pasientene bør kjenne til hvorfor de bruker Marevan og hvilket INR-nivå de skal ha. Denne informasjonen bør også stå på pasientenes INR-kort [28].

3.3.1 Indikasjon

Tabell 3: Pasientrapportert indikasjon for warfarinbehandling

Indikasjon	Totalt antall (N)	Prosent (%)	Antall menn/kvinner
Nei, kjenner ikke indikasjonen	5	3	3/2
Ja, oppgitt indikasjonen	157	95	103/48
Atrieflimmer	45	27	32/13
Tromber og emboli	42	25	26/16
Mekaniske hjerteventiler	22	13	15/7
”For tykt blod”	6	4	6/0
Hjertesykdom	6	4	3/3
Etter hjerteinfarkt	5	3	5/0
Ikke oppgitt indikasjon	6	4	4/2
Annet	25	15	18/7
Ubesvart	4	2	3/1
Sum	166	100	115/51

De hyppigst nevnte sykdommene var atrieflimmer, og tromber og emboli. Blant pasientene med atrieflimmer var 71 % menn, og 62 % av alle pasientene med tromber og emboli var menn.

I gruppen med ”Annet” var det mange forskjellige sykdommer og svært få pasienter i hver gruppe.

3.3.2 INR-verdi

Det var 16 (10 %) av pasientene som ikke kjente til hvilken INR-verdi de skulle ha.

Tabell 4: Antall pasienter som har oppgitt en INR-verdi innenfor anbefalt INR-område for den aktuelle indikasjonen

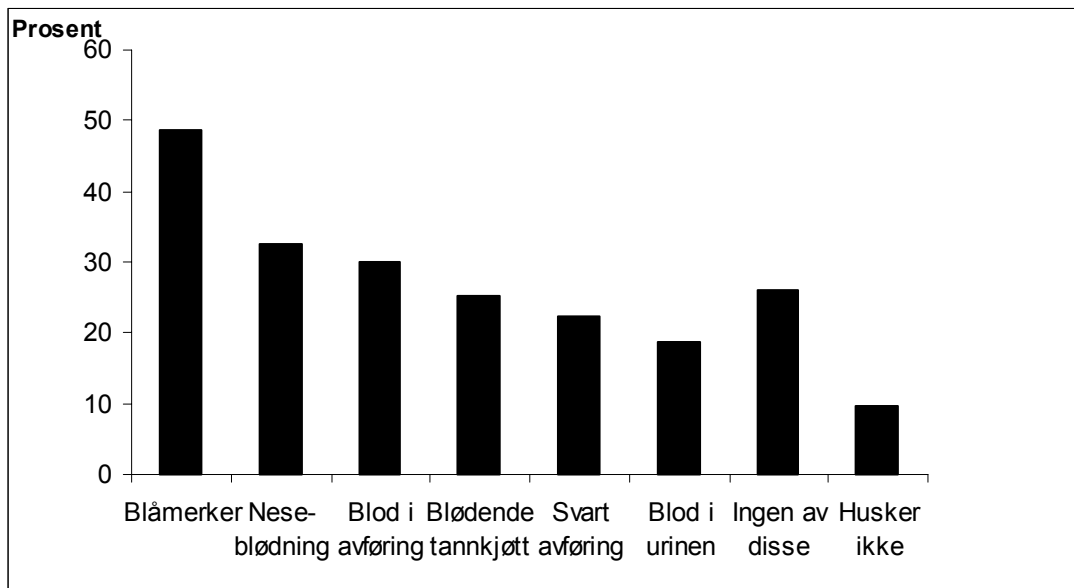
	Antall som har oppgitt en INR-verdi innenfor anbefalt område (%)	Anbefalt INR-verdi [28]
Atrieflimmer	40 (89)	2,0-3,0
Tromber og emboli	33 (79)	2,0-3,0
Mekaniske hjerteventiler	16 (73)	2,5-3,5
Etter hjerteinfarkt	1 (20)	2,5-3,5*

*Anbefalt INR som profylakse etter hjerteinfarkt er 3,0 (2,5-3,5). Ved kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre er anbefalt INR 2,5 (2,0-3,0).

3.4 Pasientenes kjennskap til tegn på overdosering

Pasientene bør kjenne til de viktigste tegnene på overdosering, slik at de selv kan melde fra til legen og eventuelt få justert dosen med Marevan [28].

Ca. ¼ av pasientene hadde ikke blitt fortalt eller lest om tegn man skal være obs på når man bruker Marevan.



Figur 7: Svar på spørsmål 20 "Hvilke av følgende tegn har du blitt fortalt eller lest at du skal være obs på mens du bruker Marevan?"

Det tegnet flest kjente til var blåmerker (49 %). En tiendedel av pasientene husket ikke om de hadde fått informasjon om tegn på overdosering.

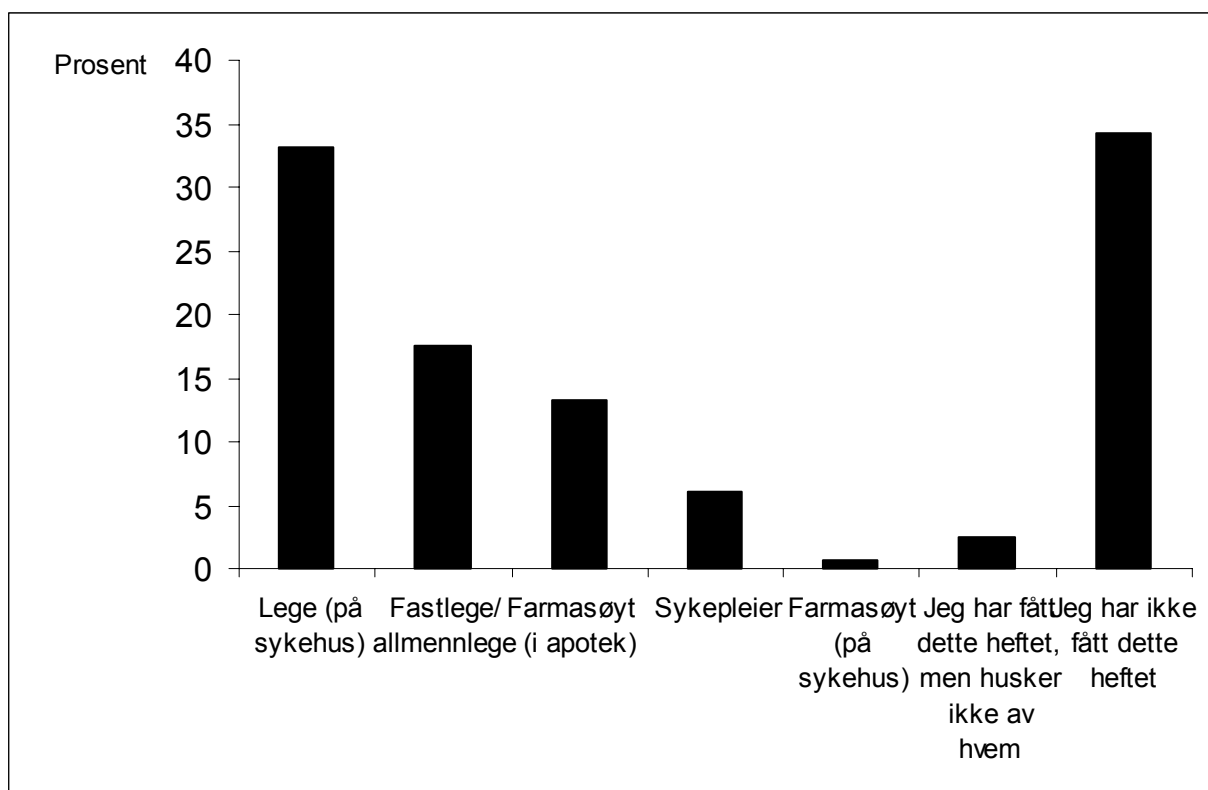
Det var ingen signifikant forskjell på de under og de over 60 år ($p = 0,69$), mens det var signifikant forskjell ($p = 0,011$) mellom kvinner og menn med hensyn til kjennskap til minst ett av tegnene man skal være obs på. Flere menn enn forventet kjente ikke til minst ett tegn (forventet = 40, observert = 47), og flere kvinner enn forventet kjente til minst ett tegn (forventet = 31, observert = 38).

3.5 Informasjon fra helsepersonell til pasient

Pasientene bør forstå hvorfor de bruker Marevan, kjenne til de rådene man har angående antikoagulasjonsbehandling, samt vite at bruk av Marevan kan medføre behov for store endringer i livsførsel. Det er derfor viktig at de får informasjon ved oppstart og underveis i behandlingen [28].

3.5.1 Informasjonsmateriale

Det skriftlige informasjonsmaterialet som er tilgjengelig for pasienter er blant annet pakningsvedlegget til Marevan [30] og *Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” utgitt av Nycomed Pharma AS i samarbeid med Brosstad [57]. De legene vi har vært i kontakt med under arbeidet med dette prosjektet har gitt uttrykk for at ”alle” som behandles med warfarin får dette informasjonsheftet. I tillegg anbefaler Reikvam og Sandset at alle pasientene bør få det i terapiheftet ”*Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon*” [28].



Figur 8: Hvem har gitt pasientene det blå heftet ”Legens råd til pasienter som behandles med Marevan”?

I denne undersøkelsen oppga omlag en tredjedel av pasientene at de ikke hadde fått informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”.

3.5.1.1 Mottatt informasjonsmateriell versus kunnskap/handling

Av de som aldri hadde fått heftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”, var det 33 (60 %) som aldri fortalte apoteket om bruk av Marevan ved kjøp av reseptfri medisin

eller naturmidler/helsekostprodukter, og 27 (51 %) som aldri fortalte legen om kjøpet. Når det gjaldt de som hadde fått heftet, var det 71 (72 %) som i hvert fall informerer apoteket om sin Marevanbruk, og 70 (74 %) som informerer legen om kjøpet.

Det ble funnet en signifikant forskjell (p -verdi = 0,001) når det gjaldt om pasientene hadde fått informasjonsheftet og om de kjente til tegn man skal være obs på ved bruk av Marevan. Det var flere enn forventet blant de som ikke hadde fått informasjonsheftet som ikke kjente til i hvert fall et av tegnene man skal være obs på ved bruk av Marevan (forventet = 20, observert = 29). Det var også flere enn forventet som hadde fått informasjonsheftet som kjente til i hvert fall et av tegnene (forventet = 70, observert = 79).

3.5.2 Informasjon til pasientene ved oppstart av behandlingen

Nærmere 80 % av pasientene oppga at de hadde fått informasjon om Marevan fra lege eller annet helsepersonell da de fikk Marevan for første gang. I underkant av 10 % oppga at de enten ikke hadde fått informasjon eller at de ikke husket om de hadde fått informasjon.

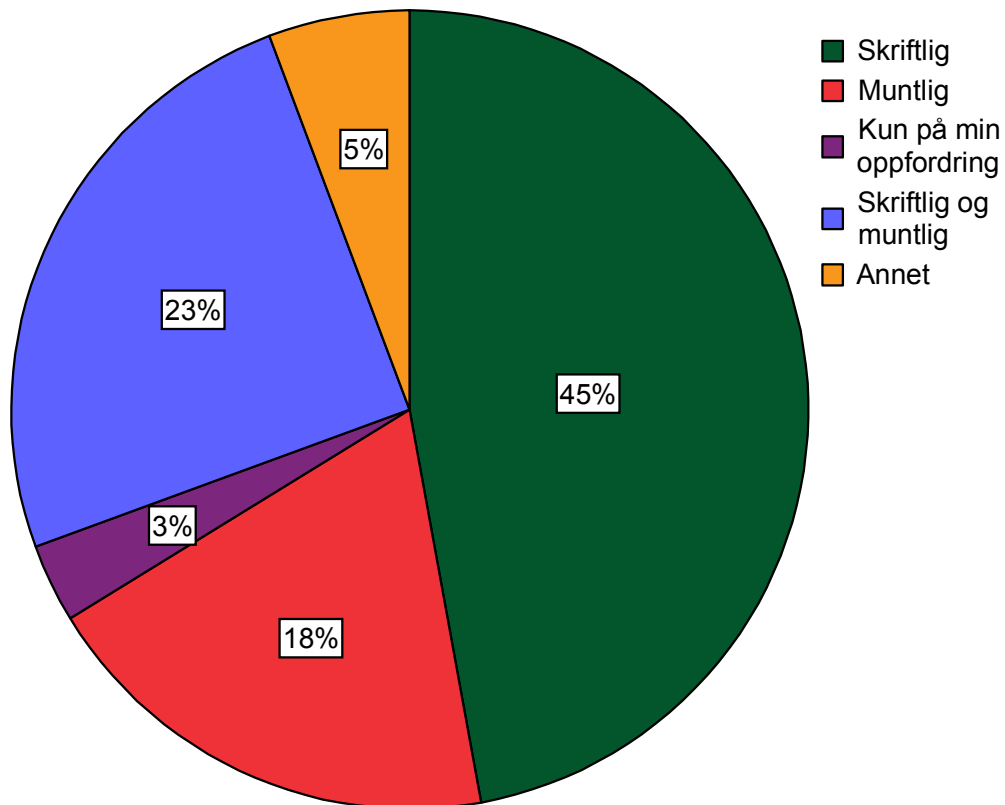
3.5.3 Informasjon til pasientene under behandlingen

Ca. 65 % hadde fått informasjon om Marevan fra fastlege/allmennlege og/eller lege på sykehus. Bare 25 (15 %) hadde fått informasjon fra farmasøyt på apotek, og bare 1 hadde mottatt informasjon fra farmasøyt på sykehus. Tolv pasienter (7 %) oppga at de ikke hadde fått informasjon fra noen av de nevnte kategoriene helsepersonell (lege på sykehus, fastlege/allmennlege, sykepleier, farmasøyt i apotek og på sykehus) i løpet av tiden de hadde brukt Marevan.

3.5.4 Hvem pasientene ønsker å få informasjon fra

For 25 (15 %) av pasientene var det likegyldig hvem som ga dem informasjon om Marevan. Tre fjerdedeler ønsket å få informasjon fra fastlege/allmennlege, og 81 (49 %) fra lege på sykehus. Bare 34 (20 %) og 12 (7 %) ønsket å få informasjon fra henholdsvis farmasøyt på apotek og farmasøyt på sykehus.

3.5.5 Skriftlig eller muntlig informasjon



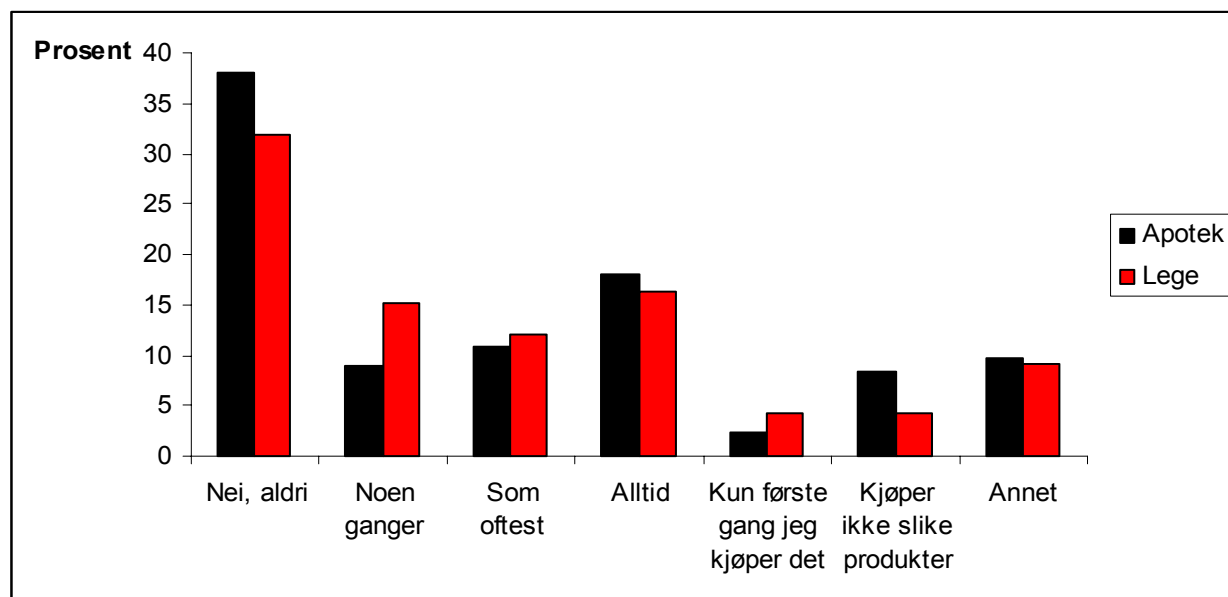
Figur 9: Hvis pasientene ønsker mer informasjon, hvordan foretrekker de å få denne?

