

Waran[®] och Waranbehandling

En handbok

Hans Johnsson
Lennart Stigendal

Granskat av:

Birgitta Söderström, AK-mottagningen, Karlskoga lasarett
Camilla Nilsson, AK-mottagningen, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Det nationella nätverket för antikoagulation
Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH)



Andra upplagan • ISBN 978-91-633-7557-6
9 mars 2011

Innehållsförteckning

DEL I – WARANBEHANDLING

1	Kvalitetskrav på Waranbehandling	8
2	Farmakologi	8
3	K-vitamin (koagulationsvitamin)	9
3.1	Kosten och Waranbehandling	10
3.1.1	Multivitaminpreparat och Vitamin K1	10
3.1.2	Vitamin K2	11
3.2	K-vitamin för sänkning av PK (INR)/Reversering	11
3.3	Andra orsaker till K-vitaminbrist	12
4	PK (INR)-testet	12
4.1	Förväntad variation i provresultat	13
4.2	Optimal PK (INR)-nivå vid Waranbehandling	13
5	AVK-läkemedlens historia	13
6	Waranmetabolism och dosbehov	14
6.1	Underhållsdos/veckodos Waran	14
6.2	Waranbehov och VKORC1 och CYP2C9	14
6.3	Är genetisk testning av värde?	15
6.4	Etniska skillnader	16
7	Effekt på koagulationen vid start av Waranbehandling	16
8	Synonymer och andra AVK-läkemedel	17
8.1	Synonymer warfarin	17
8.2	Andra AVK-läkemedel	17
8.3	Alternativ vid allergi	18
8.4	Byte mellan andra AVK- läkemedel och Waran	18
8.4.1	Marcumar	18
8.4.2	Sintrom	19
9	Interaktioner	20
9.1	Naturläkemedel, växtbaserade läkemedel och ”hälsokost”	20
9.2	Interaktioner med riktiga läkemedel	22
9.3	Exempel på kända interaktioner med läkemedel	23
9.3.1	Warandosen måste ofta ökas vid start och minskas vid avslut av behandling med nedanstående läkemedel	23
9.3.2	Warandosen måste ofta minskas vid start och ökas vid avslut av behandling med nedanstående läkemedel	23
9.3.3	Amiodaron (cordarone)	24
9.4	Interaktioner – grundregel	25
Biverkningar	25	
9.5	Vanliga biverkningar (Waran och Marcumar)	25
9.5.1	Mindre vanliga biverkningar	26
10	Startdos av Waran vid påbörjad AVK-behandling	27
11	Alkohol	27

11.1 Patientinformation och alkohol	28
12 Självkontroll och självbehandling	28
12.1 Patientnära apparatur	28
13 Indikationer för AVK-behandling, behandlingstid, behandlingsintensitet och alternativ behandling	30
13.1 Venös trombos och lungemboli	30
13.1.1 Alternativ behandling	30
13.1.2 AK-behandling av venös trombosjukdom vid cancer	30
13.1.3 Behandlingstid och riskbedömning	31
13.1.4 Fosfolipidantikropps-syndrom, polycytemi och essentiell trombocytos	33
13.1.5 Ytlig tromboflebit	33
13.1.6 Isolerad muskelventrombos i underbenet, isolerad trombos i underbenets djupa kärl	33
13.1.7 Armvenstrombos	33
13.1.8 Halsvenstrombos	34
13.1.9 Trombos relaterad till kärllateter	34
13.2 Andra speciella venösa tromboser	34
13.2.1 Trombos i vena porta	34
13.2.2 Mesenterialventrombos	34
13.3 Förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaffprotes	35
13.3.1 Mekanisk hjärtklaffprotes	37
13.3.2 Alternativ behandling till Waran	38
13.3.3 Biologisk hjärtklaffprotes	38
13.4 Efter hjärtinfarkt, TIA/stroke och vid perifer artärsjukdom i benen	38
13.5 Kardiomyopati/svår hjärtinsufficiens	39
14 Behandlingsintensitet och målvärde	39
14.1 Tillstånd/faktorer med ökad risk för blödning	40
14.2 Högt PK (INR)	41
15 Varierande PK (INR)	41
16 Risk vid uppehåll med Waran	42
16.1 Patienter med speciellt hög trombosrisk som kräver speciella åtgärder – ”bridging” – vid kortare eller längre uppehåll med Waranbehandlingen	42
16.2 Överbryggande behandling med LMH (bridging)	42
16.2.1 Förslag angående handläggning av Waranbehandling och ev överbryggande LMH-behandling i samband med kirurgi	43
16.2.2 Förslag angående LMH inför planerad kirurgi eller invasivt ingrepp som kräver PK (INR)-värde 1.6 eller lägre (se också kapitel 31.6, del II, Behandlingsschema för dosminskning inför planerade ingrepp)	44
17 Lågt PK (INR)-värde (mindre än 1,8) vid rutinkontroll av Waranbehandlad patient	45
18 Blödning	45
19 Äldre, demens och i livets slutskede	46
19.1 Överväganden inför start av Waranbehandling på äldre och i samband med omprovning	47
19.2 Dementa patienter	47

20	Barn och ungdomar	48
20.1	LMH-behandling till barn	48
21	Omprövning/avslutande av AVK-behandling	49
22	Flygresa	49
23	P-piller och hormonpreparat	50
24	Graviditet	50
25	Smärtstillande läkemedel	51
26	Leversvikt	51
27	Kort tarmsyndrom/parenteral nutrition	52
28	Njursvikt/dialysbehandling	53
29	Blödarsjuka	53

DEL II – RÅD OCH ANVISNINGAR

FÖR DET PRAKTISKA ARBETET PÅ AK-MOTTAGNINGAR

30	Ansvarsfrågor/Förslag angående rutiner	56
31	Behandlingsscheman	58
31.1	Riktlinjer användning av behandlingsschema för Waran	58
31.2	Behandlingsschema för behandlingsstart med Waran 2,5 mg	60
31.3	Behandlingsschema för Waran 2,5 mg. Normalt målvärde 2.5 ± 0.5	61
31.4	Behandlingsschema för Waran 2,5 mg. Lågt målvärde 2.1 ± 0.3	63
31.5	Behandlingsschema för Waran 2,5 mg. Högt målvärde 3.0 ± 0.5	65
31.6	Behandlingsschema för dosminskning inför planerade ingrepp	67
31.7	Rekommendationer angående PK (INR)-värden vid olika ingrepp	68
31.8	Vaccinationer och injektioner	69
31.9	Behandlingsschema för inte medicinskt motiverade åtgärder	69
31.10	Behandlingsschema för LMH vid lågt PK (INR)	69
31.11	Långtidsbehandling med LMH	71
32	Allvarlig blödning under pågående Waranbehandling	71
	Förkortningar	72
	Referenser	73

Förord

Anti-Vitamin-K (AVK)-läkemedel började användas som antitrombotiska läkemedel för snart sjuttio år sedan. Den initiala entusiasmen förbyttes snart mot tveksamhet att använda AVK-läkemedlen på grund av mer eller mindre allvarliga blödningskomplikationer. Användningen har på senare år successivt ökat, vilket har flera orsaker.

- Kontrollmetoderna har förbättrats och är nu internationellt standardiserade.
- Behandlingsindikationerna är fler, men mer stringenta och prövade i kontrollerade kliniska studier.
- Riskfaktorer för blödning under pågående behandling har preciserats och validerats.

Emboliprofylax vid förmaksflimmer är den indikation som bidragit till att antalet behandlade ökat med cirka 10 % per år. I den industrialiserade världen behandlas nu närmare 1,5 % av befolkningen med något AVK-läkemedel och warfarin står för drygt 90 % av alla AVK-läkemedel. Förbrukningen av warfarin i världen 2008 motsvarade ca 5 miljoner behandlingsår.

Waran[®] (2,5 mg) är det enda AVK-läkemedel som är registrerat i Sverige.

I dokumentet används Waran[®] som representant för AVK-läkemedel eftersom de övriga är licenspreparat och används i liten utsträckning i Sverige.

All slags antikoagulantibehandling (AK-behandling) medför ökad blödningsbenägenhet och därmed också ökad risk för allvarlig blödning. AVK-behandlingen måste kontrolleras regelbundet med blodprov, PK (INR), och patienterna behöver anpassa sitt sociala liv i viss utsträckning för att undvika komplikationer.