Henholdsvis 74 (45 %) og 30 (18 %) ønsket å få kun skriftlig og kun muntlig informasjon. Omtrent $\frac{1}{4}$ ville ha informasjonen både skriftlig og muntlig.

3.6 Informasjon fra pasient til helsepersonell

Pasientene bør kjenne til at de skal informere helsepersonell om sin legemiddelbruk, slik at helsepersonell kan bistå med sin kunnskap blant annet for å unngå interaksjoner [28, 57].

3.6.1 Informasjon om reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter



Figur 10: Hvis pasienten kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer da pasienten apoteket om at han bruker Marevan, og legen om kjøpet?

I overkant av en tredjedel av pasientene informerte ikke apoteket om at de brukte Marevan når de kjøpte reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, mens 53 (32 %) unnlot å informere legen om et slikt kjøp. Av de som aldri informerte apoteket var det 41 (60 %) som også aldri informerte legen. Elleve (18 %) av de som aldri informerte apoteket, informerte legen noen ganger.

3.6.2 Informasjon om warfarinbruk til annet helsepersonell

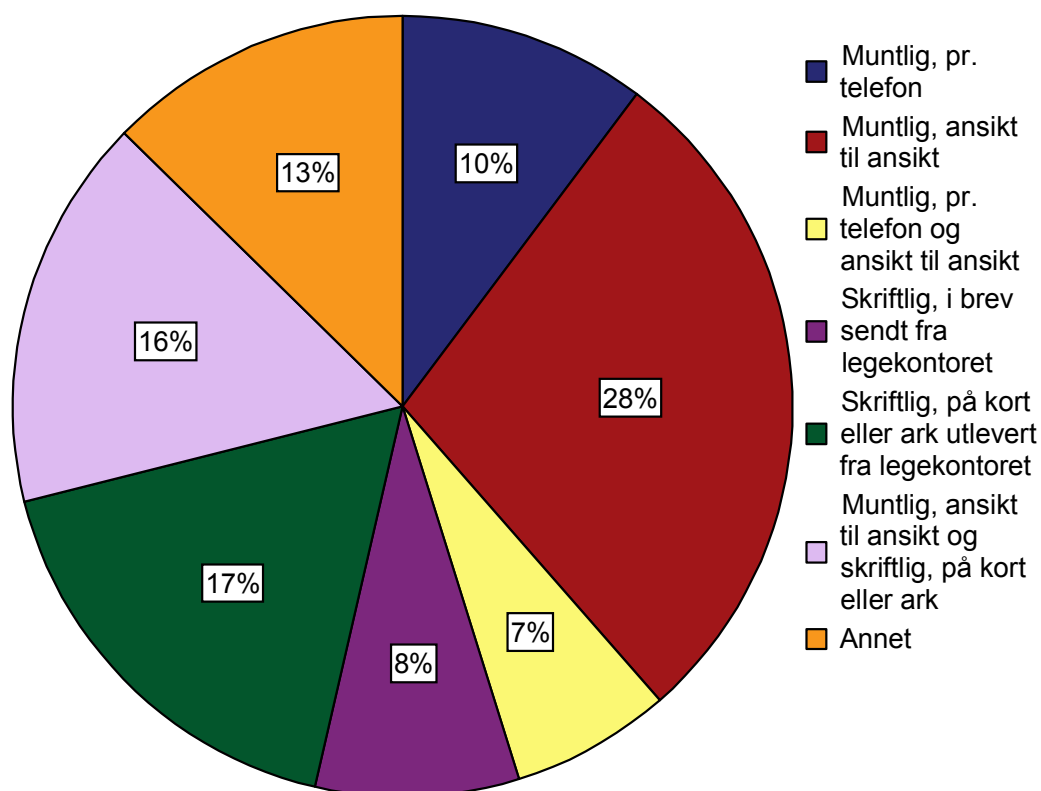
De aller fleste pasientene (95 %) ville informert andre leger enn fastlegen om at de brukte Marevan hvis de hadde kommet i kontakt med dem. Tannlege og ambulanspersonell ville blitt informert av henholdsvis 79 % og 74 %. Bare 1 pasient ville ikke ha informert noen av helsepersonellkategoriene som var nevnt i spørsmål 11 (lege, tannlege, ambulanspersonell,

fysioterapeut og foterapeut). Ingen hadde nevnt farmasøyt under svaralternativ ”Andre” på dette spørsmålet.

3.7 Informasjon om videre dosering av warfarin etter en INR-kontroll

Etter en INR-kontroll er det viktig at pasientene får rask og klar beskjed om videre dosering av warfarin [28].

3.7.1 Hvordan informasjon gis om dosering



Figur 11: Hvordan pasientene får beskjed om antall tabletter Marevan de skal ta etter INR-kontrollene

Beskjed om antall tabletter de skulle ta etter INR-kontrollen fikk 75 (45 %) kun muntlig, mens 43 (25 %) fikk denne informasjonen kun skriftlig. Muntlig og skriftlig beskjed om doseringen fikk 36 (22 %) av pasientene.

3.7.2 Muntlig informasjon om dosering

Når informasjonen om antall Marevantabletter pasientene skal ta etter INR-kontrollene ble gitt muntlig pr. telefon, var det 23 (46 %) som fikk beskjeden fra legen, mens 19 (38 %) fikk den fra legesekretæren. Når denne informasjonen ble gitt muntlig, ansikt til ansikt, fikk 82 (82 %) beskjed fra legen.

3.7.3 Når får pasientene resultatene fra INR-målingene

Over 80 % av pasientene fikk vite INR-verdien samme dag som INR-kontrollen var. Bare 12 (7 %) fikk ikke vite verdien før mer enn to dager senere, og det seneste noen fikk denne beskjeden var 4-5 dager etter INR-kontrollen.

3.8 Tilfredshet med informasjon om Marevan

Pasientene må få generell informasjon, samt informasjon tilrettelagt etter den enkeltes behov. I tillegg må informasjonsgiveren forsikre seg om at pasienten virkelig har fått med seg informasjonen som er gitt [28].

3.8.1 Fornøyd med informasjon om Marevan

De aller fleste pasientene (96 %) syntes de fikk klar/god informasjon om antall tabletter de skulle ta etter INR-kontrollene. På spørsmålet om pasientene var fornøyde med informasjonen de hadde fått vedrørende Marevan, svarte 85 (51 %) at de var godt fornøyde, og 44 (27 %) ville gjerne ha mer informasjon om Marevan. Av de som ikke har fått informasjonshftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”, ønsket 19 (33 %) mer informasjon.

3.8.2 Aldersfordeling og kjønn

Det var ingen signifikant forskjell mellom verken aldersgruppene eller kjønnene når det gjaldt hvor fornøyde de var med informasjonen de hadde fått om Marevan.

3.8.3 Tilfredshet med mottatt informasjon versus kunnskap/handling

Av de som aldri fortalte apoteket at de brukte Marevan ved kjøp av reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, var 29 (43 %) godt fornøyd med informasjonen de hadde fått om Marevan, mens 15 (22 %) gjerne ville ha mer informasjon. Når det gjaldt de som aldri fortalte legen om kjøp av reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, var 24 (40 %) godt fornøyd med informasjonen om Marevan, mens 16 (27 %) gjerne ville ha mer informasjon.

Det var signifikant forskjell mellom de som hadde fått heftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” og de som ikke hadde fått heftet når det gjaldt om de var godt fornøyd med informasjonen de hadde fått. Det var færre som hadde fått heftet som var fornøyd enn det som var forventet ved χ^2 -testing ($p = 0,03$). En tredjedel av de som ikke hadde fått informasjonsheftet ville gjerne ha mer informasjon. Av de som hadde fått heftet, var 64 (61 %) godt fornøyd med informasjonen om Marevan, og 45 (43 %) ville gjerne ha mer informasjon.

3.9 Dosering og doseringseske

Felleskatalogen angir at Marevan skal tas til samme tid hver dag [17]. Produsenten anbefaler at Marevan tas om kvelden, fordi INR-målingen vanligvis gjøres på dagtid (dagen etter) [82].

3.9.1 Tidspunkt dosen taes

Marevantablettene ble tatt av 62 (37 %) pasienter før kl. 12.00, og etter kl. 18.00 av 62 (37 %) pasienter. To tredjedeler av pasientene tok tablettene etter de hadde vært til INR-kontroll, mens 46 (28 %) tok tablettene før INR-kontrollen. Bare 7 (4 %) oppga at det varierte om de tok tablettene før eller etter INR-kontrollen. Av de pasientene som var godt fornøyd med informasjonen de hadde fått om Marevan, tok 23 (27 %) tablettene før INR-kontrollen.

3.9.2 Bruk av doseringseske (dosett)

Antallet pasienter som brukte dosett til medisinen sin var 95 (57 %), mens 66 (40 %) ikke brukte dosett.

3.9.3 Glemte å ta dosen

På spørsmål 21 ("Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?") svarte 86 (52 %) av pasientene at de ikke hadde blitt fortalt eller lest dette, mens 51 (31 %) hadde svart "Ja", og 12 (7 %) hadde svart "Vet ikke". Av de 86 som hadde sagt "Nei", hadde 69 (86 %) ikke noe forslag til hva de skulle gjøre. Av de 51 som svarte "Ja", sa 19 (37 %) at de skulle ta normal dosering neste dag, mens 7 (14 %) ville doblet dosen dagen etter. Bare 11 (7 %) oppga at de ville sagt i fra til fastlegen om forglemmelsen.

3.10 Avtale om neste INR-kontroll

Hyppheten av INR-kontrollene avgjøres på grunnlag av INR-verdien [28]. For pasientene vil det være viktig at tidspunktet for INR-kontroll passer inn i hverdagen forøvrig.

På spørsmål om pasientene måtte avtale time på forhånd når de skulle ha neste INR-kontroll svarte 74 (45 %) av pasientene "Ja". Av disse var det 57 (77 %) som opplyste om hvilke rutiner de hadde. Over 40 % opplyste at de ikke måtte avtale time på forhånd. Når det gjaldt rutinene oppga 68 (41 %) at legen bestemte ny time med en gang.

3.11 Kommentarer fra pasientene

Pasientene uttrykte både på spørreskjemaet og under telefonsamtalene at de ønsket mer informasjon om bivirkninger.

3.12 Registrering og tolking av svarene

Noen av spørsmålene viste seg å være vanskelige å svare på og vanskelig å registrere. De spørsmålene som var vanskelige å svare på var de der pasientene selv skulle skrive svarene i stedet for å krysse av i en boks. Disse svarene ble også vanskelig å registrere siden hver av pasientene hadde sin egen individuelle måte å ordlegge seg på, og dermed måtte svarene tolkes. I tillegg var det noen av spørsmålene som ble misforstått.

- Spørsmål 1 ”Vet du hvilken sykdom/tilstand du får Marevan for?” var vanskelig å registrere da noen av pasientene krysset av for ”Ja”, men ikke skrev hvilken sykdom/tilstand de hadde. Derfor måtte det opprettes et eget svaralternativ som het ”Ja, uten forklaring”. Hvis pasientene svarte ”Ja” og skrev atrieflimmer som sykdom/tilstand, ble det registrert som ”Ja, atrieflimmer”.
- Spørsmål 2 ”Kjenner du til hvilket nivå/område din INR-verdi bør ligge innenfor?” ga store utfordringer ved registrering. Pasientene hadde vært svært nøyaktige når de spesifiserte nivået/området slik at det ble mange forskjellige svaralternativer. Etter å ha registrert alle verdiene individuelt, ble det besluttet å se på hvor mange av pasientene som hadde en INR-verdi innenfor det området som er anbefalt for den aktuelle sykdommen.
- Spørsmål 3 ”Når på dagen tar du Marevantablettene dine? Angi klokkeslett eller tidsintervall.” ble delt inn i svaralternativene 00.00 – 05.59, 06.00-11.59, 12.00-17.59, 18.00-23.59, 06.00-17.59 og 12.00-23.59.
- På spørsmål 6 ”Hvordan får du beskjed om antall tabletter Marevan du skal ta etter INR-kontrollene?” skulle pasientene svare på om de fikk muntlig eller skriftlig beskjed. Videre skulle bare de som hadde fått muntlig beskjed svare på spørsmål 7 (”Hvis denne informasjonen blir gitt muntlig (per telefon eller ansikt til ansikt), hvem gir deg denne informasjonen?”). Flere av pasientene hadde svart at de bare fikk skriftlig beskjed, men likevel svart på spørsmål 7. Bare de som hadde svart at de fikk muntlig beskjed ble registrert på spørsmål 7.
- Svarene på spørsmål 12 (”Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da apoteket om at du bruker Marevan?”) og spørsmål 13 (”Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da legen om kjøpet?”) ble sammenlignet for å se om det var forskjell i hvem pasientene informerte.
- Svarene på spørsmål 21 (”Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?”) ble registrert slik at hvis pasienten svarte ”Ja”, og ikke forklarte hva de ville gjort om de oppdaget at de hadde glemt å ta tablettene sine dagen før, ble det registrert som ”Ja, ingen forklaring”. Har de svart ”Nei” og med forklaring, ble ”Nei” og forklaringen registrert sammen.

4 Diskusjon

4.1 Pasientmaterialet

I Norge er det ca. 50 000 Marevanpasienter. Regnet etter innbyggertall burde det være ca. 650 i Tromsø kommune. I denne spørreundersøkelsen var intensjonen å inkludere alle som i løpet av ca. 4 måneder kom til ett av byens apotek med resept på Marevan. Apotekene fikk delt ut 227 konvolutter med informasjonsmateriell og spørreskjema, det vil si at litt over 1/3 av antatt antall Marevanpasienter ble spurt om å delta. Dette kan synes lavt, men det kan skyldes at befolkningen i Tromsø er yngre enn i resten av landet og at estimatet på antall Marevanpasienter dermed blir for høyt [83, 84]. I tillegg ble sykehus-/sykehjemspasienter og de pasientene som er tilknyttet hjemmesykepleien (og dermed ikke henter sin egen medisin på apoteket) ikke inkludert i undersøkelsen. Totalt ble 166 pasienter inkludert. Noen (39) av disse pasientene var ikke bosatt i Tromsø kommune. Ved å bare inkludere pasienter som kom på apoteket, fikk man et diagnosemessig bredt utvalg blant de friskere Marevanpasientene. Pasienter i sykehjem eller pasienter som har hjemmesykepleier, vil ha mindre behov for kjennskap til og kunnskaper om egen medisinerings siden andre ofte styrer legemiddelbruken til denne gruppen. Pasienter innlagt på sykehus vil ha varierende behov alt etter hvilken hjemmesituasjon de utskrives til.

4.2 Demografiske data

I undersøkelsen var det flere menn enn kvinner. En mulig forklaring på dette kan være at hjerte-/karsykdommer forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner før fylte 65 år [85]. Atrieflimmer kan blant annet oppstå som følge av hjerteinfarkt [86]. Den relativt høye gjennomsnittsalderen for pasientene i vår undersøkelse skyldes nok at risiko for atrieflimmer, venøs tromboembolisme og pulmonær embolisme øker med alderen [87, 88]. Årsaken til at det kun var kvinner i aldersgruppen 18 - 29 år kan være p-pillebruk.

4.3 Indikasjon og INR-verdi

4.3.1 Indikasjon

Atrieflimmer er den hyppigste indikasjonen for antikoagulasjonsbehandling over lang tid i Norge [28], og var også den hyppigst angitte indikasjonen for bruk av Marevan i vårt materiale. Det er kjent at forekomsten av atrieflimmer er høyere hos menn enn hos kvinner, og at forekomsten øker med alderen [87, 89]. Dette var også tilfelle i denne undersøkelsen. En fjerdedel av pasientene oppga tromber og emboli som indikasjon for warfarinbehandling. Kjønn-, alders-, og diagnosemessig kan det derfor antas at pasientene i undersøkelsen er et representativt utvalg for Marevanpasienter.

Bare et fåtall av pasientene kjente ikke til hvorfor de fikk Marevan. Om dette skyldes at de ikke hadde fått vite indikasjonen sin eller om de hadde mange sykdommer som gjorde at det ble vanskelig å vite hvilken medisin som skulle tas for hva, vet man ikke.

Grunnen til at de aller fleste kunne oppgi indikasjonen for sin Marevanbruk, kan være at pasientene bør ha et INR-kort der både indikasjon og anbefalt INR-nivå er angitt. Pasientene kan altså ha sett på INR-kortet når de svarte på spørsmålene om indikasjon og INR-nivå.

4.3.2 INR-verdi

Ti prosent av pasientene kjente ikke til INR-verdien sin. Noe av forklaringen på dette kan være at de nettopp hadde startet på behandlingen, og dermed ikke hadde oppnådd en stabil INR-verdi ennå. I tillegg kan det være at ikke alle visste at anbefalt INR-nivå skal stå på INR-kortet. Likevel er det mye som tyder på at pasientene kjente til INR-kortet, og brukte dette da de svarte, siden svært mange hadde oppgitt veldig nøyaktige tall, slik som 2,3-2,8 og 2,4-3,3. I studien gjennomført av Anticoagulation Europe, der det også var inkludert 100 norske pasienter og til sammen 711 pasienter fra Storbritannia, Frankrike, Tyskland, Italia, Spania, Sverige og Norge, var det bare $\frac{3}{4}$ av alle pasientene fra alle landene som kjente til hva INR-verdien burde være [90].

Pasientenes selvrapporterte INR-verdier i vår undersøkelse stemte godt overens med anbefalte INR-verdier for de aktuelle tilstandene.

4.4 Pasientenes kjennskap til tegn på overdosering

I vår undersøkelse var det mange pasienter som ikke kjente til de vanligste tegnene på overdosering (blåmerker, neseblødning, blod i avføring, blødende tannkjøtt, svart avføring og blod i urinen) man skal være obs på ved bruk av Marevan. Dette er betenkelig, siden slike bivirkninger er tegn på mulig overdosering, og kan indikere behov for en doseendring. Ved neseblødning bør man straks kontakte legen, men hvis pasientene ikke kjenner til det, kan blødningen pågå lenge før de kontakter lege. Manglende kjennskap til tegn på overdosering kan tyde på mangelfull informasjon fra helsepersonell og manglende kjennskap til/forståelse av pakningsvedlegget til Marevan.

Når det gjelder avsnittet om bivirkninger i pakningsvedlegget kunne det kanskje vært bedre formulert. For eksempel står det: ”Informér lege dersom du får bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.”. De bivirkningene som er nevnt er ”blødning (vanlig), diaré, hudforandringer, forhøyede leverenzymmer og håravfall (alle sjeldne)” [30]. Noen kan tolke dette som at man ikke trenger å si i fra hvis man opplever blødning, siden det er en vanlig bivirkning. Setningen kunne for eksempel formuleres slik: ”Informér lege dersom du opplever bivirkninger.”.

Det tegnet flest kjente til var blåmerker. Dette er nok det tegnet som vil oppleves som minst farlig av pasientene, men det er likevel et tegn som kan være en indikasjon på overdosering. Kan det være at dette tegnet blir nevnt for pasientene fordi det er minst skremmende?

I en irsk undersøkelse med 160 warfarinpasienter ved en antikoagulasjonsklinikk ble det undersøkt om pasientene kjente til hva som skjer hvis man tar for mye eller for lite warfarin. Det var 119 (74 %) pasienter som ikke kjente til farene ved overdosering, mens 97 (61 %) var usikre på hva som skjer ved underdosering [91]. En undersøkelse fra antikoagulasjonsklinikken ved St. Mary's Hospital i London viste at blant 50 pasienter kunne 60 % identifisere tegn på blødning, 56 % identifisere blåmerker, og 36 % identifisere tromboser [92].

I denne undersøkelsen var det signifikant forskjell mellom kjønnene med henhold til hva de kjente til av tegn på overdosering, mens det ikke var signifikant forskjell på pasienter under og over 60 år. I en studie fra Hong Kong ble derimot alder identifisert som en viktig faktor for dårlig pasientkunnskap, mens lengre varighet på behandlingen og det å motta informasjon fra

en warfarin-brosjyre var assosiert med bedre kunnskap [93]. Det er vanskelig å si hvorfor kvinnene kjente bedre til tegnene enn mennene. Kan dette skyldes at kvinner er mer opptatt av helserelaterte problemer?

4.5 Informasjon fra helsepersonell til pasient

Når helsepersonell skal gi informasjon til pasientene er det svært viktig at de ser an pasientene først. Særlig viktig er dette når man skal informere om tegn på overdosering. Alle mennesker er forskjellige, og for noen kan det være skremmende å høre om disse tegnene. Noen pasienter kan bli så skremt at de slutter å ta tablettene. Derfor er det viktig at opplysninger om overdoseringstegn balanseres med informasjon om nytteverdien ved behandlingen. Andre pasienter vil gjerne vite alle mulige tegn på overdosering uten at det påvirker deres compliance. Av den grunn kan det være vanskelig å lage et ”standardmanuskript” til pasientinformasjon. Det er en utfordrende og viktig oppgave helsepersonell har når det gjelder å informere om disse tegnene. Det er viktig at helsepersonell er tilgjengelige for spørsmål og har en åpen kommunikasjon med pasientene slik at det er rom for å stille spørsmål.

4.5.1 Informasjonsmaterieil

I terapiheftet ”*Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon*” av Reikvam og Sandset oppfordres foreskriverne til å gi pasientene informasjonheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” [28, 57]. Informasjonsheftet dekker det mest grunnleggende som pasientene bør kjenne til. Pasientene kan også lese om Marevan i pakningsvedlegget som følger med boksen med Marevan. Dermed har pasientene i hvert fall én skriftlig kilde de kan bruke hvis det er noe de lurer på.

En tredjedel av pasientene i denne undersøkelsen hadde imidlertid oppgitt at de ikke hadde fått dette informasjonsheftet. En mulig måte å redusere dette tallet på er at farmasøyter på apotek (og i sykehus) deler ut og gjennomgår denne brosjyren med pasientene. Dermed vil det bli større rom for at pasienten kan stille spørsmål som kan oppklare eventuelle misforståelser.

Det er viktig at legene fortsetter å utlevere heftet, slik at all informasjonen som pasientene får muntlig i begynnelsen av behandlingen, også blir gitt skriftlig. Svært få av pasientene oppga

at de hadde fått heftet fra en farmasøyt på sykehus. Dette skyldes nok ikke at farmasøytene der ikke leverer ut heftene, heller at det er få farmasøyter som jobber på avdelingene og kommer i kontakt med de aktuelle pasientene.

Under et VETT-kurs i Tromsø høsten 2005 ble deltagerne der oppfordret til å dele ut informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”. Flere av pasientene som deltok i denne undersøkelsen, og som fylte ut spørreskjemaet i etterkant av dette kurset, opplyste at de først nettopp hadde mottatt dette informasjonsheftet. Farmasøyter kan derfor kanskje være en viktig, og motivert, målgruppe med hensyn på å endre praksis for å øke kunnskapsnivået hos pasienter.

En av pasientene fortalte på telefonen at det ikke fulgte med pakningsvedlegg til Marevan. Pasienten hadde ikke sett at vedlegget ikke ligger i selve boksen (slik som det gjør i blisterpakningene), men er limt fast på utsiden av boksen. Det kan ikke utelukkes at flere ikke kjenner til hvor de finner pakningsvedlegget, og kanskje ikke vet hva man kan finne av opplysninger der. Også dette burde helsepersonell, og da særlig apotekpersonalet, bli flinkere til å informere om. Pasientene må kjenne til at det finnes et pakningsvedlegg med informasjon om behandling med Marevan.

4.5.1.1 Mottatt informasjonsmateriell versus kunnskap/handling

Over halvparten av de som ikke hadde fått informasjonsheftet informerte ikke apoteket om bruk av Marevan ved kjøp av reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter og legen om kjøpet, mens nesten $\frac{3}{4}$ av de som hadde fått heftet informerte apotek og lege om henholdsvis warfarinbruk og kjøp. Dette kan tyde på at de som hadde fått dette informasjonsheftet var flinkere til å informere apoteket og legen, og at informasjonsheftet kan se ut til å være nyttig.

Det at flere enn forventet kjente til minst ett av tegnene man skal være obs på ved bruk av Marevan når de hadde mottatt informasjonsheftet, og flere enn forventet ikke kjente til tegnene når de ikke hadde fått heftet, kan tyde på at heftet øker pasientenes kunnskaper om bivirkninger.

4.5.2 Informasjon til pasientene ved oppstart av behandlingen

Bare en av fem pasienter kunne ikke huske om de hadde fått informasjon eller hadde ikke fått informasjon ved oppstart av behandling med Marevan. Opplysninger om behandlingsvarigheten ble ikke innhentet i denne undersøkelsen. Det er likevel grunn (på generelt grunnlag) til å anta at legemiddelinformasjon bør gjentas og ikke bare være en engangforeteelse ved oppstart av behandlingen.

I studien AntiCoagulation Europe gjennomførte i 2004, svarte 56 % av de norske at de fikk informasjon da de ble diagnostisert, mot 89 % av tyskerne og 85 % av spanjolene [94]. En fjerdedel av alle pasientene kunne ikke huske at de hadde fått noen informasjon om tilstanden sin da de ble diagnostisert [95]. Det er et positivt resultat at flere pasienter i vår undersøkelse enn i den europeiske hadde fått informasjon ved oppstart av behandlingen med Marevan. Likevel burde tallet ideelt sett være nærmere 100 %, siden Marevan kan være en potensielt farlig medisin hvis den ikke blir brukt på rette måten. I tillegg fører bruk av Marevan til endring i livsstil, slik at det er viktig at pasientene vet hvilke endringer de må gjøre. Her er det et forbedringspotensial.

4.5.3 Informasjon til pasientene under behandlingen

Godt over halvparten av pasientene oppga at de hadde fått informasjon fra fastlege/allmennlege og/eller lege på sykehus. Siden det er legene som forskriver Marevan, regulerer dosering og har jevnlig kontakt med pasientene, bør nok prosenttallet minst være såpass høyt. Andelen som hadde fått informasjon fra farmasøyt på apotek er lav. Dette kan skyldes at pasientene ikke vet hvem farmasøytene er. En annen grunn kan være at det er dårlig tid på et apotek til å gi informasjon, og at pasientene føler at det ikke er tid til å stille spørsmål på apoteket. Likevel bør nok farmasøytene ta seg tid til å snakke med Marevanpasientene, slik at de er sikre på at pasientene har nødvendig informasjon for å kunne bruke Marevan på riktig måte.

Det er skremmende at det var pasienter som hadde oppgitt at de ikke hadde fått informasjon fra noen av helsepersonellgruppene nevnt i spørsmålet. Det burde være en selvfølge at absolutt alle i hvert fall fikk den informasjonen som er nevnt i pakningsvedlegget ved oppstart av behandlingen, og at denne informasjonen ble gjentatt minst én gang i året.

I en undersøkelse fra Frankrike var det ingen forskjell i korrelasjonen mellom compliance og ustabilitet i INR-verdiene mellom to grupper som fikk ulik mengde informasjon. Den ene gruppen mottok så lite informasjon som var etisk forsvarlig, og det ble ikke lagt vekt på nødvendigheten av en nøyaktig compliance eller gitt spesifikk informasjon om årsakene til ustabilitet i antikoagulasjonen. Disse punktene var grundig forklart til den andre gruppen. Sistnevnte gruppe fikk informasjon ved hjelp av visuelle hjelpemidler, ble besøkt daglig av sykepleiere og leger som gjentok enkelte saker, og ble testet daglig i deres opplæring. For begge gruppene ble opplæringen gitt frem til utskrivning fra sykehuset. Resultatet fra studien viste at god compliance ikke var den viktigste faktoren for stabilitet i INR-verdier. Varierende INR-nivå kunne skyldes problemer med dosebestemmelse, eller genetiske- eller miljørelaterte faktorer, inkludert legemiddelinteraksjoner og diett [96]. I en studie fra New York, USA, ble det undersøkt om det var sammenheng mellom god kunnskap om behandlingen med warfarin og god antikoagulasjonsbehandling hos pasienter ved to antikoagulasjonsklinikker. Studien viste at kunnskap ikke var assosiert med god antikoagulasjonsbehandling [65]. En studie fra Ohio, USA, med 325 pasienter over 65 år, viste derimot at en omfattende opplæring reduserte frekvensen av alvorlige blødninger og ga bedre kontroll på INR hos eldre pasienter som fikk opplæring ved starten av behandlingen [97].

4.5.4 Hvem pasientene ønsker å få informasjon fra

Pasientene ønsket i hovedsak å få informasjon fra fastlegen/allmennlegen, noe som må anses som naturlig, siden det er legen pasientene oftest bør komme i kontakt med, og som dermed skal ha størst mulighet for å gi informasjon. Bare en femtedel ønsket informasjon fra farmasøyt på apotek, og enda færre fra farmasøyt i sykehus. Disse tallene er lave. Det kan skyldes at pasientene ikke vet hva en farmasøyt kan. I tillegg kan det skyldes at det å komme inn på et apotek oppleves som hektisk, og at pasientene ikke får ro til å sette seg ned for å diskutere det de lurer på. Noen mente det var likegyldig hvem som informerte dem. Man må anta at de har ment at det var likegyldig hvem av helsepersonellgruppene nevnt i spørsmålet som gir dem informasjon, og at det viktigste er at den som informerer innehar god faglig kunnskap om legemidlet og behandlingen.

4.5.5 Skriftlig eller muntlig informasjon

Nesten halvparten av pasientene ønsket å få informasjonen bare skriftlig og en fjerdedel muntlig og skriftlig. Det betyr at pasientene ønsker mer informasjon, og på en slik måte at de selv kan lese seg til den når de har tid. Samtidig vil også en del ha informasjonen muntlig, så det å levere ut informasjonsheftet til pasientene og samtidig gjennomgå dette kan kanskje være gunstig. I en amerikansk studie publisert i 1986 undersøkte Robinson *et al* effekten av et strukturert opplæringsprogram på compliance hos 150 psykiatriske pasienter. De fant at de pasientene som mottok skriftlig informasjon med muntlig gjennomgang av informasjonen, og de som mottok skriftlig informasjon, hadde bedre compliance enn de som fikk det som var standard informasjon, men at det bare var ved muntlig gjennomgang av informasjonen man fikk signifikante endringer i compliance [98].

I en norsk studie fra 2002 så man på behandlingskvaliteten ved overgang fra behandling i sykehus til behandling i primærhelsetjenesten hos pasienter med venøs tromboembolisme. Informasjon om warfarinbehandling i primærhelsetjenesten ble gitt muntlig til 42 % av pasientene, skriftlig til 5 % og både skriftlig og muntlig til 53 %. I samme studie mente majoriteten av de forespurte pasientene at muntlig informasjon var tilstrekkelig (86 %) [7]. I Norge har professor Per Morten Sandset sagt: ”Pasientene har generelt et stort informasjonsbehov, spesielt skriftlig, ettersom et fåtall husker det legen sier under en enkelt konsultasjon” [94]. Et annet argument for å gi skriftlig informasjon er at skriftlig kommunikasjon er effektivt og den minst kostbare metoden for å informere og instruere pasientene dersom det fungerer [68]. Forutsetningen er at informasjonen er skrevet på et språk som er forståelig for målgruppen, og at den faktisk leses.

4.6 Informasjon fra pasient til helsepersonell

4.6.1 Informasjon om reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter

”–Vi har et tabubelagt forhold til naturmidler. Pasientene vegrer seg for å fortelle at de tyr til ”konkurrerende” forhold. Andre land er mer åpne til naturmidler”, sier spesialist i allmenntidmedisin, Terje Risanger i Oslo til Dagens Medisin. Han mener i tillegg at pasientene ikke kjenner til hvor farlig det er å kombinere warfarin med enkelte andre legemidler. Dette ble sagt som en kommentar til AntiCoagulation Europe-studien, der 60 % av de norske

pasientene oppga at de ikke informerte verken apotek eller lege om samtidig bruk av warfarin og naturlegemidler. Dette var dårligst i Europa [94]. Til sammenligning var det ca. en tredjedel i vår undersøkelse som svarte at de ikke informerte apoteket om at de brukte Marevan når de kjøpte reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter og legen om kjøpet. Tallene kan tyde på at en del pasienter ikke er klar over potensialet for interaksjoner og dermed en potensiell endring i INR-verdi. Som følge av bruk av naturlegemidler bør alle pasienter bli opplært til å si i fra hvis de starter eller slutter med et legemiddel, inkludert reseptfrie legemidler og naturmidler, og matvarer samtidig som de bruker warfarin [9, 48].