Sjukvården har ett stort ansvar för att behandlingen med AVK-läkemedel har hög kvalitet och bedrivs på ett säkert sätt med få komplikationer och med så få blodprovskontroller som möjligt. Alla jämförande undersökningar som gjorts visar tydligt att god utbildning av personal och patienter är en förutsättning för säker och komplikationsfri AVK-behandling. Det innebär att kunskaper och vana hos all personal vid mottagningar som bedriver AVK-behandling är av görande betydelse för resultatet. Detta gäller oavsett om mottagningen är liten eller stor, är belägen på sjukhus eller vårdcentral eller annan vårdinrättning. Lika väsentligt är det att patienten givits och förstått adekvat information om AVK-behandlingen och bakomliggande sjukdom.

I allt fler länder centraliseras AVK-behandling till specialiserade centra. Centralisering av Waranbehandling till mottagningar med specialkunniga sjuksköterskor, BMA och läkare har också skett i Sverige. Tillsammans med införande av hjälpmedel för förskrivare i form av databaserade journalprogram som Journalia, www.journalia.se, eller Auricula, www.ucr.uu.se/auricula, för registrering och dosering har vården blivit säkrare och enklare. Dessutom har en, förhållandevis liten, patientgrupp utbildats i att kontrollera sin Waranbehandling själv med point of care-instrument. I många andra länder är detta mer utbrett.

Jämfört med andra länder har Sverige en god AVK-vård med hög andel patienter som uppvisar PK (INR)-värden som vid kontroller ligger inom terapeutiskt intervall, vilket ger bättre effekt och färre blödningskomplikationer. Det finns emellertid en regional variation i Sverige. På många ställen i landet är vården inte centraliserad, behandlande läkare och sjuksköterskor har ringa erfarenhet och saknar skrivna riktlinjer. Vid en snabb anblick kan Waranbehandling tyckas enkel. Verkligheten talar dock ett annat språk. Det finns problem och frågor som behöver struktureras och tydliggöras.

Vi vill med detta dokument sammanfatta kunskapsläget när det gäller Waran och Waranbehandling och ge förslag till lösningar på vanliga frågor utifrån kliniska studier, konsensuskonferenser och egna erfarenheter.

Fokus är på rent medicinska frågor om AVK-läkemedel och AVK-behandling utifrån egna och andras erfarenheter, och baserat på det vetenskapliga underlag som finns.

Vi har inte gjort hälsoekonomiska analyser angående AVK-behandling i stort eller på vissa givna indikationer. Vissa hälsoekonomiska aspekter på AVK-behandling vid förmaksflimmer finns i Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2009, och för strokesjukvård 2009/2010, vilka pekar på att det föreligger en underbehandling med AVK-läkemedel hos patienter med förmaksflimmer som enligt rådande riktlinjer ska behandlas med AVK-läkemedel. En ökad behandling av dessa skulle leda till ett färre antal stroke samt till kostnadsbesparingar i stroke-sjukvården. Vissa hälsoekonomiska aspekter är även upptagna i riktlinjer vid venös trombos från 2004.

Vårdprogram för antikoagulationsbehandling finns redan på hemsidor för Södra sjukvårdsregionen, Västra Götaland och flera andra regioner. Varje mottagning som sköter Waranbehandling måste ha sina egna riktlinjer. Vi hoppas att detta dokument kan vara ett hjälpmedel för att skriva riktlinjer för den egna mottagningen.

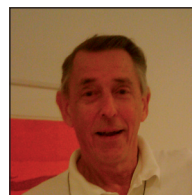
Varje enskild enhet kan själv och efter eget tycke använda dokumentet i sin helhet eller göra utdrag på enskilda avsnitt med angivande av källan, utgångsdatum och egna ändringar. Vi är medvetna att antikoagulantibehandling är ett dynamiskt område där behandlingsindikationer kontinuerligt prövas och omprövas och nya antitrombotiska läkemedel tillkommer. Handboken har varit på remiss hos styrelsen för Svenskt Sällskap för Trombos och Hemostas (SSTH) samt sjuksköterskors och BMA:s nationella nätverk för antikoagulation. Den kommer att läggas ut på deras respektive hemsidor för att sedan kunna uppdateras årligen.

Att dokumentet även kommer att finnas tillgängligt på Nycomed AB:s hemsida ser vi som en möjlighet att successivt hålla det uppdaterat.

Vi är tacksamma att Nycomed Sverige AB anammat vår idé om att ställa samman dessa riktlinjer och för all hjälp med slutredigering av boken.



Lennart Stigendal



Hans Johnsson

Del I

Waranbehandling

1 Kvalitetskrav på Waranbehandling

I all sjukvård i Sverige ingår, enligt Socialstyrelsens föreskrifter (SOSF S 2005: 12), att verksamheten om möjligt ska kvalitetssäkras.

För Waranbehandling innebär detta:

- Att nyttan kontinuerligt måste vägas mot riskerna med behandlingen.
- Att behandlingen ska ges på ett standardiserat och validerat sätt som registreras och som kan utvärderas.

Detta ställer krav på de mottagningar som sköter Waranbehandling:

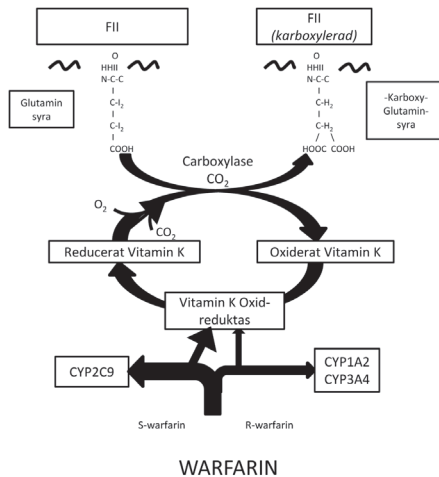
- Att kunna ge adekvat skriftlig och muntlig patientinformation.
- Följa de skrivna riktlinjer av allmän natur och speciella riktlinjer som rör den egna mottagningen.
- Ha 75 % (eller bättre) av PK (INR)-värdena inom terapeutiskt intervall.
- Ha regelbunden (1-2 års intervall) omprövning av behandlingsindikation och behandlingsintensitet för alla patienter.
- Föra register över alla Waranbehandlade patienter.
- Ha en adekvat tillgänglighet för Waranbehandlade patienter.
- Driva kontinuerlig intern fortbildning och uppdatering.
- Rekommendera ett målblodtryck för Waranbehandlade patienter som inte överstiger 140/80 mmHg.

2 Farmakologi

Koagulationsfaktorer är proteiner som syntetiseras i levern. För normal funktion behöver de förses med en karboxylgrupp innan de kommer ut i blodbanan och K-vitamin är nödvändigt för denna reaktion. K-vitamin används av ett enzym (γ -karboxylas) som förändrar glutamat till γ -karboxyglutamat vilket gör att de K-vitaminberoende proteinerna via kalcium kan bli aktiva. AVK-läkemedel har en kemisk struktur som liknar K-vitamin och de kan därmed förtränga K-vitamin från ett enzym som behövs för omsättningen av vitamin K (Vitamin K-Epoxidreduktas "VKOR") vilket medför en funktionell K-vitaminbrist.

Vid brist på K-vitamin aktiveras inte de K-vitaminberoende faktorerna II, VII, IX och X samt koagulationshämmarna protein C och S vilket gör att de inte kan delta i koagulationsprocessen på ett normalt sätt. Detta leder till att koagulationsförmågan hos patienten minskar. Vid välinställd Waranbehandling är faktoraktiviteten sänkt med 60–80 % av den normala.

Graden av K-vitaminbrist beror på dosen av läkemedlet och det dagliga K-vitaminintaget med kosten varför Warandosen måste vara i balans med det dagliga K-vitaminintaget med maten för en stabil effekt.



Figur 1. Exempel på K-vitaminberoende karboxylering av koagulationsfaktor II. Vitamin K₁ reduceras till vitamin K₂. Det huvudsakliga katalyserande enzymet i denna reaktion är vitamin K oxid reductas som hämmas främst av S enantiomeren av warfarin. S-warfarin metaboliseras av p450 cytokromenzymet CYP2C9

Vid lågt K-vitaminintag blir behandlingen svårstyrd och därför ska dietrestriktioner inte ges (punkt 3.1).