En del av pasientene informerte aldri apoteket om bruken av Marevan ved kjøp av reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, men informerte legen om kjøpet. Det er positivt at de i hvert fall informerte noen, men hvilken kunnskap har legen om naturmidler og interaksjoner med warfarin? For farmasøytene er det en stor oppgave å nå ut med sin kunnskap, slik at pasientene føler at de kan og bør informere denne gruppen helsepersonell. Farmasøyter kan også identifisere mulige legemiddelinteraksjoner ved å spørre pasientene som bruker warfarin om bruk av naturmidler, helsekostprodukter og reseptfri medisin [48]. Dermed kan man også ”fange opp” de pasienter som oppgir at de verken informerer apoteket eller legen, og dermed forhindre potensielle interaksjoner.

Det var flere som svarte at de ikke kjøper slike produkter (altså reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter). Antallet kan være for høyt, da det ikke er sikkert at alle har tenkt at for eksempel de vitaminene de tar er et helsekostprodukt. I tillegg er det verdt å legge merke til at flere har svart at de ikke kjøpte slike produkter når spørsmålet var om de informerte apoteket om sin warfarinbruk, enn når spørsmålet var om de informerte legen om kjøpet. Hva dette skyldes, er vanskelig å si. En forklaring kan være at de ikke kjøpte reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, men et annet sted, og derfor ikke informerte apoteket. I tillegg kan det bety at de ikke kjøpte slike produkter, men hadde de gjort det ville de informert legen.

Ved en klinikk i Baltimore, USA, ble det undersøkt om pasientene (N = 65) brukte naturmidler samtidig som warfarin og om de hadde diskutert bruken med helsepersonell. Sytten prosent oppga at de brukte naturmidler. Ingen av pasientene oppga at en lege hadde foreslått bruk av naturmidler. Over to tredjedeler (70 %) oppga at ingen ved klinikken hadde diskutert bruk av naturmidler med dem [99]. I Sørvest-England ble prevalensen av bruk av

naturmidler ved samtidig bruk av warfarin undersøkt (N = 1360). De fant at 19 % av de forespurte brukte ett eller flere naturmidler. Bruken av naturmidler hadde ikke blitt diskutert med helsepersonell hos 92 % av pasientene. Tjueåtte prosent tenkte at det å bruke naturmidler kunne eller definitivt kunne påvirke andre legemidler som var foreskrevet av deres leger, mens for pasienter som brukte reseptfrie legemidler var det mindre sannsynlig å mene noe slikt [100].

Det er ikke kjent hvor mange norske Marevanpasienter som også bruker naturmidler. I 2002 var omsetningen av naturmidler ca. 2,2 milliarder kroner, mens omsetningen av naturlegemidler i 2003 var 55,5 millioner kroner i Norge. Naturlegemiddelsalget utgjør ca. 2,4 anbefalte døgndoser/innbygger/år (aldersgruppen 0-12 år er utelatt) [101]. Det er nærliggende å tro at en god del av Marevanpasienter også bruker natur(lege)midler, og apotekfarmasøyter er en gruppe helsepersonell som særlig bør være obs på dette. Samtidig viser omsetningstallene at bruken av naturmidler er langt mer omfattende enn bruk av naturlegemidler. Det er altså midler i salg via kanaler der det ikke er kompetanse til å vurdere samtidig bruk av warfarin og naturmidler. I tillegg er ikke effekten og alle innholdsstoff i alle naturmidler kjent, og gjør det dermed vanskeligere å vurdere om det er en potensiell interaksjonsfare.

4.6.2 Informasjon om warfarinbruk til annet helsepersonell

Nesten alle pasientene i vår undersøkelse ville informert andre leger enn fastlegen hvis de kom i kontakt med dem om at de brukte Marevan. Åtte av ti ville ha informert tannlegen. Pasientene vet tydeligvis at dette er viktig. I heftet *”Legens råd til pasienter som behandles med Marevan”* står det: ”Ved små inngrep og tannbehandling er det vanligvis tilstrekkelig å hoppe over eller redusere Marevandosens i 1-2 dager før. I god tid bør du ta initiativet til at tannlegen og legen din samarbeider om hvordan Marevan skal doseres i forhold til den planlagte behandling.”[57]. Selv om mange av de som oppsøker tannlegen bare skal ha en rutinesjekk, kan det være lurt at pasientene også opplyser tannlegen om bruken av Marevan. Nesten 3 av 4 svarte at de ville informert ambulanspersonell. Dette er bra siden det man forteller ambulanspersonalet kan være avgjørende for videre behandling på legevakt eller sykehus. Av og til når man kommer i kontakt med ambulanspersonell, er man ikke ved bevissthet, og det er i slike tilfeller spesielt viktig å ha INR-kortet med seg. Pasientene som ikke vet hvem de ville ha informert, eller som ikke ville ha informert noen, må gjøres

oppmerksom på hvem de i hvert fall bør informere om sin bruk av Marevan og hvorfor dette er så viktig.

Ingen av pasientene nevnte farmasøyt på spørsmål om hvilket helsepersonell de ville informert. Om dette betyr at de ikke ville informert farmasøyter er vanskelig å si. Det er rimelig å tro at hvis farmasøyt hadde vært et konkret svaralternativ, ville flere ha krysset av for det. Ved å gi svaralternativer slik det var gjort, oppnår man bare å få begrensede svar [102]. Hadde det blitt stilt et åpent spørsmål, der pasientene selv skulle fylt ut alle helsepersonellgrupper de ville informert, ville nok neppe farmasøytene blitt nevnt så ofte, fordi det antagelig ikke er så mange som vet eller tenker over at farmasøyter faktisk er helsepersonell. I tillegg ville kanskje flere av de gruppene som er nevnt i svaralternativene blitt glemt av pasientene.

4.7 Informasjon om videre dosering av warfarin etter en INR-kontroll

4.7.1 Informasjon om dosering

Det er positivt at ca ¼ fikk skriftlig beskjed om antall tabletter de skulle ta. Da har pasientene en lettere tilgjengelig kilde hvis usikkerhet oppstår. Dette er spesielt viktig for de pasientene som ikke har en stabil INR-verdi og som dermed endrer doseringen ofte, noe som ofte er tilfelle i begynnelsen av behandlingen. Tallet om muntlig informasjon om dosering kan synes høy. Det kan være vanskelig å huske hvor mange tabletter man skal ta, særlig hvis man tar ulikt antall tabletter hver dag. Kanskje er antall pasienter som får både skriftlig og muntlig beskjed lav i forhold til virkeligheten, da pasientene kan ha glemt at doseringen skrives på INR-kortet, og dermed tenker at de bare får muntlig beskjed etter kontrollene.

I den norske undersøkelsen fra 2002 fikk 15 % beskjed om den videre doseringen pr. telefon [7]. Dette er et høyere antall enn i vår undersøkelse. Det negative med å få vite doseringen pr. telefon er at kanskje færre får beskjeden skriftlig, og dermed har færre en skriftlig kilde som de kan se på ved usikkerhet omkring doseringen. Likevel kan det være at flere skriver ned beskjeden når de får den pr. telefon enn når de får den ansikt til ansikt.

Pasientene svarte på hvordan de fikk beskjed om antall tabletter Marevan de skulle ta etter INR-kontrollene, og ikke hvordan de fikk beskjed hvis det var endring i doseringen. Det er viktigere at de får skriftlig beskjed når det er en endring i doseringen, enn hvis de bare skal fortsette med samme antall tabletter som tidligere.

4.7.2 Muntlig informasjon om dosering

Av de pasientene som opplyste at de fikk muntlig beskjed pr. telefon om antall Marevantabletter de skulle ta etter INR-kontrollene, fikk overraskende mange beskjeden fra en legesekretær og ikke fra legen. Så lenge doseringen er den samme og pasienten ikke har noen spørsmål om doseringen kan det være greit at legesekretæren overfører beskjeden. Hvis det derimot er en endring i dosering, burde det være en selvfølge at legen ga beskjeden. Har pasienten spørsmål bør han/hun få anledning til å snakke med legen, selv om det er legesekretæren som gir beskjeden.

Av de pasientene som opplyste at de fikk muntlig beskjed ansikt til ansikt, fikk over 80 % beskjeden fra lege. Det er bra at så mange fikk beskjeden direkte fra legen. Andelen som fikk muntlig beskjed fra legesekretær er likevel høyere enn forventet. Konsekvensen blir at pasientene ikke automatisk får muligheten til å stille legen spørsmål angående doseringen.

4.7.3 Når får pasientene resultatet av INR-målingen?

De aller fleste opplyste at de fikk vite INR-verdien samme dagen som INR-kontrollen var. Det gir et mye bedre resultat enn i den norske studien fra 2002. Da gikk det gjennomsnittlig 1,8 dager fra blodprøvetaking til pasientene fikk beskjed om videre dosering av warfarin. I løpet av to dager hadde 80 % fått beskjed om videre dosering [7]. Det er særlig viktig med rask tilbakemelding hvis pasientene har for høy eller for lav INR-verdi, slik at dosen raskere kan endres. Forklaringen på den høyere andelen pasienter som fikk måleresultatet nå sammenlignet med i 2002 er nok at flere allmennleger/legekontorer har eget INR-måleutstyr i dag.

4.8 Tilfredshet med informasjon om Marevan

4.8.1 Fornøyd med informasjon om Marevan

Nesten alle pasientene både i vår studie og i den norske studien fra 2002 syntes de fikk klar/god informasjon om antall tabletter de skulle ta etter INR-kontrollene [7]. Pasientene er altså stort sett fornøyde, uavhengig av om de får informasjonen muntlig eller skriftlig, raskt eller sent. I følge Bowling er det anerkjent at pasienter oftere vil støtte en påstand enn å være uenig med den motsatte påstanden [102]. Det vil si at færre pasienter vil svare nei på spørsmålet ”Synes du beskjeden om antall tabletter du skal ta etter INR-kontroll (blodprøve) er klar/god?” enn antallet som vil svare ja på spørsmålet ”Synes du beskjeden om antall tabletter du skal ta etter INR-kontroll (blodprøve) er uklar/dårlig?”. Tilfredshet kan derfor være et høyst usikkert mål på kvaliteten av den informasjonen som gis. Kanskje er det bedre å kartlegge det faktiske kunnskapsnivået til pasientene?

Halvparten av pasientene var godt fornøyde med informasjonen de hadde fått vedrørende Marevan. I den norske studien fra 2002 var 81 % av pasientene tilfredse med informasjonen de hadde fått om behandlingen av tromboembolisk sykdom [7]. Dette var pasientenes subjektive oppfatning, og forteller egentlig ikke så mye om kvaliteten på informasjonen; heller ikke om pasientene hadde fått med seg det viktigste.

Det er svært viktig at de pasientene som ikke var fornøyde med informasjonen, får den informasjonen de mangler. Dette kan være med på å forbedre bruken og forståelsen for bruk av Marevan, og vil kunne redusere forekomsten av alvorlige bivirkninger. I den europeiske studien av AntiCoagulation Europe toppet norske pasienter statistikken med å være mest misfornøyd med den informasjonen de fikk hos legen om bruken av legemidler [94]. Om dette skyldes at norske pasienter fikk mindre informasjon enn andre europeiske pasienter, eller om de var mer kravstore, er imidlertid uklart. I alle fall må pasientene få mer informasjon, og ikke bare fra legen. Sykepleiere og farmasøyter må også bidra med sin kunnskap.

En fjerdedel av pasientene i vår undersøkelse ønsket mer informasjon, mens 41 % av de norske pasientene i studien fra AntiCoagulation Europe ønsket mer informasjon [94]. For de pasientene som ønsket mer informasjon, er det viktig at de får det. I vår undersøkelse ble det ikke spurt spesifikt om hva de ønsker mer informasjon om (for eksempel bivirkninger, interaksjoner med andre legemidler/reseptfrie legemidler/naturmidler/mat, glemt å ta dosen

osv.). Akkurat dette burde kanskje vært undersøkt, da det kan være noen områder som det blir gitt nok informasjon om, mens andre burde det gis mer informasjon om.

En tredjedel av de som ikke hadde fått informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”, sa de gjerne vil ha mer informasjon. Denne informasjonen vil svært mange ha skriftlig. En nærliggende løsning her er at informasjonsheftet utleveres rutinemessig og gjennomgås med absolutt alle Marevanpasienter, slik at alle pasientene får samme skriftlige informasjon.

4.8.2 Aldersfordeling og kjønn

Tilfredshet med informasjon var uavhengig av alder og kjønn. Man kunne kanskje tro at yngre pasienter generelt er mer skeptisk, eller mer kravstore, til helsevesenet, og dermed ville være mindre tilfredse med informasjonen de hadde fått, men det er ingenting som støtter denne antagelsen i vår undersøkelse.

4.8.3 Tilfredshet med mottatt informasjon versus faktisk kunnskap/handling

Pasientene kan være tilfredse selv om de mangler mye kunnskap om Marevan. Dette kan skyldes at de ikke kjenner til at de mangler kunnskap, og derfor ikke vet at de har behov for mer kunnskap. Andre pasienter igjen kan ha funnet ut at de mangler denne kunnskapen ved at de har tilegnet seg den selv, og er dermed misfornøyd med informasjonen de har fått. Dette ble blant annet vist i en studie på kanadiske warfarinpasienter, som var fornøyd selv om de hadde liten kunnskap om behandlingen [103].

Ca. 40 % av pasientene i vår undersøkelse som aldri fortalte apoteket om at de brukte Marevan når de kjøpte reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter, eller fortalte legen om et slikt kjøp, var godt fornøyd med informasjonen de hadde fått om Marevan. Bare ca. en fjerdedel av disse to gruppene ønsket mer informasjon om Marevan. Dette er et tankekors siden man vet at Marevan interagerer med en god del reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter. Tydeligvis er dette noe pasientene ikke kjente til, eller hadde forstått viktigheten av.

Færre enn forventet var fornøyde med informasjonen selv om de hadde fått informasjonsheftet. Dette kan skyldes at når de har lest heftet, har de skjönt at de har manglet en del informasjon, og derfor tenker at det sikkert finnes mer informasjon som de burde kjenne til. De som var fornøyde med informasjonen og ikke hadde krysset av for at de ønsket mer informasjon, hadde kanskje ikke behov for mer informasjon foreløpig. Når det gjelder de pasientene som ønsket mer informasjon, og som ikke hadde fått heftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”, bør de få dette heftet.

Ut i fra resultatene fra denne undersøkelsen kan det se ut som om at det ikke er noen sammenheng mellom tilfredsheten til pasientene og deres faktiske kunnskap.

4.9 Dosering og doseringseske

4.9.1 Tidspunkt dosen taes

Antall pasienter som tok tablettene før kl. 12.00 og etter kl. 18.00 var nesten likt, mens det kan virke som om pasientene hadde andre rutiner den dagen de skulle på INR-kontroll fordi de da tok tablettene senere på dagen. Bare svært få oppga at det varierte når de tok tablettene. I tillegg oppga en fjerdedel av pasientene som var fornøyde med informasjonen om Marevan, at de tok tablettene før INR-kontrollen (altså samme dag). SPC-teksten og pakningsvedlegget til Marevan anbefaler at pasientene tar tablettene til samme tidspunkt hver dag, mens informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” anbefaler at pasientene tar tablettene om kvelden [17, 30, 57]. Det vil si at de aller fleste følger anbefalingene gitt i SPC-teksten og i pakningsvedlegget på dager uten INR-kontroll, mens de følger rådet gitt i informasjonsheftet den dagen de er til INR-kontroll. I følge produktsjef for Marevan ved Nycomed Pharma AS bør pasientene oppfordres til å ta dosen på kvelden slik at de møter til INR-kontroll uten å ha tatt dagens dose. Dersom pasienten tar en tablett om morgenen før testen, kan dosen ha begynt å virke slik at tolkningen av prøvesvaret vanskeliggjøres [82]. Det vil si at de som tar tablettene før de skal til INR-kontroll, ikke får en optimal tolkning av resultatet på INR-prøven. Ut i fra dette rådet kan man si at pasientene ikke er klar over at de mangler en del kunnskap om behandlingen sin. Dette rådet fra Nycomed Pharma AS er litt villedende. Det er så klart viktig at pasientene tar tablettene på et fast tidspunkt, da det kan hjelpe til med compliance. Derimot er det lite sannsynlig at det å ta

tablettene på morgenen før INR-kontrollen kan innvirke på resultatet av INR-prøven i særlig grad. Warfarin har en halveringstid på ca. 37 timer og virker kun på koagulasjonsfaktorer i syntesefasen [9]. Det er derfor lite sannsynlig at INR-målingene i særlig grad påvirkes av når i doseintervallet prøven tas.

4.9.2 Bruk av doseringseske (dosett)

I informasjonsheftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*” anbefales det at pasientene skal bruke dosett for å ”kunne følge Marevanbehandlingen nøyaktig” [57]. Over halvparten av pasientene i denne studien brukte dosett. Pasientene ble imidlertid ikke spurt om de brukte mange medisiner, så det er vanskelig å vite hvor mange som burde bruke dosett på grunn av polyfarmasi. Informasjonsmedarbeier ved Nycomed Pharma AS, Siv Marsteintrædet sier på vegne av produksjefen for Marevan at ”veldig mange Marevanpasienter står på en lang rekke medisiner i tillegg til Marevan, og de har lett for å blande sammen medisiner, de kan glemme å ta dem eller ta feil. Dersom man bruker dosett vil slike problemer unngås. Dette er anbefalinger fra de fremste antikoagulasjonsekspertene i Norge.” [82].

Det er viktig med god opplæring av bruk av dosett, slik at ikke noen tar hele ukesdosen for Marevan mandag, hele ukesdosen for statiner tirsdag osv. Man må altså være sikker på at dosetten blir brukt riktig for å kunne si noe om det forbedrer compliance. Et annet viktig punkt er hvem som fyller dosettene til pasientene, dette ble det ikke spurt om her, og vi kan dermed ikke påstå at bruk av dosett automatisk fører til bedre compliance.

4.9.3 Glemte å ta dosen

Mange pasienter uttrykte usikkerhet omkring hva de skulle gjort hvis de glemte å ta Marevantablettene sine, både på spørreskjemaet og under telefonsamtalen. Mange hadde heller ikke noe forslag til hva de skulle gjort hvis en slik situasjon oppsto. Slik informasjon er gitt i pakningsvedlegget til Marevan (”Hvis du glemmer å ta Marevan til vanlig tid, skal du ta dosen så snart du kan samme dag. Har du glemt å ta Marevan en dag fortsetter du med vanlig dose neste dag. Har du glemt Marevan 2 eller flere dager bør du kontakte lege.”) [30]. Selv om pasientene ikke bør glemme å ta dosen sin, er det svært viktig at de blir informert om hva de skal gjøre og/eller at de kjenner til hvor de kan finne denne informasjonen, da sjansen er

stor for at noen glemmer å ta tablettene sine en eller annen gang i løpet av behandlingen. Av de som svarte at de hadde blitt fortalt eller lest hva de skulle gjort hvis de glemte å ta Marevantablettene sine oppga nærmere 40 % at de ville tatt normal dosering neste dag, mens nesten 15 % ville doblet dosen dagen etter. I tillegg var det svært få som ville sagt fra til legen om forglemmelsen. Forglemmelse kombinert med mangel på informasjon til legen kan resultere i dosejustering på feil grunnlag, og i slike tilfeller vil det være vanskelig å oppnå stabile INR-verdier. Pasientene bør derfor oppfordres til å ta kontakt med legen når de oppdager forglemmelsen, og få råd om hva de skal gjøre. Dermed vil også legen få vite om dette, og unngå unødvendige dosejusteringer ved neste INR-kontroll.

I spørreskjemaet ble pasienten oppfordret til å beskrive hva de ville ha gjort hvis de glemte en dose. Muligens ville flere svart at de ville kontaktet fastlegen hvis dette hadde vært et konkret svaralternativ.

4.10 Avtale om neste INR-kontroll

Det er pasienten selv som har ansvaret for å møte opp til INR-kontroll. For de aller fleste er det enklere å komme innom legekantoret når det passer en selv best. Derfor må pasientene ha mulighet til selv å være med på å bestemme når neste INR-kontroll skal være. Dette vil kanskje være med på å gjøre at pasientene opplever behandlingen mer positivt fordi de selv kan bestemme litt, og det vil kanskje også gi pasientene et enklere hverdagsliv.

4.11 Kommentarer fra pasientene

Mange av de som hadde skrevet kommentarer til slutt på spørreskjemaet var opptatt av at de måtte få mer informasjon om bivirkninger. Dette nevnte også en god del under telefonsamtalen. Siden ¼ av pasientene ikke kjente til de viktigste tegnene på overdosering, kan dette ses som en indikasjon på at pasientene både trenger og er motivert for å øke sine kunnskaper om bivirkninger.

Pasientene var også opptatte av å stille opp i undersøkelser som dette, slik at man kan finne ut mer om bruken av Marevan. Det var tydelig at svært mange var interessert i å lære mer om

sykdommen sin og bruken av legemidler, og det er naturlig siden Marevan er et legemiddel som i større grad enn mye annen medisinerer påvirker livsførselen til pasientene.

4.12 Registrering og tolking av svarene

Svarene ble registrert med tanke på å kunne kategoriseres. Når pasientene var bedt om å gi en kommentar til svaret, ble det imidlertid gitt svært mange forskjellige svar og dermed ble det vanskeligere å gruppere disse. Det er lite sannsynlig at registreringen har påvirket resultatet, men dette kan selvfølgelig ha forekommet når det gjelder spørsmålene der pasienten selv skulle skrive svaret.

4.13 Svakheter ved studien

4.13.1 Metode

Kun de som hentet Marevan på apoteket ble inkludert i denne spørreundersøkelsen. Det er derfor bare de aller friskeste Marevanpasientene som er studert her. Dette kan gi et skjevt bilde på hva pasientene egentlig kan om medisinbruken sin, og også på hvilke behov for informasjon en gjennomsnittlig bruker av warfarin har.

Noen av pasientene sendte inn spørreskjemaet før de ble oppringt, mens andre ble oppringt etter at spørreskjemaet var sendt inn. Det er likevel ikke sannsynlig at dette har påvirket svarene, siden pasientene bare ble informert om studien pr. telefon. Unntaket her er spørsmålene 10 ("Må du avtale time på forhånd når du skal ha neste INR-kontroll (blodprøve)?") og 21 ("Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?"). Da det ble oppdaget at pasientene muligens ikke hadde forstått spørsmålet slik det var ment, ble noen av pasientene stilt spørsmålet pr. telefon. Det ble imidlertid lagt stor vekt på å skille pasientens opprinnelige svar og svaret de ga over telefon. I de aller fleste tilfellene var skilnaden mellom disse to svarene om de hadde svart "Ja" eller "Nei", mens kommentaren fortsatt var den samme. Resultatene som er presentert her, er de som pasientene selv skrev på spørreskjemaet.

4.13.2 Bruk av spørreskjemaet: uklarheter og mangler

Spørreskjemaet inneholdt både åpne og lukkede spørsmål. Med lukkede spørsmål (spørsmål med svaralternativer) blir informasjonen man får begrenset ved at svaralternativene er gitt. Åpne spørsmål blir brukt hvis svarene er ukjente, for komplekse eller for mange til å vite hvilke alternativer man skal ha [102]. I dette spørreskjemaet ble åpne spørsmål brukt for eksempel der pasientene selv skulle kommentere rutinene ved avtale av neste INR-kontroll. Ulempen med åpne spørsmål, er at svarene kan bli fordreid under kodingsprosessen slik at meningen kan gå tapt [102]. I tillegg tar åpne spørsmål lengre tid for pasienten å fylle ut og det er vanskeligere å analysere svarene. Det er anbefalt at spørreskjema som pasientene selv skal fylle ut inneholder lukkede spørsmål med svaralternativer, fordi de fleste pasientene ikke vil ta seg tid til å skrive egne svar [102].

Når man stiller pasientene spørsmål med svaralternativer gir man samtidig pasientene et hint om hvilke svar som er forventet, og noen alternativer har de selv kanskje ikke tenkt på. Det er derfor viktig at alle fornuftige alternative svar er oppgitt, hvis ikke kan underrapportering bli et problem [102].

Nedenfor følger en spesifisering av hvordan svarene på de spørsmål som viste seg å være uklare ble tolket og registrert, samt forslag til hva som kunne vært annerledes.

4.13.2.1 Spørsmål 10

- Må du avtale time på forhånd når du skal ha neste INR-kontroll?
 - Nei
 - Ja (Vennligst beskriv rutinene)

Noen krysset av for ”Nei”, men beskrev likevel rutinene. For eksempel: ”Nei, legen bestemmer ny time”. Noen krysset av for både ”Ja” og ”Nei”, men beskrev ikke rutinene. Andre krysset av for ”Ja”, og beskrev rutinene. For eksempel: ”Ja, skrives på INR-kortet”. Det kunne virke som om pasientene forsto spørsmålet som om det var de som avtalte time, og dermed svarte ”Nei”, siden legen ga dem ny time. Kanskje ville det vært enklere for pasientene å svare på dette spørsmålet hvis de hadde fått alternativer å velge mellom. Ved å undersøke hvilke rutiner som er vanligst på de forskjellige legekantorene i forkant av undersøkelsen kunne man ha utarbeidet svaralternativer til pasientene.

4.13.2.2 Spørsmål 21

- Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?
 - Vet ikke
 - Nei
 - Ja (Vennligst beskriv hva du ville ha gjort om du oppdaget at du hadde glemt å ta tablettene dine dagen før)

Svært mange av pasientene svarte på dette som om det var to spørsmål, nemlig: ”Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?”, og ”Beskriv hva du ville ha gjort om du oppdaget at du hadde glemt å ta tablettene dine dagen før”. Når spørsmålet er langt er det større sannsynlighet for at pasientene ikke husker begynnelsen på spørsmålet og dermed bare besvarer siste del i spørsmålet. Dessuten bør spørsmål aldri inkludere to spørsmål i ett da dette vil føre til forvirring hos pasientene [102]. Det beste hadde vært å formulere spørsmål 21 som to spørsmål, da ville svaret vist både om dette var noe de hadde blitt fortalt, og hva de var fortalt. Slik som spørsmålet var formulert nå, var det en del som ikke krysset av for ”Ja”, ”Nei” eller ”Vet ikke”, og det gjorde det vanskelig å vite om forslaget til hva man skulle gjøre var noe de hadde lest eller kommet på selv.

Slike typer spørsmål som baserer seg på kunnskap bør helst unngås når pasientene selv skal fylle ut spørreskjemaet. Dette fordi pasientene kan spørre andre eller selv finne fram til svaret ved for eksempel å slå det opp [102]. For pasientene vil det ikke være en ulempe hvis de kjenner til hvem de skal spørre om råd eller hvis de vet hvor de finner svaret. Spørsmålet bidro kanskje til at pasientene fikk nye eller frisket opp gamle kunnskaper.

4.13.2.3 Endring av dosering

Det ble ikke spurt om pasientene fikk muntlig eller skriftlig tilbakemelding når det var endring av doseringen. Dette burde det vært gjort, siden det er aller viktigst at pasientene får skriftlig beskjed når doseringen endres.

4.13.2.4 Spørsmål 13

- Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da legen om kjøpet?

Dette spørsmålet er ikke dekkende nok, da pasientene kan kjøpe reseptfri medisin og naturmidler/helsekostprodukter andre steder enn på apoteket. Spørsmålet burde derfor ikke

inneholdt ”på apoteket”, slik at de som ikke kjøper slike produkter på apoteket, men andre steder hadde hatt svaralternativer. Poenget med spørsmålet var å finne ut om pasientene informerer legen om at de begynner å bruke alternative produkter, og ikke om de har kjøpt det på apoteket, da det er en del av spørsmål 12 (”Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da apoteket om at du bruker Marevan?”).

4.13.2.5 Spørsmål 6 og 7

Det var bare de pasientene som hadde svart ”Muntlig” på spørsmål 6 som skulle svare på spørsmål 7. Dette var det flere som ikke hadde forstått. Antageligvis skyldtes dette at det ikke var klart nok markert hvem som skulle svare på spørsmål 7. Alle slike filterspørsmål må være klart markert slik at pasientene vet hvilket spørsmål de skal svare på [102].

4.13.2.6 Varighet av warfarinbehandling

Det ble ikke spurt hvor lenge pasientene hadde brukt Marevan. Denne informasjonen ville gitt muligheten til å se om grunnen til at pasientene ikke kjente til for eksempel tegn på overdosering var at de nettopp hadde startet behandlingen og dermed ikke hadde fått denne informasjonen ennå, eller om pasientene generelt ikke blir informert om dette.

4.13.2.7 Praktisk utfylling av spørreskjemaet

Spørsmålene i spørreskjemaet ble trykt på begge sidene av arkene, og dermed var det noen som bare svarte på hver annen side. I tillegg var det ikke noen som brukte plassen for kommentarer til å kommentere selve spørreskjemaet. Det ble i stedet skrevet tilleggsopplysninger til enkelte spørsmål, og en god del hadde også skrevet at de ville ha mer informasjon om bivirkninger.

4.13.2.8 Rekkefølge på svaralternativene

Det kan hende pasientene har blitt påvirket av noen av spørsmålene med hensyn til rekkefølgen av svaralternativene. En del av spørsmålene hadde samme svaralternativ, og disse svaralternativene kom alltid i samme rekkefølge. Ved å variere rekkefølgen ville pasientene måtte bryte sitt vante avkrysningsmønster og tenke gjennom spørsmålet [102].

4.14 Hva kan farmasøytene gjøre?

Svært mange av pasientene har sagt at de ikke hadde fått informasjon om Marevan fra farmasøyt, verken i apotek eller på sykehus. Apotekene bør kanskje bli flinkere til å sette av tid til informasjon til pasientene.

4.14.1 Farmasøyter i apotek

Pasientene er innom apotek minst 4 ganger i året. De siste årene er også farmasøytene blitt mer tydelige på apoteket, og det burde derfor være enklere å gi gode råd. Bør det for eksempel bli rutine at warfarinpasienter blir spurt om de har fått informasjonshftet ”*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*”, og at de som ikke har mottatt det får det? I tillegg kan de viktigste punktene i heftet nevnes, eller stilles som et slags ”kontrollspørsmål”, slik som for eksempel interaksjoner med andre legemidler og med mat, viktigheten av å fortelle apoteket eller legen om oppstart av nye legemidler eller naturmidler/helsekostprodukter og de vanligste bivirkningene. Farmasøyten kan også oppfordre pasienten til å lese pakningsvedlegget, og stille seg åpne for spørsmål med det samme eller ved neste apotekbesøk. Pasientene kan også inviteres til å fortelle hvordan legemiddelbruken går ved at farmasøyten stiller enkle spørsmål som: ”Hvordan synes du det er å bruke Marevan?”. Erfaringen fra å snakke med pasientene over telefon har vært at de er svært interesserte i å få vite mer om Marevan. Hovedinntrykket er at denne pasientgruppen er svært mottagelig for informasjon. Utfordringen er å finne ut om de faktisk har fått med seg det viktigste. Dette kan man for eksempel gjøre ved å få pasientene til å repetere det man har sagt. Hvis man forteller dem hva de for eksempel bør gjøre hvis de glemmer å ta dosen, kan man etterpå spørre dem hva de ville ha gjort. Da kan man få en pekepinn på om pasientene har fått med seg informasjonen.

Om man skal gi svært mye informasjon, er det en ide å ta med pasientene til samtalerommene som finnes på de fleste apotek. Der kan man få ro til å få aktiv samtale mellom farmasøyten og pasienten, og pasienten vil heller ikke oppleve at alle andre i lokalet får med seg samtalen. Det vil kanskje åpne for flere spørsmål fra pasienten, og forhåpentligvis en større forståelse for medisinerbruken. Kanskje burde et tilbud om en slik samtale være en del av et standardopplegg for Marevanpasienter i apoteket?

I tillegg bør apotekene tilby seg å fylle dosetter for pasientene. Dette ville kvalitetssikre dosettfyllingen, slik at sjansene for feilmedisinering ble mindre. Samtidig måtte apotekene forklart pasientene hvordan de skulle bruke dosetten, for å unngå feil bruk av dosetten.

4.14.2 Farmasøyter på sykehus

Svært få har nevnt farmasøyt på sykehus når de har oppgitt hvem de har fått informasjon fra og hvem de ønsker å få informasjon fra. Det er mulig at pasientene ikke klarer å skille farmasøyter fra annet helsepersonell på sykehuset, og at de ikke vet hva en farmasøyt kan. En viktig oppgave for farmasøyter i sykehus er å ha samtaler med pasientene der de gjennomgår legemiddelbruken med dem. Under disse pasientsamtalene kan for eksempel informasjonheftet "*Legens råd til pasienter som behandles med Marevan*" gjennomgås. I tillegg kan det tilbys en ekstra samtale noen dager senere for de pasientene som ønsker det i tilfelle de har flere spørsmål. Farmasøytene kan også delta på morgenmøter der man diskuterer legemiddelbruken til pasientene. Da får farmasøytene en mulighet til å påpeke den viktigste informasjonen som skal gis til pasientene, og kunne kommentere INR-verdier. For å kunne gjennomføre dette bør flere farmasøyter ansettes på sykehusavdelinger i hele landet.