En förutsättning för säker AVK-behandling är att patienten kan tillgodogöra sig föda.

3 K-vitamin (koagulationsvitamin)

1929-1935 upptäcker Henrik Dam (Danmark) Vitamin K och klargör att brist medför blödningsbenägenhet. 1939 syntetiseras vitamin K1 (E A Doisy, USA) och Dam och Doisy får dela Nobelpriset i kemi 1943. K-vitamins betydelse för koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X klarläggs senare av J Stenflo 1974.

Vitamin K finns i naturen som phylloquinon, vitamin K1, som syntetiseras i växter och behövs för normal fotosyntes eller som menquinoner, vitamin K2, som syntetiseras av bakterier, t ex i tarmarna. Det kan därför påvisas i tarmen hos människor men resorberas i begränsad omfattning och kan inte ersätta vitamin K1-tillförseln med kosten. Vitamin K2 förefaller ha betydelse för skelettets kvalitet och ev också för kalciuminlagring i artärer. Vitamin K3 är en syntetisk vattenlöslig form av vitaminet (menandion/menadion) som t.ex. finns i Konaktion® (Phytomenadion). Vitamin K1 metaboliseras i en kemisk process i levern som möjliggör viss återanvändning men om det inte tillförs dagligen uppstår brist redan efter 5-6 dygn.

Senare års forskning har visat att det finns flera andra K-vitaminberoende proteiner vars funktion inte är fullständigt känd. Exempel på sådana proteiner är:

- Osteocalcin, som har betydelse för benuppyggnad och mineralisering och eventuellt också för glukosmetabolismen.
- Gas6, en tillväxtfaktor som finns i hjärnan och som kan ha betydelse för hjärnans åldrande.
- Matrix gla-protein som hämmar förkalkning i kärlvägg, hjärtklaffar och brosk. Eventuellt finns ett samband med detta protein och kalkinlagring i blodkärl i samband med Waranbehandling vid njurinsufficiens.

3.1 Kosten och Waranbehandling

Daglig tillförsel av vitamin K1 med kosten eller som tillägg till parenteral nutrition är en förutsättning för AVK-behandling. Kroppens lager av K-vitamin är begränsat och räcker inte mer än 5-10 dagar utan födointag innan det inträder ett bristtillstånd. Genomsnittlig kost innehåller runt 250 mikrogram K-vitamin per dygn. Bristtillstånd börjar inträda vid mindre än 120 mikrogram vitamin K1 per dygn, tillfört med födan.

Färska och frysta ”gröna” grönsaker som spenat, broccoli, brysselkål och grönkål innehåller relativt högre koncentration av vitamin K1 än andra livsmedel och kan innehålla ca 250 µg/100 gram grönsak. Sallad, blomkål, rödkål, fiskleverolja och sojabönsolja innehåller också vitamin K1 liksom surkål, där en anrikning tycks ske p g a fermenteringen som ingår i framställningsprocessen. Färska jordgubbar uppges innehålla låg koncentration av vitamin K1 (10 µg/100g) men ändå skylls ibland såväl förhöjda som sänkta PK (INR)-värden på jordgubbsintag på försommaren.

Man ska inte råda en patient som har Waranbehandling att undvika något födoämne på grund av dess K-vitamininnehåll. Det försvårar Waranbehandlingen och kan få helt oförutsedda negativa konsekvenser för patienten i framtiden om han/hon fortsätter att undvika kost som innehåller K-vitamin. Äldre har också ofta från början ett för lågt intag, varför ogenomtänkta kostråd är speciellt farliga för dem.

3.1.1 Multivitaminpreparat och Vitamin K1

Det finns nu (2009-2010) flera multivitaminpreparat som också innehåller dagsbehovet av vitamin K, t ex Vitamineral kvinna och Vitamineral 50 + som båda innehåller 100 µg vitamin K3. Ett tillskott av en multivitamin-tablett med 100 µg K-vitamin kan prövas till speciellt äldre patienter som är svårinställda p g a att de har en låg Warandos (≤ 2.0 mg/dag). En multivitamin-tablett kan också tas vid ett tillfälle för att sänka ett tillfälligt förhöjt PK (INR).

En patient som börjar med vitaminpreparat som innehåller 50-100 µg K-vitamin kommer att behöva förhöjd Warandos som åter får minskas om patienten upphör med detta. Här föreligger ett informationsbehov eftersom patienten inte uppfattar multivitaminpreparat som läkemedel och därför kan låta bli att meddela medicinändringen till enheten som kontrollerar Waranbehandlingen.

Detta gäller också kosttillskott i form av näringsdrycker med varierande innehåll av K-vitamin som erfarenhetsmässigt kan ge överraskande variationer i PK (INR)-värdet om inte extra prov tas och Warandosen justeras när patienten börjar respektive slutar med drycken.

3.1.2 Vitamin K2

Vitamin K2 (menaquinone-7 och 4) kan påvisas i kött (särskilt lever), äggula och fermenterade produkter som ost, yoghurt och sojaböner. Fermenterade sojaböner finns i flera födoämnen, t ex Miso och Natto. Den senare produkten innehåller mycket K2-vitamin i en form som har föreslagits bidra till att minska osteoporosförekomst i Japan och som också kan ha betydelse för minskad uppkomst av åderförkalkning. Vitamin K2 marknadsförs i Sverige också som ett kosttillskott för ”uppbyggnad av skelettet”. Inverkan på Waranbehandlingen av detta kosttillskott är inte utvärderad.

Sammanfattning

Det är bättre att ha ett högt K-vitaminintag som balanseras av en hög Warandos än att ha ett lågt K-vitaminintag och en svårhanterligt låg Warandos. Kostrekommendationer som syftar till att minska K-vitamin-intaget är därför felaktiga och speciellt gäller detta den stora populationen äldre Waranpatienter som ofta redan från början har ett lågt K1-vitamin-intag. Som framgått ovan kan det också få oförutsedda effekter eftersom det finns flera andra K-vitaminberoende proteiner.

3.2 K-vitamin för sänkning av PK (INR)/Reversering

Vid PK (INR)-värden över 8,0, inför akut kirurgi i samband med Waran®-behandling och vid allvarlig blödning kan K-1 vitamin i form av Konakion®-lösning 10 mg/ml ges peroralt eller intravenöst. Vid justering av PK (INR)-värdet i samband med höga nivåer eller inför kirurgi rekommenderas vanligen doser om 1-2 mg och vid allvarlig blödning 10 mg.

Djupfryst spenat för reversering av höga PK (INR)

Halveringstid för låg dos K-vitamin är 3-5 timmar, varför intag av K-vitaminrika livsmedel vid enstaka tillfällen har en övergående och blygsam effekt på PK (INR). Denna kunskap kan användas för tillfällig korrigerande av ett högt PK (INR). Två hundra gram djupfryst spenat innehåller ca 600 µg K1-vitamin vilket är tillräckligt för att kortvarigt sänka ett högt PK (INR) om man inte har tillgång till Konakion® eller K-vitamininnehållande multivitaminpreparat.

3.3 Andra orsaker till K-vitaminbrist

Malabsorption: tunntarmssjukdomar som drabbar ileum

- Glutenintolerans och andra orsaker till atrofi av tunntarmsslemhinnan
- Crohns sjukdom, ulcerös colit med tunntarmsengagemang
- Kort tarmsyndrom

Fettmalabsorption och bristande upptag av fettlösliga vitaminer

- Gallvägssjukdom med ikterus, primär biliär chirroos, gallvägsobstruktion (gallsten, cancer)
- Kronisk pankreatit

Parenteral nutrition med otillräcklig K-vitaminsubstitution, undernäring

Spolmaskinfektion

Vid varje oförklarad stegring av PK (INR) (hos ej Waranbehandlad) ska K-vitaminbrist i första hand övervägas. Observera också att K-vitaminsuppläggning inte hjälper vid levercellskada eftersom K-vitamin inte ökar eller påverkar produktionen av proteiner i levercellerna.