For farmasøytene både på sykehus og i apotek, er det viktig å markedsføre seg og sine kunnskaper slik at pasientene skjønner at dette er en viktig helsepersonellgruppe som har god faglig bakgrunn for å kunne si noe om behandlingen.

4.15 Egenmåling av INR: noe for fremtiden?

Ved egenmåling måler pasienten selv sin INR-verdi hjemme, mens doseringen avgjøres i samråd med legen [104]. Det er utviklet håndholdte batteridrevne instrumenter hvor protrombintiden avleses ved fotometriske metoder etter applikasjon av en dråpe fullblod på en teststrimmel [104-106]. En fordel med egenmåling er at det gir rom for hyppigere målinger sammenlignet med den konvensjonelle målingen [107]. I tillegg er det det samme instrumentet som hver gang bestemmer protrombintiden, i motsetning til når blodet blir analysert ved et laboratorium der flere forskjellige koagulasjonsinstrumenter er tilgjengelig. Ulempen med egenmåling er at det er vanskeligere å kontrollere pre-analytiske feil, fordi prøvetakingen fra fingeren er vanskeligere å standardisere enn venepunktur [108]. Egenmåling med INR gir lengre tid med riktig INR-nivå, færre nye tilfeller av blodpropper,

færre større blødninger, lavere utgifter og høyere livskvalitet enn når målingen foretas i vanlig praksis [28].

Ett av måleinstrumentene er CoaguChek. Dette instrumentet gir pålitelige INR-verdier og fører ikke til andre endringer i dosering enn det som oppdages på laboratoriene [107]. I CoaguChek systemet er paramagnetiske jernoksidpartikler blandet med tromboplastinreagenten. Etter hvert som blodet koagulerer blir bevegelsen av partikler i respons til en elektromagnet begrenset [106]. Et CoaguChek instrument koster ca. 6 000 kr. I tillegg kommer CoaguChek EQC (EQC = electronic control [105]) for kontroll på ca. kr. 1 800. Ved siden av disse utgiftene koster teststrimler og kontroller til sammen ca. kr. 4 000 årlig, hvis man forutsetter en testfrekvens på én gang per uke. Man må også beregne kostnadene for opplæring i egenmåling. Et opplæringsprogram som involverer 2 x 3 timer er nok for de fleste pasienter. Helsevesenets utgifter forbundet med komplikasjonene vil kunne reduseres betraktelig med egenmåling [104].

På grunn av omfanget av opplæringen av pasientene er det først og fremst pasienter som antikoagulasjonsbehandles over lengre tid som er aktuelle for egenmåling [104]. Grad av utdanning synes ikke å ha noe å si for hvem som kan være kandidater for egenmåling [109]. Minstekravet er at pasientene er i stand til å applisere en bloddråpe på en teststrimmel og avlese resultatet. Videre kan egenmåling være en stor fordel for pasienter som ofte reiser utenlands eller for pasienter som på grunn av arbeid, handikap eller bosted har vanskeligheter med å komme seg til prøvetakingsstedet [104].

The British Society of Haematology Task Force for Haemostasis and Thrombosis har kommet med kriterier for egenmåling og noen av disse er: (1) pasientene må ha indikasjon for langtidsbehandling med warfarin, (2) pasienter og pårørende må være villig til og i stand til å utføre egenmålingene, (3) pasientene må være villige til å skrive ned resultatene korrekt og møte opp på klinikken regelmessig for kvalitetssikring, (4) pasientene må utvise kompetanse i bruk av instrumentet og i å forstå resultatene, (5) pasientene må ikke tidligere ha vist non-compliance når det gjelder oppmøte på klinikk eller medisininntak [110].

Det ble gjort en metaanalyse av alle randomiserte kontrollerte studier frem til april 2005, der det ble sett på effektene av egenmåling og egendosering sammenlignet med standard monitorering. Ingen av studiene alene var signifikante, men resultatene til sammen ga en 30

% nedgang i antall dødsfall. Egenmåling ga en nedgang i tromboembolisme på 55 % og alvorlige blødninger var også redusert. Egendosering ga en større reduksjon i tromboemboliske hendelser og dødsfall enn egenmåling alene, men mindre reduksjon når det gjaldt blødninger [111].

En annen metaanalyse sammenlignet egenkontroll med standard kontroll med hensyn på tid i terapeutisk INR-nivå og antall blødninger og tromboser. Tid i terapeutisk nivå var 10 % høyere hos de med egenmåling enn hos de med standard kontroll (henholdsvis 73 og 63 %). Antall blødninger og tromboser var lavere i egenmålingsgruppen enn i standard kontrollgruppen. Disse resultatene tyder på at egenmåling ved antikoagulasjonsbehandling er sikrere og mer effektivt, og et bedre alternativ enn standard kontroll for de pasientene som egner seg [104].

4.15.1 Status i Norge

Ullevål Universitetssykehus, ved hematologisk og hjertemedisinsk poliklinikk, etablerte i 1999 egne opplæringsprogram for egenkontroll av pasienter på langvarig warfarinbehandling [28, 112]. I dag er det ca. 60 pasienter som selv monitorerer behandlingen [112]. Grunnen til at det ikke er flere er trolig at trygdekontorene er lite villige til å innvilge refusjon av utgifter til apparat og teststrimler [28, 112].

For at flere pasienter skal være aktuelle for egenmåling, må et refusjonssystem etableres. I tillegg må det utvikles gode opplæringsprogrammer som tilbys til de aktuelle pasientene. Apotekene kan involveres i denne opplæringen ved at de pasientene som ønsker det også kan få opplæring der, på samme måte som diabetikerne tilbys opplæring i egenmålingen av blodsukker.

5 Konklusjon

Denne spørreundersøkelsen viser at mange pasienter ønsker mer informasjon om Marevan, og mange ønsker seg skriftlig informasjon. Informasjon til Marevanpasientene bør særlig legge vekt på tegn på overdosering og samtidig bruk av andre legemidler, og pasientene må i større grad bevisstgjøres på betydningen av å informere apotek og lege om henholdsvis warfarinbruk og bruk av reseptfrie legemidler og naturmidler.

6 Referanser

1. Folkehelseinstituttet. *Legemiddelforbruket i Norge*. 2005
<http://www.legemiddelforbruk.no/>.
2. Breen, A.B., et al., *Warfarinbehandling og blødninger*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2003. 123(13-14): p. 1835-7.
3. SLV, *Årsrapport. Legemiddelbivirkninger i Norge 2004*, I. Buajordet
4. SLV, *Årsrapport. Legemiddelbivirkninger i Norge 2004*. 2004.
5. Sconce, E.A., et al., *The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen*. Blood, 2005. 106(7): p. 2329-33.
6. Landefeld, C.S. and R.J. Beyth, *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention*. Am J Med, 1993. 95(3): p. 315-28.
7. Andersen, I.A. and J. Hammerstrøm, *Warfarinbehandling av venøs tromboembolisme*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2002. 122(10): p. 1012-6.
8. Felleskatalogen, *Antitrombotiske midler*. 2006.
9. Lazo, J.S., et al., *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. 2006, New York: McGraw-Hill. XXIII, 2021 s.
10. Felleskatalogen, *Formelregister*. 2005.
11. Aithal, G.P., et al., *Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications*. Lancet, 1999. 353(9154): p. 717-9.
12. O'Reilly, R.A., *Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man*. Clin Pharmacol Ther, 1974. 16(2): p. 348-54.
13. Breckenridge, A., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man*. Clin Pharmacol Ther, 1974. 15(4): p. 424-30.
14. Martindale, W., K. Parfitt, and J.E.F. Reynolds, *The extra pharmacopoeia*. 29th ed. 1989, London: The Pharmaceutical Press. xxx, 1896 s.
15. Herfindal, E. and D. Gourley, *Textbook of therapeutics. Drug and disease management*. 7th ed. 2000. 966-9.
16. Rang, H., M. Dale, and J. Ritter, *Pharmacology*. 4th ed. 1999. 310-317.
17. SPC, *SPC tekst om Marevan*. 2003.

18. Landsforeningen-for-hjerte-og-lungesyke. *Hjerterytmeforstyrrelser*. 2001
http://www.lhl.no/portal/page?_pageid=359,97220&_dad=portal&_schema=PORTAL&articleId=372&artSectionId=687.
19. Herfindal, E. and D. Gourley, *Textbook of therapeutics. Drug and disease management*. 7th ed. 2000. 888.
20. Gjesdal, K., *Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2002. 122(2): p. 191-2.
21. Herfindal, E. and D. Gourley, *Textbook of therapeutics. Drug and disease management*. 7th ed. 2000. 959.
22. Nordstrom, M., et al., *A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population*. J Intern Med, 1992. 232(2): p. 155-60.
23. Rowland, M. and T.N. Tozer, *Clinical pharmacokinetics : concepts and applications*. 3rd ed. 1995, Baltimore: Williams & Wilkins. xiv, 601 s.
24. Kaminsky, L.S. and Z.Y. Zhang, *Human P450 metabolism of warfarin*. Pharmacol Ther, 1997. 73(1): p. 67-74.
25. Stubbins, M.J., et al., *Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus*. Pharmacogenetics, 1996. 6(5): p. 429-39.
26. Bloch, A., et al., *Major bleeding caused by warfarin in a genetically susceptible patient*. Pharmacotherapy, 2002. 22(1): p. 97-101.
27. Kamali, F., et al., *Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin*. Clin Pharmacol Ther, 2004. 75(3): p. 204-12.
28. Reikvam, A., Sandset, PM., *Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon*. 2005.
29. Foreningen-for-utgivelse-av-norsk-legemiddelhandbok, *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell*. 2004, Oslo: Norsk legemiddelhandbok I/S.
30. Nycomed. *Marevan 2,5 mg - Tabletter. Pakningsvedlegg*. 2004
<http://www.nycomed.no/helsepersonell/Terapiomraader/Hjertekar/Marevan/data/Indlaegssedler/Marevantabletter.htm>.
31. Choonara, I.A., et al., *The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin*. Br J Clin Pharmacol, 1988. 25(1): p. 1-7.
32. Suttie, J.W., *The biochemical basis of warfarin therapy*. Adv Exp Med Biol, 1987. 214: p. 3-16.

33. Nelsestuen, G.L., T.H. Zytovicz, and J.B. Howard, *The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin*. J Biol Chem, 1974. 249(19): p. 6347-50.
34. Stenflo, J., et al., *Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1974. 71(7): p. 2730-3.
35. Rost, S., et al., *Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2*. Nature, 2004. 427(6974): p. 537-41.
36. D'Andrea, G., et al., *A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin*. Blood, 2005. 105(2): p. 645-9.
37. Bodin, L., et al., *A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance*. J Thromb Haemost, 2005. 3(7): p. 1533-5.
38. Wilke, R.A., et al., *Impact of Age, CYP2C9 Genotype and Concomitant Medication on the Rate of Rise for Prothrombin Time During the First 30 Days of Warfarin Therapy*. Clin Med Res, 2005. 3(4): p. 207-13.
39. Walker, R. and C. Edwards, *Clinical pharmacy and therapeutics*. 3rd ed. 2003, Edinburgh: Churchill Livingstone. XIV, 937 s.
40. RELIS, *Dosejustering av warfarin ved oppstart med levotyrosin*. RELIS database 2006, sp.nr. 1422, RELIS Øst. 2006.
41. Greenblatt, D.J. and L.L. von Moltke, *Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods*. J Clin Pharmacol, 2005. 45(2): p. 127-32.
42. Hirsh, J., et al., *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. Chest, 1998. 114(5 Suppl): p. 445S-469S.
43. Hasselberg, A.K. and L. Småbrekke, *Mulig interaksjon mellom warfarin og paracetamol*. Nor Farmaceut Tidsskr, 2005. 113(1): p. 8-9.
44. Bell, W.R., *Acetaminophen and warfarin: undesirable synergy*. Jama, 1998. 279(9): p. 702-3.
45. Whyte, I.M., et al., *Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII*. Ther Drug Monit, 2000. 22(6): p. 742-8.
46. ThomsonMICROMEDEX, *Interaction details. Warfarin and acetaminophen*
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Interactions/PFPUI/Kr45xoj1iPok6K/ND_PG/PRIH/CS/400B23/ND_CPR/Interactions/ND_T/HCS/ND_P/Interactions/D

[UPLICATIONSHIELDSYNC/9000DA/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.Interactions.Show
Monograph/MonographID/1001992.](#)

47. Corrigan, J.J., Jr., *The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin K deficiency.* Ann N Y Acad Sci, 1982. 393: p. 361-8.
48. Ramsay, N.A., et al., *Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin.* Br J Haematol, 2005. 130(5): p. 777-80.
49. RELIS, *Antikoagulantia og naturmidlet "Natto K2" - effekt av kombinasjonsbehandling.* RELIS database 2005; sp.nr. 891, RELIS Øst. 2005.
50. RELIS, *Interaksjon mellom Q10 og warfarin.* RELIS database 1999; sp.nr. 1195, RELIS Sør. 1999.
51. Melien, O., et al., *Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. 123(13-14): p. 1862-3.
52. Drevon, C.A., et al., *Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. 124(12): p. 1650-4.
53. Trumbo, P., et al., *Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* J Am Diet Assoc, 2001. 101(3): p. 294-301.
54. Karlson, B., B. Leijd, and K. Hellstrom, *On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment.* Acta Med Scand, 1986. 220(4): p. 347-50.
55. Lubetsky, A., et al., *Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets.* Thromb Haemost, 1999. 81(3): p. 396-9.
56. Weathermon, R. and D.W. Crabb, *Alcohol and medication interactions.* Alcohol Res Health, 1999. 23(1): p. 40-54.
57. Brosstad, F., *Legens råd til pasienter som behandles med Marevan.* 2003: Nycomed.
58. Øyri, A., *Norsk medisinsk ordbok.* 7th ed. 2003.
59. *The Tyler Medical Clinic Chondrodysplasia Punctata.* 2001.
60. WHO, *Control of Oral Anticoagulant Therapy.*
61. Blackwell, B., *From compliance to alliance. A quarter century of research.* Neth J Med, 1996. 48(4): p. 140-9.
62. WHO, *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*
http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf 2003.

63. Hope, C.J., et al., *Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure*. Am J Health Syst Pharm, 2004. 61(19): p. 2043-9.
64. Horne, R. and J. Weinman, *Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness*. J Psychosom Res, 1999. 47(6): p. 555-67.
65. Davis, N.J., et al., *Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control*. Ann Pharmacother, 2005. 39(4): p. 632-6.
66. Waterman, A.D., et al., *Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio*. Am J Health Syst Pharm, 2004. 61(12): p. 1258-64.
67. USAStudyGuide, *USA Education System: Overview of the American Education System*. 2005.
68. Estrada, C.A., et al., *Anticoagulant patient information material is written at high readability levels*. Stroke, 2000. 31(12): p. 2966-70.
69. Eaton, M.L. and R.L. Holloway, *Patient comprehension of written drug information*. Am J Hosp Pharm, 1980. 37(2): p. 240-3.
70. Eriksson, U.G., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. 59(1): p. 35-43.
71. Schulman, S., et al., *Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran*. N Engl J Med, 2003. 349(18): p. 1713-21.
72. Gustafsson, D., et al., *Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes*. Thromb Haemost, 1998. 79(1): p. 110-8.
73. Gulseth, M.P., *Ximelagatran: an orally active direct thrombin inhibitor*. Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(14): p. 1451-67.
74. Weitz, J.I., *A novel approach to thrombin inhibition*. Thromb Res, 2003. 109 Suppl 1: p. S17-22.
75. Bredberg, E., et al., *Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions*. Clin Pharmacokinet, 2003. 42(8): p. 765-77.
76. Gustafsson, D. and M. Elg, *The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review*. Thromb Res, 2003. 109 Suppl 1: p. S9-15.