4 PK (INR)-testet (analysen)

Effekten av AVK-behandling mäts, på ett standardiserat sätt, som koagulationstid i sekunder med hjälp av en reagens som ger en normal koagulationstid i teströret på 10-20 sekunder hos en obehandlad och 20-60 sekunder hos en Waranbehandlad, välinställd patient. Tiderna är beroende på hur intensivt antikoagulerad patienten är, på vilket reagens och instrument som använts. Resultatet kan uttryckas i sekunder och kallas då protrombintid. Tiden i sekunder kan också räknas om till procent eller som en kvot och då relateras patientens koagulationstid till resultatet för en obehandlad person (normal koagulationstid).

För att undvika missförstånd och för att utjämna en del av skillnaderna mellan olika kommersiella reagens och olika instrument har man etablerat en internationell enhet kallad "INR" (International Normalized Ratio) som är kvoten mellan koagulationstiden för patientprovet och normal koagulationstid, korrigerad för bl a typ av reagens och koagulationsinstrument. Internationella jämförelser visar att svenska INR-resultat stämmer väl med INR-värden uppmätta internationellt trots reagensskillnader. PK-INR-värdet talar alltså om hur många gånger patientens koagulationstid är förlängd i förhållande till ett fastställt normalvärde.

INR är lätt att förklara för patienterna eftersom INR-värdet stiger och blodet lever sig sämre ("blir tunnare") med ökad Warandos. Mycket Waran = högt INR!

4.1 Förväntad variation i provresultat

Trots standardisering och kalibrering enligt nationella och internationella riktlinjer ser man skillnader i resultat på upp till 0.4 INR-enheter på samma patient på prov tagna vid samma tillfälle men analyserade på olika instrument och med olika reagens. Om samma prov analyseras flera gånger med samma reagens och instrument förväntas skillnaden bli ≤ 0.2 INR enheter.

4.2 Optimal PK (INR)-nivå vid Waranbehandling

Såväl stora studier som mångårig klinisk erfarenhet visar entydigt att en förlängning av koagulationstiden 2-3 gånger, d v s PK (INR) 2-3 ger optimalt skydd mot trombos med lägsta risk för blödning. Vid högre PK (INR)-värden ökar blödningsrisken och vid lägre ökar risken för blodpropp exponentiellt.

5 AVK-läkemedlens historia

Warfarin är en semisyntetisk variant av dikumarol som tillhör gruppen kumariner, som ingår naturligt i växter. Kumariner bidrar till doften som blir av nyslaget gräs och påminner smakmässigt om vanilj. Kumariner används i parfymtillverkning. Dikumarol är en naturlig fermenteringsprodukt av kumariner som visades orsaka blödningar hos kor i USA. Dikumarol karakteriserades, renframställdes och patenterades slutligen 1941 av Karl Paul Link och medarbetare vid University of Wisconsin. Dikumarol syntetiserades samtidigt i Sverige av P Rosdal (Ferrosan Malmö) vilket väckte mindre internationell uppmärksamhet. De första patienterna behandlades i Göteborg redan 1941, vilket publicerades i *Läkartidningen* 39:73, 1942 av Jörgen Lehman. Dicumarol kallades Apekumarol i Sverige och användes parallellt med Waran fram till 1999 då tillverkningen lades ned. Warfarin renframställdes 1948 och godkändes 1954 som antikoagulantia för behandling vid blodproppssjukdom som alternativ till Dicumarol i USA. Namnet är sammansatt av *Wisconsin Alumni Research Foundation*, som är en forskningsfond vid University of Wisconsin, och *arin* från Coumarin.

6 Waranmetabolism och dosbehov

Waran-tabletten innehåller en blandning av S- och R-formen av Warfarin. De har olika farmakokinetik så att S-isomeren är fem gånger mer potent än R-isomeren. Liksom många andra läkemedel metaboliseras Waran av leverenzymerna i CYP 450-familjen. Den mindre aktiva R-isomeren metaboliseras av CYP1A2 och CYP3A4 och S-isomeren huvudsakligen av CYP2C9 som också metaboliserar många andra läkemedel vilket har betydelse för interaktioner som kan förlänga eller förkorta halveringstiden av Waran.

6.1 Underhållsdos/veckodos Waran

Underhållsdosen för Waran bestäms till över 40 % av ärftliga faktorer samt kön och ras. Dessutom kan dosbehovet i varierande grad påverkas av ålder, dagligt K-vitaminintag, kroppsvikt, sjukdomar och andra läkemedel som patienten har.

När det gäller kostens inverkan, se avsnittet om K-vitamin (sidan 9).

Medeldos per vecka för svenska patienter är 31,5 mg (2,5-130 mg). De flesta patienterna har en dos i intervallet 17,5-52 mg/vecka. Dosbehovet är åldersrelaterat. Veckomedeldos för patienter som är 20-45 år är ca 45 mg. För patienter i 80-90-årsåldern är veckomedeldosen ca 22 mg (Auricula 2008). Det finns emellertid stor variation i det individuella dosbehovet också vid hög ålder.

6.2 Waranbehov och VKORC1 och CYP2C9

Waranbehovet bestäms delvis av generna för de enzymer som metaboliserar Waran och då speciellt CYP2C9, men också av gener för enzymer som metaboliserar K-vitamin, t ex vitamin K-epoxid reduktasgenen (VKORC1). Generna för CYP2C9 och VKORC1 varierar mellan olika individer. Man har visat att det finns flera varianter av respektive gen som resulterar i enzymer med olika aktivitet.

Hur stor del av Waranbehovet som förklaras av vilken genotyp patienten har avseende CYP2C9 och VKORC1 är svårt att avgöra för en enskild patient. Det har redovisats olika siffervärden i olika studier. De genetiska faktorerna torde emellertid tillsammans förklara minst 40 % av Waranbehovet hos en enskild individ.

Man har gjort tabeller som visar ungefärligt dosbehov med hänsyn till vilken variant av CYP2C9-genen och VKORC1 en individ har. Nedanstående tabell är exempel på hur man kan i viss utsträckning kan bedöma dosbehovet.

Tolkning av tabellen (daglig Warandos i mg):

Variant 1/1, 2/2, 3/3 betyder att man fått samma varianter av isoenzymet CYP2C9 från båda föräldrarna. Följaktligen innebär 1/3 att man fått variant 1 från den ena föräldern och variant 3 från den andra föräldern. Detsamma gäller för VKORC1 där varianterna har bokstavsbenämningar (GG-AA).

VKORC1	CYP2C9					
	1/1	1/2	1/3	2/2	2/3	3/3
GG	5-7 mg	5-7 mg	~ 4 mg	~ 4 mg	~ 4 mg	< 2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	< 2 mg	< 2 mg	< 2 mg	< 2 mg

Variant 1/1: Metaboliserar Waran snabbt = behöver hög Warandos

Personer som metaboliserar läkemedlet snabbt behöver ofta en hög Warandos och är påtagligt känsliga för dosjusteringar. En till två glömda Warandosor kan medföra att PK (INR)-värdet blir oväntat lågt.

Variant 3/3: Metaboliserar Waran långsamt = behöver låg Warandos

Dessa patienter kan ha ett dosbehov som är 0.5 mg/dag. Det tar ofta längre tid att hitta underhållsdosen för personer som metaboliserar långsamt och behöver låg Warandos. Det är också visat att dessa kan ha en ökad risk för blödningskomplikationer under inställningsskedet.

Genom att Waran metaboliseras olika snabbt medför det att halveringstiden kan variera mellan individer från 1-2 dygn och upp till 4-5 dygn. Genomsnittlig halveringstid anges till 36-42 timmar.

Ovanstående är exempel på att genetiska faktorer påverkar Waranbehovet. Tabeller av detta slag blir emellertid en förenkling av verkligheten eftersom det finns fler varianter av enzym som påverkar K-vitamin-metabolismen och också flera enzymer som metaboliserar Waran.

6.3 Är genetisk testning av värde?

Kommersiella test saluförs nu som hjälpmedel för att förutsäga bästa dosering. Att känna till de genetiska variationer som kan förekomma är en viktig del i Waranbehandling. Den genetiska variation som finns innebär att 2-5 % av patienterna behöver en låg dos Waran (< 2 mg/dag) och en lika stor andel behöver en hög dos (> 7.5 mg/dag), vilket i det första fallet leder till att startdosen ska vara låg för att undvika blödningar. I det andra fallet ska startdosen vara hög för att undvika att inställningen tar flera veckor p g a alltför försiktig dosering.

Hittills har emellertid ingen studie kunnat visa att det finns ett kliniskt värde i att rutinmässigt gentesta alla eller ens vissa patienter. Detta kan bero på att den frekventa PK (INR)-provtagningen vid inledningen av Waranbehandlingen snabbt identifierar patienter som har lågt eller högt Waranbehov. Emellertid pågår en stor internationell studie med denna fråga (The Coag Trial) som beräknas vara klar inom något år.

Rekommendation

Det finns för närvarande ingen anledning att inför eller under påbörjad Waranbehandling genomföra genetiska test för VKORC1, CYP 2C9 om man inte har en speciell fråga. Tills vidare får detta göras inom ramen för kliniska prövningar.

6.4 Etniska skillnader

Etniska skillnader i Waranbehov finns på grund av förekomst av genetiska variationer. Waranbehovet hos asiater är generellt lägre än hos européer. Till en del kan detta förklaras av olika genuppsättning för CYP2C9 och VKOR.

7 Effekt på koagulationen vid start av Waranbehandling

De K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt koagulationshämmarna Protein C och S påverkas olika snabbt vid start av Waranbehandlingen, på grund av olika halveringstid.

	Halveringstid h	Full effekt/dygn
F II	60	4-6
F X	24-48	2-4
F IX	24	2
F VII	4-6	1
Protein C	4-6	1
Protein S	24-48	2-4

Faktor VII har kortast halveringstid och aktiviteten är ofta sänkt redan ett dygn efter första Warandosen. Vid hög startdos kan faktor VII-aktiviteten då understiga 10 % av den normala. PK (INR)-testet mäter summan av aktiviteten av faktor II, VII och X. När faktor VII-aktiviteten är mycket låg kan PK (INR) överstiga 1.8 utan att patienten har något egentligt skydd mot blodpropp, eftersom aktiviteten av faktorerna II, IX och X fortfarande är normal på grund av dessa faktors längre halveringstid. Aktiviteten av den naturliga koagulationshämmaren Protein C sjunker lika snabbt som faktor VII-aktiviteten varför patienten har stor risk för att få en ny blodpropp eller påbyggnad av befintlig blodpropp om inte Waranbehandlingen kompletteras med lågmolekylärt heparin eller annan koagulationshämmare tillförs under de första fem dyggen.

Högre dos Waran än 4 tabletter per dygn bör därför inte ges när Waranbehandlingen påbörjas.

En kraftig sänkning av faktor VII-aktiviteten till under 10 % har också visats öka risken för allvarlig blödning i början av behandlingen trots att patienten inte har fått full antitrombotisk effekt av Waranbehandlingen.

8 Synonymer och andra AVK-läkemedel

AVK-medel finns som registrerade läkemedel i form av olika coumarinderivat (4-hydroxycoumarin, natriumwarfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, dicoumarol) eller som inandioner (indian-1,3-dione, anisindione, phenindione)

8.1 Synonymer warfarin

Warfarintabletter finns i andra länder i olika tablettstyrkor (med olika färgämnen tillsatta); 1, 2, 2,5, 4, 5, 7,5 och 10 mg.

Några exempel på namn på warfarintabletter i olika länder: Waran[®], Warfarin-Orion[®] (Sverige), Marevan[®] (Norge, Danmark, Finland), Coumadin[®] (Frankrike, Tyskland, USA), Aldocumar[®], Athrombin[®], Orfarin[®], UniWarfin[®], Warfilo[®].

Warfarin är det mest använda AVK (anti-vitamin-K)-medlet i världen och det som internationella behandlingsrekommendationer grundar sig på.

Patienter bör vara informerade om att det finns olika tablettstyrkor utomlands inför utlandsresa.

I Sverige finns endast Waran[®] som tabletter på 2,5 mg, men det går också att förskriva warfarin som kapslar på 0,5 och 1 mg som tillverkas via apotek för användning till barn.

8.2 Andra AVK-läkemedel

Acenocoumarol (Sintrom[®], Sinthrome[®], Ascumar[®], Sincumar[®], Zotil[®], Trombostop[®] m fl), används i Europa och vissa delar av Asien och Canada. Se vidare **8.4.2**.

Phenprocoumon (Marcumar[®], Marcoumar[®], Falithrom[®], Liquamar[®]) används i Europa och speciellt i Tyskland. Se vidare **8.4.1**.

Fluindione – Previscan[®] som används i Frankrike och Spanien utsöndras via njurarna. Hepatit och interstitiell nefrit finns rapporterade som biverkningar. Halveringstid ca 30 timmar. Underhållsdos 10-30 mg/dag

Phenindione – Athrombon[®] med flera. Kort halveringstid, 5-8 timmar. Underhållsdos 40-120 mg/dag.

Medlen har samma verkningsmekanism men olika farmakokinetik, vilket man måste ta hänsyn vid preparatbyte, initialdos, behandlingsuppehåll och reversering.

8.3 Alternativ vid allergi

Alternativ till vanliga Warantabletter vid misstänkt allergi mot det turkosblå färgämnet indigokarmin: *Warfarin-Orion*[®] 2.5 mg. Dessa tabletter innehåller inget färgämne. Laktosinnehållet är detsamma i Waran[®] och Warfarin-Orion[®] varför byte inte är indicerat vid känd eller misstänkt uttalad laktosintolerans. Vid byte mellan preparaten p g a allergi bör PK (INR) kontrolleras 1 gång/vecka i 2-3 veckor för att utesluta att bytet behöver föranleda dosjustering. Läkemedelsverket rekommenderar inte byte mellan Waran[®] och Warfarin-Orion[®] i andra fall än allergi p g a att warfarin har snäv terapeutisk bredd och det är viktigt att patienterna kan identifiera tabletterna för att undvika felmedicinering.

8.4 Byte mellan andra AVK-läkemedel och Waran

8.4.1 Marcumar

Marcumar (phenprocumon, licenspreparat Roche)

Samma verkningsmekanism och indikationer som Waran. Metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 varför ungefär samma interaktionsproblem som med Waran kan förväntas. På grund av den långa halveringstiden kanske något mindre känsligt för interaktion som beror på tillfälligt intag av andra läkemedel. Tabletter á 3 mg. Halveringstid: 6-10 dagar (= läkemedel kan finnas kvar 14 dagar). Behandlingseffekten samma som Waran, efter 2-4 dygn. Därför ingen stor skillnad när det gäller dosjustering i början av behandlingen. *Steady state uppnås först efter 2-3 veckor.*

Kan försökas vid diarré, håravfall, svängande PK (INR)-värden och för patienter som kräver mycket höga Warandoser (mer än 4-6 tabletter per dag).

OBS! Byte från annat AVK-läkemedel till Waran ska göras av ansvarig läkare.

Rekommenderad startdos Marcumar i mg

Dag 1	Dag 2	Dag 3	Veckodos
6 mg	3 mg	3 mg	19,5 mg

Underhållsdos

3.5-70 mg/vecka. Genomsnittlig veckodos: 21 mg eller lägre. Doser över 42 mg/vecka är ovanligt. Vid Marcumarbehandling tar det längre tid för dosjusteringar att få full effekt än vid Waranbehandling. Dosintervallet är betydligt bredare för Waran än Marcumar. 3 mg Marcumar motsvarar 6,3 mg Waran. Vid byte från Waran till Marcumar gäller inte nedanstående formel för patienter med Warandoser överstigande 40 mg/vecka.

Byte från Waran till Marcumar

Marcumar dos: 0.44 x Warandos. Fortsätt med halv Warandos samtidigt med Marcumar de första två dagarna.

Byte från Marcumar till Waran

Warandos: 2.1 x Marcumardosen. På grund av den långa halveringstiden för Marcumar ska övergång till Waran ske successivt.

Om PK (INR) < 2.0

Starta direkt med full Warandos enligt formeln 2.1 x Marcumardos i mg.

Om PK (INR) > 2.0

Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3
0.8 x Marcumarveckodos = Waranveckodos i mg	1.7 x Marcumarveckodos = Waranveckodos i mg	2.1 x Marcumarveckodos = Waranveckodos i mg

Behandlingen kontrolleras varje vecka tills veckodosen varit densamma i 2-3 veckor. Vid byte kan det ta 5-7 veckor innan underhållsdos uppnåtts, oavsett om bytet är från Waran till Marcumar eller tvärtom.