77. Vollebæk, L., *Mulig gjennombrudd for antikoagulasjon*. Dagens Medisin, 2003(07).
78. Sildnes, B., *-På vei til et betydelig gjennombrudd*. Dagens Medisin, 2003(17).
79. Albers, G.W., *Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials*. Am J Manag Care, 2004. 10(14 Suppl): p. S462-9; discussion S469-73.
80. AstraZeneca, *Tilbaketrekking av Exanta® og Melagatran®*. 2006.
81. Kirkwood, B., *Essentials of medical statistics*. 2002. p. 88.
82. Marsteintrædet, S., *Doseringstidspunkt og dosett*. 2006, Nycomed Pharma AS.
83. Statistisk Sentralbyrå, *Folkemengde etter kjønn og alder*.
<http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/>. 2005.
84. Tromsø Kommune, *Folkemengde i Tromsø kommune etter kjønn og alder*.
<http://www.tromso.kommune.no/assets/3905/6119/befolkning.doc>. 2005.
85. EuropeanHeartNetwork, *A healthy heart for European women*. 2005.
86. Gourley, D.R. and E.T. Herfindal, *Textbook of therapeutics : drug and disease management*. 7th ed. 2000, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. p. 953.
87. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. 27(8): p. 949-53.
88. Stein, P.D., et al., *Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population*. Arch Intern Med, 2004. 164(20): p. 2260-5.
89. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study*. Arch Intern Med, 1987. 147(9): p. 1561-4.
90. AntiCoagulationEurope, *It's about time campaign*
<http://www.anticoagulationeurope.org/campaigntime.html>. 2004.
91. Colwell, N., et al., *An evaluation of an anticoagulant clinic*. Ir Med J, 1990. 83(3): p. 94-7.
92. Taylor, F.C., et al., *Evaluation of patients' knowledge about anticoagulant treatment*. Qual Health Care, 1994. 3(2): p. 79-85.
93. Tang, E.O., et al., *Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control*. Ann Pharmacother, 2003. 37(1): p. 34-9.
94. Henriksen, K., *Warfarin-pasienter informerer ikke*. Dagens Medisin, 2004(15).
95. AntiCoagulationEurope. *It's about time patient survey*. 2004
<http://www.anticoagulationeurope.org/surveytime.html>.
96. Laporte, S., et al., *Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial*. Thromb Haemost, 2003. 89(3): p. 458-67.

97. Beyth, R.J., L. Quinn, and C.S. Landefeld, *A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med, 2000. 133(9): p. 687-95.
98. Robinson, G.L., A.D. Gilbertson, and L. Litwack, *The effects of a psychiatric patient education to medication program on post-discharge compliance.* Psychiatr Q, 1986. 58(2): p. 113-8.
99. Zuckerman, I.H., et al., *Herbal product use among anticoagulation clinic patients.* Am J Health Syst Pharm, 2002. 59(4): p. 379-80.
100. Smith, L., et al., *Co-ingestion of herbal medicines and warfarin.* Br J Gen Pract, 2004. 54(503): p. 439-41.
101. Waaseth, M. and S. Grimsgaard, *Omsetning av naturlegemidler i Norge.* <http://uit.no/getfile.php?PageId=1293&FileId=80>. 2004.
102. Bowling, A., *Research methods in health : investigating health and health services.* 2nd ed. 2002, Buckingham: Open University Press. XIV, 486 s.
103. Dantas, G.C., et al., *Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice.* BMC Fam Pract, 2004. 5: p. 15.
104. Ødegaard, K., *Egenkontroll i antikoagulasjonsbehandling - en metaanalyse.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. 124(22): p. 2900-3.
105. UniMed, *PT INR CoaguCheck* <http://www.unimedinc.com/coaguheck.html>
106. Yang, D.T., R.S. Robetorye, and G.M. Rodgers, *Home prothrombin time monitoring: a literature analysis.* Am J Hematol, 2004. 77(2): p. 177-86.
107. Hasenkam, J.M., et al., *Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the international normalized ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation.* Thromb Res, 1997. 85(1): p. 77-82.
108. Tripodi, A., V. Chantarangkul, and P. Mannucci, *Near-patient testing devices to monitor oral anticoagulant therapy.* Br J Haematol, 2001. 113(4): p. 847-52.
109. Koertke, H., et al., *INR self-management following mechanical heart valve replacement.* J Thromb Thrombolysis, 2000. 9 Suppl 1: p. S41-5.
110. Fitzmaurice, D.A. and S.J. Machin, *Recommendations for patients undertaking self management of oral anticoagulation.* Bmj, 2001. 323(7319): p. 985-9.
111. Heneghan, C., et al., *Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis.* Lancet, 2006. 367(9508): p. 404-11.
112. Sandset, P. and H. Arnesen, *Egenkontroll av warfarinbehandling.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. 124(16): p. 2154.

Vedlegg

Vedlegg 1: Infoskriv til ansatte ved apotekene i Tromsø	78
Vedlegg 2: Informasjon til pasientene	84
Vedlegg 3: Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon	89
Vedlegg 4: Spørreskjema	90

Infoskriv til ansatte ved apotekene i Tromsø

De ansatte ved apotekene spiller en nøkkelrolle for rekrutteringen av deltakere til undersøkelsen vår. Det er en begrenset tidsperiode (ca 4 måneder), og et begrenset antall kunder som vil hente resept på Marevan i denne perioden. Det er derfor viktig at flest mulig kunder blir fanget opp. Kunden kan oppmuntres til å ta i mot konvolutten slik at han/hun kan lese innholdet i ro og fred, men ingen skal påtvinges informasjon de ikke ønsker.

Det plikter ikke til videre deltakelse å ta i mot skriftlig informasjon eller å samtykke til å bli ringt opp.

Hvem skal spørres?

- Kunder som leverer resept på eller henter Marevan
- Kunden må være fylt 18 år
- Alle Marevankunder over 18 år
 - Også de som ble inkludert sist
 - Samt de som ikke henter Marevan til seg selv

Hva må ansatte ved apoteket gjøre?

- Sjekke at kunden fyller kriteriene som nevnt over
- Fortelle kunden kort om undersøkelsen
- Fylle ut det lilla arket, hvor kunden samtykker i å bli ringt opp, hvis aktuelt. Disse oppbevarer apoteket til de blir hentet av prosjektmedarbeidere.

For de som henter Marevan til eget bruk:

- Spørre om kunden vil ta i mot konvolutten, slik at han/hun kan lese i ro og fred
- Understreke at å ta i mot konvolutten og avtale ringetid ikke forplikter til å delta
- Vise hvilke ark som er i konvolutten; informasjon – samtykkeerklæring (gult ark) – spørreskjema – samtykkeerklæring for å bli ringt opp (lilla ark) hvis ikke fylt ut
- Notere kundens fødselsdato, lege og telefonnummer på det lilla arket som kunden skriver navnet sitt på. Dette skjemaet beholder apoteket om det er fylt ut, hvis ikke – la det ligge i konvolutten til kunden
- Kryss av for at kunden henter Marevan til eget bruk på det lilla arket
- Avtale når på dagen det passer best å bli ringt opp. Kunden vil bli ringt opp så snart som mulig etter 1. oktober 2005.
- De som ikke vil avtale å bli ringt opp, kan få med seg en konvolutt om de ønsker

For de som henter Marevan for andre:

- Spørre om kunden vil ta i mot konvolutten, slik at Marevanbrukeren kan få den
- Understreke at å ta i mot konvolutten ikke forplikter til å delta
- Vise hvilke ark som er i konvolutten; informasjon – samtykkeerklæring (gult ark) – spørreskjema – samtykkeerklæring for å bli ringt opp (lilla ark)
- Kryss av for at kunden henter Marevan for andre (på det lilla arket, men legg det tilbake i konvolutten igjen)

Innhold i konvolutten som kunden får med seg:

1. Informasjonsskriv ”FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKT”
2. Spørreskjema
3. Samtykkeerklæring (som skal sendes inn hvis kunden vil delta i journalundersøkelsen)
4. Frankert konvolutt (for å returnere eventuelt utfylt spørreskjema og samtykkeerklæringer)
5. Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon (lilla ark) dersom dette ikke blir fylt ut på apoteket (kunden ikke ønsker å fylle det ut eller henter Marevan for andre)

Hva slags informasjon skal kunden få? (SJEKKLISTE)

- Hvem er vi: mastergradstudenter og stipendiat ved Institutt for farmasi, UiTø
- Kort om undersøkelsen
 - Undersøkelse der Marevan-brukere blir inkludert via apotek
 - Ønsker å undersøke hvordan Marevanbehandlingen blir gjennomført i praksis, hvordan Marevan-brukere følges opp av legen/UNN, og hvilke erfaringer Marevan-brukere har gjort seg med Marevan
 - Deltagelse vil ikke ha betydning for den enkeltes behandling, men kan på sikt bidra til bedre effekt og færre bivirkninger av Marevan
- Undersøkelsen består av del 1: spørreundersøkelse, del 2: journalundersøkelse
- Kunden må returnere spørreskjemaet om de vil delta i del 1
- Kunden må returnere samtykkeerklæringen dersom de samtykker til del 2
- Kunden må returnere ”samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon” dersom dette ikke ble fylt ut på apoteket for at de skal delta i Del 1 og/eller Del 2. (Den eneste måten vi kan identifisere dem på)

Informasjon om prosjektet

Tittel: Bruk av warfarin (Marevan®) i klinisk praksis– utvidet kartlegging

Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø driver forskning innen kvalitetssikring av legemiddelbruk. For tiden holder vi på med en undersøkelse om Marevan. Prosjektmedarbeiderne er mastergradstudent Marte Hottran Nilsen og stipendiat Rikke Lind (fødselspermisjon til august 2006). Prosjektleder er førsteamanuensis Trude Giverhaug.

Prosjektet er en videreføring av et lignende prosjekt gjennomført vinteren 2004/05 av mastergradstudent Tony Ølstøren og stipendiat Rikke Lind, hvor Svaneapoteket og Langnes apotek deltok i rekrutteringsprosessen. Nå ønsker vi flere inkluderte, samt et bredere utvalg. Vi er takknemlige for at alle apotekene i Tromsø vil delta.

Det finnes anbefalinger for hvordan behandling med Marevan bør gjennomføres, men vi vet ikke hvordan dette følges opp i praksis. Vi vil derfor gjennomføre en undersøkelse for å kartlegge dette. Undersøkelsen vil vise om behandling med Marevan kan gjennomføres på en bedre måte, og i tilfelle hvordan.

Alle over 18 år som henter Marevan på apotekene i Tromsø (Svaneapoteket, Langnes apotek, Apotek 1 Renen, Tromsdalen apotek, Vitusapotek Nerstranda, Sykehusapoteket i Tromsø) kan bli spurt om å delta. Rekrutteringen er planlagt gjennomført i perioden august/september – desember 2005, med mulighet for forlengelse.

Undersøkelsen består av to deler: del 1 er en spørreundersøkelse og del 2 er en journalundersøkelse. Eventuell deltagelse for kundene er frivillig, og vil ikke ha konsekvenser for videre behandling. Undersøkelsen gjennomføres i samarbeid med lege John-Bjarne Hansen ved UNN.

Prosjektet er godkjent av alle nødvendige instanser

Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge, har ingen innvendinger mot undersøkelsen. Undersøkelsen er godkjent av Personvernombudet for forskning ved Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste AS (Datatilsynets personvernombud for forskning). Vi er pålagt å følge personopplysningslovens bestemmelser. Alle som er involvert i prosjektet har taushetsplikt.

Vedlegg 1

Så lenge studien pågår har deltakeren rett til fullt innsyn om hvilke opplysninger som er innhentet om seg selv. Datamaterialet vil være lagret i aidentifisert form, og bli anonymisert ved prosjektslutt.

Del 1: Spørreundersøkelse

Mastergradstudent Marte Hottran Nilsen vil ringe kunden så snart som mulig etter 1. oktober 2005 for å informere om prosjektet. Spørreundersøkelsen gjennomføres ved at deltakeren selv fyller ut spørreskjemaet. Spørsmålene omhandler pasientens Marevanbehandling, hvilke erfaringer pasienten har gjort seg, og hvilken informasjon som er gitt om behandlingen. Dersom det er ønskelig, kan mastergradstudenten gjennomgå spørreskjemaet med deltakeren over telefon.

Resultatet av undersøkelsen vil bli brukt i en mastergradsoppgaver, samt som del av en doktorgradsavhandling.

Del 2: journalundersøkelse

For å undersøke hvordan pasienter på Marevan blir behandlet og fulgt opp av lege og sykehus, vil det bli innhentet opplysninger fra deltakerens journal hos fastlege og på sykehus (UNN).

Resultatet av undersøkelsen vil bli brukt i en mastergradsoppgave, samt som del av doktorgradsavhandling.

Det som deltakerne/kundene må gjøre

Samtykke til å bli ringt opp av mastergradstudent

Hvis kunden henter Marevan til eget bruk kan han/hun samtykke (lilla ark) til å bli ringt opp av en mastergradstudent ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, for å få mer informasjon. Her noterer apoteket bl.a. telefonnummer, fødselsdato og lege, samt at kunden hentet Marevan til eget bruk. Dersom kunden ikke signerte dette arket på apoteket, vil dette finnes i konvolutten utdelt på apoteket. Dersom Marevanbrukeren ønsker mer informasjon om prosjektet, kan han/hun fylle ut dette arket og returnere det i den frankerte konvolutten som er vedlagt.

Spørreundersøkelse Del 1

Det er et spørreskjema (flere sider stiftet sammen) i konvolutten som apoteket deler ut. Dersom kunden vil delta i denne delen av undersøkelsen (Del 1), må han/hun fylle ut skjemaet og returnere det i den frankerte konvolutten. Kunden kan selv velge om han/hun også vil delta i undersøkelsens del 2. Dersom ”Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon” ikke ble fylt ut på apoteket, må dette returneres også.

Journalundersøkelse Del 2

Det fins en egen samtykkeerklæring (gult ark) som må signeres dersom kunden ønsker å delta i journalundersøkelsen (Del 2). Denne returneres også i den frankerte konvolutten. Kunden kan selv velge om han/hun også vil delta i undersøkelsens del 1. Dersom ”Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon” ikke ble fylt ut på apoteket, må dette returneres også.

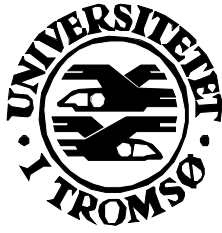
Trenger kunden flere frankerte konvolutter?

Dersom kunden har sendt fra seg den frankerte konvolutten, men ønsker å sende inn mer, kan han/hun ta kontakt med Trude Giverhaug, prosjektleder, Institutt for farmasi, tlf 77 64 61 64, e-post:

trudeg@farmasi.uit.no.

Deltok kunden i vår tilsvarende undersøkelse vinteren 2004/05?

Endringer er blitt gjort etter den første undersøkelsen vår. De som deltok da, kan gjerne delta denne gangen også.



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKT

Til brukere av Marevan

Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø driver forskning innen kvalitetssikring av legemiddelbruk. For tiden holder vi på med en undersøkelse om Marevan. Marevan er en medisin som kan forebygge sykdom og forlenge livet hos visse pasienter, samtidig er det en viss risiko for at Marevan kan gi bivirkninger. Derfor kreves det nøye oppfølging av denne behandlingen, for eksempel ved at legen med jevne mellomrom tar blodprøver for å forsikre seg om at pasienten til enhver tid bruker riktig antall tabletter.

Det finnes anbefalinger for hvordan behandling med Marevan bør gjennomføres, men vi vet ikke hvordan dette følges opp i praksis. Vi vil derfor gjennomføre en undersøkelse for å kartlegge dette. Undersøkelsen vil vise om behandling med Marevan kan gjennomføres på en bedre måte, og i tilfelle hvordan. Alle over 18 år som henter Marevan på apotekene i Tromsø (Svaneapoteket, Langnes apotek, Apotek 1 Renen, Tromsdalen apotek, Vitusapotek Nerstranda, Sykehusapoteket i Tromsø) kan bli spurt om å delta. Undersøkelsen består av to deler: del 1 er en spørreundersøkelse og del 2 er en journalundersøkelse. Eventuell deltagelse er frivillig, og vil ikke ha konsekvenser for deltagerens videre behandling. Undersøkelsen gjennomføres i samarbeid med lege John-Bjarne Hansen ved UNN. Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge, har ingen innvendinger mot undersøkelsen. Undersøkelsen er meldt til Personvernombudet for forskning ved Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste AS. Alle som er involvert i prosjektet har taushetsplikt. Så lenge studien pågår har deltakeren rett til fullt innsyn om hvilke opplysninger som er innhentet om seg selv. Datamaterialet vil bli anonymisert ved prosjektslutt. Denne undersøkelsen er en forlengelse av et lignende prosjekt som ble gjennomført av student Tony Ølstøren og doktorgrads-stipendiat Rikke Lind i 2004/2005.