Operation av patienter som står på Marcumar

Det behövs 7-10 dygns uppehåll med Marcumar för att PK (INR) ska sjunka < 1.5. I första hand rekommenderas därför att patienten har kvar oförändrad Marcumar-dos. Behandlingen reverseras med Konaktion, t ex 2 mg/dag givet 3-4 dagar i följd före ingreppet. Denna regim är prövad kliniskt. En del patienter kan behöva en extra dagsdos Marcumar postoperativt för att snabbare återgå till terapeutiskt PK (INR) Eventuellt ersättningsprofylax med LMH ges enligt vanliga lokala riktlinjer.

8.4.2 Sintrom

Sintrom (acenocumarol, licenspreparat Aventis)

Tabletter á 1 och 4 mg. Verkningsmekanism och indikation samma som Waran. Utsöndras via njurarna. Finns i R- och S-form och metaboliseras som Waran huvudsakligen av CYP2C9 samt av CYP1A2 och CYP 2C19. Skillnader när det gäller interaktioner är sannolikt små. Halveringstiden är mycket kort, 10-12 timmar, varför man bör fortsätta med Sintrom i två dygn samtidigt med övergång till Waran. Startdos 8-12 mg dag 1, 4-8 mg dag 2 och PK (INR) dag 3. Underhållsdos: 2-10 mg/dag.

Byte från Sintrom till Waran (t ex patient som fått Sintrom utomlands)

Warandos: 2 x Sintromdosen.

Byte från Waran till Sintrom

Sintromdos: 0.5 x Warandos, dvs en veckodos om 8 mg Acenocoumarol motsvarar 16 mg Waran. Individuella skillnader finns emellertid och en övergång kräver PK (INR)-kontroller 1-2 gånger/vecka tills stabil PK (INR)-nivå uppnåtts.

Sammanfattning olika AVK-läkemedel

	Tablett	t 1/2 timmar	Startdos	Underhållsdos
<i>warfarin</i> Waran	2,5 mg	35-45	5-7,5 mg	1,25-10 mg
<i>warfarin</i> Warfarin-Orion	2,5 mg	35-45	5-7,5 mg	1,25-10 mg
<i>acenocumarol</i> Sintrom	1,0 mg	9	4-12 mg	1-8 mg
<i>acenocumatrol</i> Sintrom	4,0 mg	9	4-12 mg	1-8 mg
<i>phenprocoumon</i> Marcumar	3,0 mg	160	5-10 mg	0,75-6 mg
<i>fluindione</i> Previscan m fl	20,0 mg	30		10-30 mg
<i>phenindione</i> Athrombon m fl		5-8		40-150 mg

9 Interaktioner

Flertalet läkemedel bryts ned (metaboliseras) i levern av cytokrom P 450-enzymerna. Som framgått tidigare är Waran (warfarin) en blandning av S- och R-isomerer. S-warfarin är mest potent och metaboliseras av CYP2C9, och R-warfarin av CYP1A2 och CYP3A4. Andra läkemedel som påverkar enzymerna kan stimulera (inducera) eller hämma metabolismen av Waran. Effekten varierar mellan olika läkemedel men olika individer är olika känsliga. Dessutom kan kombinationer av läkemedel få helt oförutsebara konsekvenser på Waranets metabolism. Nettoeffekten av en interaktion är alltid svår att förutse, och den kan dessutom variera över tiden. Personer med CYP2C9-varianter som ger ökad känslighet för Waran (behöver låg dos) är vanligen mindre känsliga för Marcumar (phenprocoumon).

**Kontroll av PK (INR) bör göras veckovis vid varje medicin-
ändring tills PK (INR)-värdet säkert stabiliserats.**

Det räcker *inte* att kontrollera om det eventuellt finns någon
interaktion beskriven i FASS eller annan databas.

9.1 Naturläkemedel, växtbaserade läkemedel och "hälsokost"

Denna grupp av produkter kan erfarenhetsmässigt också påverka Waranbehandlingen genom olika mekanismer. Påverkan kan vara uttalad för vissa produkter varför de generellt sett bör undvikas. Det finns också kvalitetsproblem med naturläkemedel och växtbaserade läkemedel som gör att påverkan på Waranbehandlingen kan variera mellan tillverkningsställen och tillverkare på ett mer påtagligt sätt än när det gäller konventionella läkemedel.

Definitioner enligt EU-lag angående naturläkemedel etc 2008:

Naturläkemedel: Innehåller inte växtdelar. Information om tillverkning, innehåll m m ska finnas.

Växtbaserade läkemedel: Innehåller växtdelar. Information om tillverkning, innehåll m m skall finnas. Studier ska finnas som visar effekt och oskadlighet.

Traditionella växtbaserade läkemedel: Innehåller växtdelar. Information om tillverkning och innehåll behövs inte. Studier som visar effekt och oskadlighet finns inte. Enda krav är att det använts inom EU > 15 år.

Råd 1: Undvik självmedicinering med naturläkemedel, hälsokostpreparat och vitaminpreparat, eftersom de kan ge en ökad blödningsrisk p g a påverkan på trombocytfunktionen eller dosbehovet av Waran. Hur stor påverkan på Waranbehovet blir på en enskild individ går inte att förutse. Ökningen av blödningsbenägenheten på grund av trombocytpåverkan är mycket olika hos olika individer. Det finns inte något av dessa preparat som är riskfritt för en Waranpatient att använda.

Råd 2: Om en patient trots ovanstående råd väljer att självmedicinera med medel som tillhör gruppen naturläkemedel, växtbaserade läkemedel och "hälsokost" måste PK (INR)-värdet kontrolleras varje vecka i några veckor. Detta gäller också när patienten slutar med denna typ av produkt.

Några exempel:

Ofta ökat Waranbehov:

Fiskolja/Omega 3	Ökat Waranbehov <i>+ blödningsbenägenhet p g a trombocytpåverkan</i>
Grönt te	Ökat Waranbehov
Havtorn	Innehåller liten mängd K-vitamin 100 g havtorn = 10 µg vitamin K1, d v s 1/10–1/20-del av dagsdosen
Johannesört	Ökat Waranbehov <i>Påverkar många läkemedel – undvik helt!</i>
Q10	Ökat Waranbehov (eventuellt)
Sjögräs/alger	Ökat Waranbehov <i>Innehåller K-vitaminliknande ämnen</i>

Ofta minskat Waranbehov:

Dong Quai	Minskat Waranbehov
Ginseng	Ökat eller minskat Waranbehov
Valeriana	Minskat Waranbehov
Vitamin E	Minskat Waranbehov (eventuellt)
Vitlök	Ev ökad blödningsbenägenhet p g a påverkan på trombocyterna
Tranbärsjuice	Omdebaterat, sannolikt liten påverkan
Curbicin/Curbisal	Minskat Waranbehov
Ginkgo Biloba	Minskat Waranbehov (eventuellt) och viss påverkan på trombocyterna

9.2 Interaktioner med riktiga läkemedel

Råd (gäller *alla* läkemedel): Vid varje medicinändring (insättning/utsättning) ska patienten ta extra PK (INR)-värde efter en vecka, för att kontrollera om Warandosen behöver justeras. Om det då finns misstanke om interaktion bör veckokontroller fortsättas till stabilt PK (INR) efter medicinändringen.

Frånvaro av interaktion enligt FASS-text är *ingen* garanti för att interaktion inte kan uppträda hos enskilda patienter.

Kommentar:

Waran interagerar med en rad olika läkemedel. Långtidserfarenhet av nya läkemedel och deras inverkan på Waran är oftast begränsad. En del patienter får ökat Waranbehov och andra minskat av samma läkemedel. Hur den enskilda patienten kommer att reagera kan endast avgöras genom extra PK (INR)-prov. Det går *inte* att läsa sig till.

Förutsätt att alla läkemedel kan interagera oberoende av FASS-text för Waran eller andra läkemedel! FASS-texten kan också vara inaktuell när det gäller interaktioner!