Resultatet av undersøkelsen kan fås ved å ta kontakt med Trude Giverhaug (prosjektleder), ved Institutt for Farmasi ved Universitetet i Tromsø.

**Institutt for farmasi
Afdeling for farmakologi**

Universitetet i Tromsø, N-9037 Tromsø, Telefon 77 64 40 00, Telefax 77 64 61 51
Førsteamanuensis Trude Giverhaug, direkte innvalg 77 64 61 64, e-mail: trudeg@farmasi.uit.no

DET SOM SKAL GJØRES VED DELTAGELSE

Da du (eller noen i ditt sted) leverte inn resept og hentet Marevan på apoteket, ble du/de kort informert om prosjektet vårt vedrørende Marevanbehandling i praksis. Du/de fikk også tildelt en konvolutt med informasjon.

Samtykke til å bli ringt opp av mastergradstudent

Dersom du på apoteket samtykket til å bli ringt opp av en mastergradstudent ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, for å få mer informasjon, signerte du et lilla ark "Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon" der. Her noterte apoteket bl.a. ditt telefonnummer, din fødselsdato og lege, samt om du hentet medisinen selv. Dersom du ikke signerte dette arket på apoteket, vil dette finnes i konvolutten du (eller noen i ditt sted) fikk utdelt på apoteket. Dersom du ønsker mer informasjon om prosjektet eller vil delta i undersøkelsen (Del 1 og/eller Del 2), fyller du ut dette arket og returnerer det i den frankerte konvolutten.

Spørreundersøkelse Del 1

Du vil finne et spørreskjema (flere sider stiftet sammen) i konvolutten som apoteket delte ut. Dersom du vil delta i denne delen av undersøkelsen (Del 1), er det fint om du fyller ut skjemaet og returnerer det i den frankerte konvolutten. Du kan selv velge om du også vil delta i undersøkelsens del 2.

Journalundersøkelse Del 2

Det fins en egen samtykkeerklæring (gult ark) som må signeres dersom du ønsker å delta i journalundersøkelsen (Del 2). Denne returneres også i den frankerte konvolutten. Du kan selv velge om du også vil delta i undersøkelsens del 1.

Trenger du flere frankerte konvolutter?

Dersom du har sendt fra deg den frankerte konvolutten, men ønsker å sende inn mer, ta gjerne kontakt med Trude Giverhaug, prosjektleder, Institutt for farmasi, tlf 77 64 61 64, e-post: trudeg@farmasi.uit.no.

Deltok du i vår tilsvarende undersøkelse vinteren 2004/05?

Endringer er blitt gjort etter den første undersøkelsen vår. De som deltok da, kan gjerne delta denne gangen også.

VIKTIG

Gjelder kun de som har det lilla arket "Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon" liggende i konvolutten utlevert av apoteket. Dersom du ønsker å delta i undersøkelsen Del 1 og/eller Del 2, er det nødvendig at du fyller ut dette arket og returnerer også dette i den frankerte konvolutten.

Vedlegg 2

Del 1: Spørreundersøkelse

Mastergradstudent Marte Hottran Nilsen, vil ringe så snart som mulig etter 1. oktober 2005 for å informere om prosjektet. Spørreundersøkelsen gjennomføres ved at deltakeren selv fyller ut spørreskjemaet. Spørsmålene omhandler pasientens Marevanbehandling, hvilke erfaringer pasienten har gjort seg, og hvilken informasjon som er gitt om behandlingen. Dersom det er ønskelig, kan mastergradstudenten gjennomgå spørreskjemaet med deltakeren over telefon.

Alle opplysninger vil bli aidentifisert ved registrering, og anonymisert ved prosjektslutt. Resultatet av undersøkelsen vil bli brukt i Marte Hottran Nilsens mastergradsoppgave, og vil inngå som del av Rikke Linds doktorgradsavhandling.

Deltakeren kan når som helst, men senest 01.08.2008, trekke seg fra undersøkelsen ved å ta kontakt med Trude Giverhaug. Opplysninger som er gitt vil da bli slettet.

Trude Giverhaug, prosjektleder, Institutt for farmasi, tlf 77 64 61 64, e-post: trudeg@farmasi.uit.no



Marte Hottran Nilsen, mastergradsstudent
Institutt for farmasi



Rikke Lind, stipendiat
Institutt for farmasi

Del 2: journalundersøkelse

For å undersøke hvordan pasienter på Marevan blir behandlet og fulgt opp av lege og sykehus, vil det bli innhentet opplysninger fra deltakerens journal hos fastlege og på sykehus (UNN).

Dersom deltakeren samtykker vil prosjektleder Trude Giverhaug få utskrevet deltakerens journal fra fastlegen (kun siste 3 år eller f.o.m. dato for oppstart av Marevanbehandlingen hvis det er mindre enn 3 år siden), og vil selv oppbevare denne innelåst. Før utskriften tas med ut fra legekontoret vil deltakerens navn, personnummer og fødselsdato dekkes til, og erstattes med en kode. Opplysningene (beskrevet under) fra utskriften vil bli registrert fortløpende av mastergradsstudent Marte Hottran Nilsen, eventuelt stipendiat Rikke Lind eller prosjektleder Trude Giverhaug, og utskriften forsvarlig makulert. I tillegg vil opplysningene beskrevet under bli innhentet fra deltakerens journal på UNN av Marte Hottran Nilsen, Rikke Lind eller prosjektleder Trude Giverhaug.

Følgende opplysninger vil bli samlet inn fra journal/utskrift:

- Diagnosen som ligger til grunn for behandling med Marevan (indikasjon for Marevan)
- Vurdering av lever-, nyre- og hjertefunksjon før oppstart med Marevan
- Dato for behandlingsstart
- Planlagt varighet på Marevanbehandlingen
- Anbefalt INR-nivå for deltakeren
- Antall tabletter Marevan som ble gitt de første dagene ved oppstart
- Heparinbehandling (annen blodtynnende behandling) i startfasen
- Dato for INRkontroller og INRverdi målt
- Brev sendt til deltakeren vedrørende Marevanbehandlingen
- Hva er notert i journal i forbindelse med Marevanbehandlingen
 - Hvilken informasjon er det notert at det er gitt til deltakeren
 - Antall tabletter Marevan deltakeren får underveis
 - Når er ny kontroll planlagt
- INR-verdier som har vært utenfor anbefalt INR-nivå og tiltak for å rette opp dette
- Hvilke andre legemidler har deltakeren startet opp med mens Marevanbehandling pågår
- Er Marevan-dosen blitt justert som følge av bruk av andre medisiner, andre tiltak/vurderinger
- Dersom deltakeren har opplevd bivirkninger av Marevan: om årsakene til at bivirkningene oppstod er diskutert i journalen, og om eventuelle tiltak ble iverksatt
- Om sykehuset har gitt følgende informasjon til fastlegen (hvis deltakeren har vært innlagt)
 - Indikasjon for Marevan
 - Anbefalt INR-nivå
 - Planlagt varighet på behandlingen
 - Tidspunkt for neste INR-kontroll
 - Opplysninger om pasientinformasjonen er gitt (muntlig/skriftlig)
 - Videre oppfølging skjer i allmennpraksis
- Marevan-bruk ved eventuell graviditet

Disse opplysningene vil være aidentifisert ved registrering, men kodet slik at deltakeren når som helst, men senest 01.08.2008, kan trekke seg fra journalundersøkelsen ved å ta kontakt med Trude Giverhaug. Opplysninger som er samlet inn vil da bli slettet. Resultatet av undersøkelsen vil bli brukt i en mastergradsoppgave, samt som del av doktorgradsavhandling.

Trude Giverhaug, prosjektleder, Institutt for farmasi, tlf 77 64 61 64, e-post: trudeg@farmasi.uit.no
Dette arket leveres ut i 2 eksemplarer. Det er fint om de som ønsker å delta i denne delen av undersøkelsen (Del 2: journalundersøkelse) signerer det andre arket (gult) og returnerer det i den frankerte svarkonvolutten.

Vedlegg 3

Kode

Telefonnr Tidspunkt for telefonkontakt

Fødselsdato

Fastlege

Kunden hentet Marevan til eget bruk Ja Nei

Samtykkeerklæring for å bli ringt opp for mer informasjon

Jeg er forespurt om å delta i en undersøkelse om Marevan, og har mottatt skriftlig informasjon om undersøkelsen.

Jeg er villig til å bli ringt opp av en av mastergradstudentene Marte Hottran Nilsen for å få muntlig informasjon om undersøkelsen og for deretter å avgjøre om jeg ønsker å delta.

.....
Dato, sted

Navn

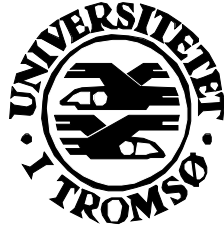
(Navn med blokkbokstaver)

Institutt for Farmasi

Avdeling for farmakologi

Universitetet i Tromsø, N-9037 Tromsø, Telefon 77 64 40 00, Telefax 77 64 61 51

Førsteamanuensis Trude Giverhaug, direkte innvalg 77 64 61 64, e-mail: trudeg@farmasi.uit.no



Til den det gjelder

SPØRRESKJEMA

**UNDERSØKELSE VEDRØRENDE PASIENTERS ERFARINGER OG KJENNSKAP
TIL MEDISINEN MAREVAN**

Det er viktig at pasienter som bruker Marevan får informasjon om denne medisinen, og blir fulgt opp av legen sin eller annet helsepersonell. Vi vil gjerne vite mer om erfaringene pasientene har når det gjelder rutinene for oppfølging, og deres kjennskap til Marevan.

De fleste spørsmålene besvares med å krysse av i en rute/boks. Det er mulig du må krysse av for flere alternativer for å svare fullstendig. For noen spørsmål er det fint om du kan gi utfyllende svar.

Om du ønsker å delta i undersøkelsen, returnerer du spørreskjemaet i utfylt stand i den frankerte konvolutten.

Hvis du har noen spørsmål vedrørende undersøkelsen, ta gjerne kontakt med prosjektleder Trude Giverhaug, telefon (arbeid): 77 64 61 64, e-post: trudeg@farmasi.uit.no.

Institutt for Farmasi

Avdeling for farmakologi

Universitetet i Tromsø, N-9037 Tromsø, Telefon 77 64 40 00, Telefaks 77 64 61 51

Førsteamanuensis Trude Giverhaug, direkte innvalg 77 64 61 64, e-post: trudeg@farmasi.uit.no

SPØRRESKJEMA FOR DE SOM BRUKER MAREVAN

Dato for utfylling:

A Din Marevanbehandling

1. Vet du hvilken sykdom/tilstand du får Marevan for?

- Nei
- Ja. (Vennligst nevne hvilke(n) sykdom/tilstand)

.....

2. Kjenner du til hvilket nivå/område din INRverdi bør ligge innenfor?

- Nei
- Ja. (Vennligst spesifiser nivå/område).....

3. Når på dagen tar du Marevantablettene dine? Angi klokkeslett eller tidsintervall (eksempel: mellom kl 8 og 10):

.....

.....

4. På dager du skal til INRkontroll (ta blodprøve), når tar du da Marevantablettene dine?

- Før INRkontrollen (blodprøven)
- Etter INRkontrollen (blodprøven)
- Varierer, før eller etter INRkontrollen (blodprøven)

5. Benytter du vanligvis doseringseske ("Dosett") til Marevantablettene dine? (har ett rom for hver dag som fylles med Marevantabletter)

- Ja
- Nei
- Vet ikke hva det er

B Informasjon om Marevanbehandling etter INRkontroll (blodprøve)

6. Hvordan får du beskjed om antall tabletter Marevan du skal ta etter INR kontrollene (blodprøvene)? Kryss av for alle riktige alternativer.

- Muntlig, per telefon
- Muntlig, ansikt til ansikt
- Skriftlig, i brev sendt fra legekantoret
- Skriftlig, på kort eller ark utlevert fra legekantoret
- Annet. (Vennligst beskriv hvordan).....
.....
.....

7. Hvis denne informasjonen blir gitt muntlig (per telefon eller ansikt til ansikt), hvem gir deg denne informasjonen? Kryss av for alle riktige alternativer.

- Lege
- Sykepleier
- Legesekretær
- Andre (Vennligst spesifiser hvem).....

8. Hvor lenge etter INR kontrollene (blodprøvene) får du vanligvis beskjed (muntlig eller skriftlig) om antall tabletter Marevan du skal ta? Hvis du får beskjed flere ganger, kryss av for når du får beskjed første gang.

- Samme dag
- Dagen etter
- To dager senere
- Mer enn 2 dager senere (Vennligst spesifiser hvor mange dager senere).....

9. Synes du at beskjeden om antall tabletter du skal ta etter INRkontroll (blodprøve) er klar/god?

- Ja
- Nei. (Vennligst utdyp).....
.....

10. Må du avtale time på forhånd når du skal ha neste INRkontroll (blodprøve)?

- Nei
- Ja. (Vennligst beskriv rutine).....
.....

C Informasjon som du gir

11. Hvilke helsepersonell ville du informert om at du bruker Marevan hvis du kommer i kontakt med dem?

- Lege (andre enn fastlegen)
- Fysioterapeut
- Tannlege
- Fotterapeut
- Ambulansepersonell
- Ingen
- Vet ikke
- Andre. (Vennligst spesifiser hvem).....

12. Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da apoteket om at du bruker Marevan?

- Nei, aldri
- Noen ganger
- Som oftest
- Alltid
- Kun første gang jeg kjøper det
- Annet.....

13. Hvis du kjøper reseptfri medisin eller naturmidler/helsekostprodukter på apoteket, informerer du da legen om kjøpet?

- Nei, aldri
- Noen ganger
- Som oftest
- Alltid
- Kun første gang jeg kjøper det
- Annet.....

D Informasjon gitt til deg

14. Fikk du informasjon om Marevan fra lege/annet helsepersonell da du startet på Marevan for første gang?

- Ja
- Nei
- Husker ikke

15. Hvem har gitt deg informasjon vedrørende Marevan i løpet av tiden du har tatt Marevan? Kryss av for alle aktuelle alternativer.

- Lege (på sykehus)
- Fastlege/allmennlege
- Sykepleier
- Farmasøyt (i apotek)
- Farmasøyt (på sykehus)
- Ingen
- Andre (Vennligst spesifiser hvem).....

16. Hvem har gitt deg det blå heftet "Legens råd til pasienter som behandles med Marevan" til deg? Kryss av alle aktuelle alternativer.

- Lege (på sykehus)
- Fastlege/allmennlege
- Sykepleier
- Farmasøyt (i apotek)
- Farmasøyt (på sykehus)
- Jeg har fått dette heftet, men husker ikke av hvem
- Jeg har ikke fått dette heftet

17. Er du fornøyd med informasjonen du har fått vedrørende Marevan? Kryss av alle aktuelle alternativer.

- Ja, godt fornøyd
- Nei, ikke fornøyd
- Middels fornøyd
- Vil gjerne ha mer informasjon
- Annet (Vennligst utdyp).....

18. Hvem ønsker du skal gi deg informasjon om Marevan? Kryss av alle aktuelle alternativer.

- Lege (på sykehus)
- Fastlege/allmennlege
- Sykepleier
- Farmasøyt (i apotek)
- Farmasøyt (på sykehus)
- Uansett hvem
- Andre (Vennligst spesifiser av hvem).....

19. Hvis du ønsker mer informasjon, hvordan foretrekker du å få denne? Kryss av alle aktuelle alternativer.

- Skriftlig
- Muntlig
- Kun på min oppfordring
- Annet (Vennligst spesifiser).....

20. Hvilke av følgende tegn har du blitt fortalt eller lest at du skal være obs på mens du bruker Marevan?

- Blåmerker (store blå flekker uten at du har slått deg)
- Blod i avføring
- Svart avføring
- Blødende tannkjøtt
- Neseblødning
- Blod i urinen
- Ingen av disse
- Husker ikke

21. Har du blitt fortalt eller lest hva du skal gjøre hvis du har glemt å ta Marevantablettene dine dagen før?

- Vet ikke
- Nei
- Ja (Vennligst beskriv hva du ville gjort om du oppdaget at du hadde glemt å ta tablettene dine dagen før).....
.....
.....

Hvis du har noen kommentarer vedrørende spørreskjemaet, eller det er noe mer du gjerne vil si, kan du skrive det her:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Tusen takk for at du tok deg tid til å fylle ut dette spørreskjemaet!

Det er fint om du returnerer det utfylte spørreskjemaet i den frankerte konvolutten.