9.3 Exempel på kända interaktioner med läkemedel

9.3.1 Warandosen måste ofta ökas vid start och minskas vid avslut av behandling med nedanstående läkemedel

Antiepileptika

Karbamazepin: *Tegretol, Hermolepsin, Tremonil*

Fenobarbital: *Fenemal*

Antibiotika

Kloxacillin: *Ekvacillin*

Flukloxacillin: *Heracillin*

Rifampicin: *Rimactan, Rifadin* (ofta dubblad Warandos)

Cytostatika/Cancermedel (Cytostatikabehandling kan störa Waranbehandling påtagligt)

Azatioprin: *Imurel*

Lipidsänkare

Kolestyramin: *Questran*

K-vitamin

Vitamin K1 100 µg finns i flera vitaminpreparat. Ex: *Vitamineral Kvinna* och *Vitamineral 50 +*.

Vitamin K2 finns i hälsokostpreparat mot benskörhet. Påverkan på Warandosen oklar.

Vitamin K3 *Fytomenandion– Konaktion®*, antidot till Waran.

9.3.2 Warandosen måste ofta minskas vid start och ökas vid avslut av behandling med nedanstående läkemedel

Antiepileptika

Fenytoin: *Fenantoin, Lehydan, Epanutin*

Antibiotika

Sulfametoxazol + Trimetoprim: *Bactrim, Eusaprim*

Ciprofloxacin: *Ciproxin*

Norfloxacin: *Norfloxacin*

Erytromycin: *Ery-Max, Abboticin*

Azitromycin: *Azitromax* (ev svag påverkan)

Klaritromycin: *Clarithromycin, Klacid* (*Nexium HP* innehåller också *Klacid*)

Metonidrazol: *Flagyl*

Svampmedel

Ketokonazol: *Fungoral*

Flukonazol: *Diflucan*

Itrakonazol: *Sporamox*

Vorikonazol: *Vfend*

Cytostatika/Cancermedel (*Cytostatikabehandling kan störa Waranbehandling påtagligt*)

Toremifen: *Fareston*

Värktabletter

Paracetamol: *Panodil, Alvedon, Curadon, Reliv* (vid dagligt intag > 2-3 g mer än 4-5 dygn)

Tramadol: *Tiparol, Nobligan, Gemadol, Tradolan*

NSAID – inte selektiva NSAID: *påverkar trombocytfunktion och kan öka PK (INR)*

Diclofenac: *Voltaren*

Ibuprofen: *Brufen, Ibumetin, Ipren m fl*

Naproxen: *Naprosyn, Pronaxen, Alpoxen*

NSAID – selektiva Cox2-hämmare: *påverkar inte trombocytfunktion*

Celecoxib: *Celebra*

Etoricoxib: *Arcoxia*

Parecoxib: *Dynastat*

Morfin och morfinderivat

Antiarytmika

Amiodarone: *Cordarone* (*långvarig effekt som kan kvarstå flera veckor efter avslutad behandling*)

Propafenon: *Rytmonorm*

Antidepressiva – *alla SSRI/SNRI påverkar trombocytfunktion och en del kan öka PK (INR)*

Paroxetin: *Seroxat*

Sertralin: *Zoloft*

Escitalopram: *Ciprallex*

Hostmedicin

Cocillana-Etyfin: *Oklart* – *enstaka fallbeskrivningar*

Noskapin: *Fallbeskrivningar, teoretisk bakgrund är enzymhämmning.*

Kortison

Prednisolon och Betametason *Betapred* i höga doser ger förstärkt Waraneffekt.

Betapred ges ofta som stötdoser med nedtrappning och kan påverka påtagligt.

9.3.3 Amiodaron (Cordarone®)

Amiodarone är ett antiarytmiskt medel för profylax mot förmaksflimmer vid hjärtsvikt och koronarsjukdom. Halveringstiden är lång, runt 50 dagar, varför effekten sitter i flera veckor efter tillfälligt uppehåll eller avslutad behandling. Amiodarone hämmar CYP2C9 som meta-

boliserar Waran i levern och Waranets halveringstid förlängs påtagligt. Warandosen behöver vanligen reduceras; i genomsnitt med 25 % vid amiodarone 100 mg/dag och 40 % vid 400 mg/dag. Maximal effekt på PK (INR) inträder först ca två veckor efter behandlingsstart med amiodarone och avtar sedan under ca sju veckor efter amiodaronebehandlings avbrytande. Patienten behöver således information och täta kontroller i många veckor vid start av amiodarone, vid varje dosändring och efter avslutad behandling.

Observera att den förlängda halveringstiden av Waran vid behandling med amiodarone gör att tillförsel av K-vitamin för att reversera Waraneffekten kan behöva upprepas flera gånger under relativt lång tid vid blödning eller ett högt PK (INR).

9.4 Interaktioner-grundregel

AVK-läkemedel interagerar med en rad olika läkemedel, exempel finns i FASS. Kunskapen om långtidseffekter av nya läkemedel och deras inverkan på Waran är oftast begränsad. Förutsätt att alla läkemedel kan interagera oberoende av FASS-text! Frånvaro av interaktion enligt FASS-text är *ingen* garanti för att interaktion inte kan uppträda hos enskilda patienter. Samtidigt bör patienten ges den behandling som krävs för grundsjukdomen!

Tänk också på att trombocythämmande läkemedel som t ex clopidogrel (Plavix), prasugrel (Efient), ticlopedin (Ticlid) och också kommande läkemedel med samma verkningsmekanism (P2Y₁₂-hämmare) samt ASA (acetylsalicylsyra) också i låg dos eller NSAID kombinerade med Waran medför en ökad blödningsrisk.

Vid varje medicinändring (insättning/utsättning) ska patienten ta extra PK-prov efter en vecka, för att se om AVK-dosen behöver justeras. Om misstanke om interaktion då föreligger bör veckokontroller fortsättas till stabilt PK (INR) efter medicinändringen.

Biverkningar

9.5 Vanliga biverkningar (Waran och Marcumar)

- Orolig mage med magsmärtor, diarré-illamående
- Köldkänsla – frusenhet
- Ökat håravfall några veckor efter behandlingsstart

Waran

Hudutslag: klåda, eksemliknande förändringar, allergisk dermatit, vaskuliter.

Marcumar

Inga biverkningar som skiljer sig från de biverkningar som man ser vid Waranbehandling. Det har emellertid visat sig att det kan vara idé att byta till Marcumar för patienter som har stora problem med ökat håravfall eller magbesvär.

Sintrom

Vid sammanställning av biverkningar förs vanligen Waran, Marcumar och Sintrom samman i en grupp. Det finns inte någon anledning att tro att Sintrom har några specifika biverkningar som skiljer sig från övriga AVK-läkemedel.

Håravfall

Det är mycket vanligt att patienter som börjar med AVK-läkemedel noterar ökat håravfall. Håravfallet beror på att hår i telogen fas stannar av i tillväxten och faller av efter 8-12 veckor. Ökat håravfall någon vecka efter behandlingsstart har alltså annan orsak eller är en följd av ökad observans från patientens sida eftersom håravfall anges som biverkan. En del patienter upplever en ökad hårförlust under hela behandlingstiden. En del patienter tycker att håret blir tunt, glest och "livlöst" vilket i enstaka fall ger stark olust och ovilja att fortsätta med medicineringen. All erfarenhet talar för att hårväxten normaliseras efter avslutad behandling. Totalt håravfall finns veterligen inte beskrivet.

9.5.1 Mindre vanliga biverkningar

Det finns beskrivet ovanliga biverkningar som kan vara orsakade av AVK-läkemedlen. Biverkningarna kan uppträda vid både Waran-, Marcumar- och Sintrombehandling. Man får avgöra i varje enskilt fall om byte till annat AVK-läkemedel ska ske eller om man ska välja kortare eller längre tids behandling med LMH eller möjligen trombocyt-funktionshämmare (ASA-klopedigrel).

- Fettvävsnekros: Stora ömmande, smärtsamma, hårda blåmärken i fettväv på t ex bröstet eller underarmar, speciellt hos äldre kvinnor. (Se också Warannekros nedan.)
- Warannekros: Subkutan nekros p g a mikrotromboser i kapillärer till följd av kraftig sänkning av Protein C innan full antikoagulationseffekt uppnåtts. Risken är störst vid hereditär protein C- eller S-brist.
- Annan hudnekros, (oftast inte relaterat till Protein C-brist), ev beroende på vaskulit.
- Purple toe-syndrom: Rödblå kraftigt ömmande fläckar på en eller flera tår (se bild). Beror på vaskulit eller kolesterolkristaller. Kan nödvändiggöra avslutande av behandlingen.
- Kyla i extremiteterna vid höga INR-värden
- Plötslig binjureblödning (vid lupus antikoagulans, liknar initialt njurstensanfall)
- Agranulocytos/Leukopeni
- Akut levernekros
- Ödem
- Eosinofil pleurit
- Calciphylaxi: Förkalkning av intiman-blodkärlen i subkutanvävnad. Mikrotromboser anges vara ett vanligt biopsifynd. Uppträder vid uremi och förefaller kunna utlösas av Waranbehandling. Sannolikt inte beroende på antikoagulativa effekten av Waran utan hämning av annat K-vitaminberoende protein. Kan likna Warannekros.



Purple toe-syndrom.

10 Startdos av Waran vid påbörjad AVK-behandling

Olika scheman för hur behandlingen bäst initieras har beskrivits men ännu finns inget som klart visat sig bättre än andra. Det väsentliga är att man har en enhetlig policy på sin mottagning.

Mot bakgrund av att vissa personer är speciellt känsliga för warfarin, att höga PK (INR)-värden – speciellt hos äldre och patienter med hypertoni eller nedsatt njurfunktion – kan vara riskabelt och att höga PK (INR)-värden vanligen resulterar i alltför minskad Warandos, subterapeutiskt PK (INR) och täta kontroller, rekommenderar vi en relativt låg initialdos (se behandlingsdelen).

När man startar antikoagulantibehandling av venös trombos eller lungemboli startar man samtidigt med LMH och Waran och fortsätter med LMH tills PK (INR) är inom terapeutiskt intervall, dock alltid i minst 4-5 dagar. Det finns en klar relation mellan Warandos och ålder vilket tagits hänsyn till i rekommendationerna i del II.

Oftast går det att dosera Waran i 3-4 dagar framåt i tiden men i samband med helger och liknande kan man behandla med LMH enbart 1-2 dygn och avvakta med Waranbehandlingen ett par dagar.

11 Alkohol

Alkohol påverkar dosberoende leverfunktionen vilket innebär en nedsatt bildning av koagulationsfaktorer och en risk för att PK (INR) stiger under pågående Waranbehandling. Tillfällig konsumtion ger endast tillfällig stegring. Mindre mängd som innebär att man knappt känner sig påverkad påverkar inte nämnvärt PK (INR). Det kan också inträffa att PK (INR) sjunker vid intag av mindre mängd p g a induktion av leverenzymmer. Med större mängd och ungefär i samma utsträckning man känner sig alkoholpåverkad stiger PK (INR).

Kontinuerlig konsumtion, t ex att man börjar dricka ett par glas vin dagligen, leder vanligen till att underhållsdosen Waran behöver minskas. Detta blir ej sällan uppenbart i semestertider och speciellt i samband med utlandssemestrar då dessutom ev samtidig diarré kan leda till förhöjda PK (INR)-värden.

Kontinuerlig överkonsumtion med kortare eller längre tid, eventuellt med avbrott för ”vita veckor”, leder till svängande PK (INR), successivt till kronisk leverskada, alkoholism, olycksfall och allvarliga blödningar och är inte förenlig med säker Waranbehandling.

11.1 Patientinformation och alkohol

Patientinformation ska innehålla uppgifter om alkohol. Om man tillfälligt blivit alkoholpåverkad föreslås uppehåll med Waran, eller halv dagsdos ett dygn (vanligen dygnet efter). Man bör undvika starksprit eftersom den också kan bidra till magblödning genom att orsaka ytliga slemhinneskador på matstrupe, magsäck och tunntarm. Om man ändrar alkoholvanorna åt ena eller andra hållet bör kontroll av PK (INR) ske oftare än vanligt.

Överväg att avsluta Waranbehandling vid alkoholism som inte kan påverkas, alternativt utbildna patienten för självkontroll.

12 Självkontroll och självbehandling

I allmänna rekommendationer för AVK-behandling ingår en fullgod patientinformation och ett aktivt deltagande av patienten. Detta kan bäst tillgodoses genom en systematisk upplärning vilket med fördel kombineras med att patienten själv antingen lär sig grunderna i Waranbehandling eller samtidigt skolas för att också själv monitorera Waran med ett patientnära instrument (se nedan).

I Sverige bedrivs nu sådan patientutbildning på ett likartat och strukturerat sätt på vissa AK-mottagningar, spridda över landet. Utbildning ges vanligen i två eller tre pass om vardera 3-4 timmar i grupper med fyra till åtta patienter och avslutas med ett kunskapstest där det krävs godkänt resultat. Drygt 700 patienter sköter nu själva båda doseringar och kontroller.

Det utbildande centret ansvarar för utbildningen men har, i de flesta fall, inte fortsatt ansvar för behandlingen som får kontrolleras och följas av patientansvarig läkare/mottagning med avseende på behandlingstid, behandlingsintensitet och alla andra frågor som kan uppkomma vid Waranbehandling, samt regelbundet kontrollera att den patientnära apparaturen ger samma resultat som PK (INR) analyserat vid kemiskt laboratorium.

Flera observationsstudier har visat att självkontroll ökar andelen PK (INR) som ligger inom terapeutisk intervall vilket i ytterligare studier visat sig vara en avgörande faktor för lägre förekomst av blödnings- och tromboskomplikationer, lägre dödlighet och en förnöjsamhet bland patienterna. Alla patienter är inte lämpliga för eller ens intresserade av självkontroll. För patienter med svängande INR kan självkontroll innebära att behandlingen blir mer stabil och därmed säkrare. Utbildningen är vanligen kostnadsfri och testremisor för den patientnära apparaturen fås som hjälpmedel, men instrumentet får patienten betala själv.

12.1 Patientnära apparatur

I Norden, Baltikum, Nederländerna och Japan mäts PK (INR) på sjukhuslaboratorium med en metod enligt Owren medan övriga länder använder metodik enligt Quick. Metoderna används för mätning av koagulationstid men reagensen som används skiljer sig åt genom att

fibrinogen och koagulationsfaktor V ingår i Owren-reagenset vilket gör testet mer specifikt för K-vitamin-beroende koagulationsfaktorer. Den viktigaste skillnaden är emellertid att patient-plasman späds 21 gånger i Owren-metoden mot endast 3 gånger i Quick-metoden. Den högre spädningen eliminerar interferenser som t ex antikroppseffekter på analysresultatet vid lupusantikoagulans men också påverkan av läkemedel som t ex heparin, såväl vanligt som LMH.

I Sverige används ett instrument från Roche, benämnt CoaguChek, för kapillärt eller venöst prov och direkt avläsning, där testremsan använder sig av Quickmetodik. Det finns ingen klinisk jämförelse som belyser om den ena eller andra metoden innebär bättre behandlingskontroll och större säkerhet. Det är också osannolikt att sådana skillnader skulle kunna påvisas. Europeiska jämförelser har gjorts i ECAT:s regi som visar god överensstämmelse mellan Quick- och Owren-metodik under förutsättning att deltagande laboratorier gör INR-kalibrering på ett korrekt sätt och enligt gällande anvisningar. Generellt sett är emellertid kalibrering av Owren-metoden väsentligt enklare än Quick.

De patienter som genomgår utbildning i självkontroll med CoaguChek[®]-instrument får under utbildning ta ett antal jämförande prov med lokalt sjukhuslaboratorium. När metoderna på så sätt jämförs på samma patient finner man att 2-3 % får en så stor skillnad i INR-värde att det påverkar Warandosen. I en del fall kan detta bero på interferens av fosfolipidantikroppar (lupusantikoagulans och/eller kardiolipinantikroppar), mycket hög eller låg nivå av fibrinogen eller faktor V, men ofta kan skillnaden inte förklaras. Om skillnaden kvarstår vid upprepad provtagning måste man ta ställning till om patienten ska ha ett individuellt målvärde för INR-resultat uppmätta med CoaguChek[®]-instrumentet. Samtidigt är det viktigt att känna till att PK (INR) mätt med Owrens metodik på kemiskt laboratorium har en variation (CV) som bör vara mindre än +/- 10 % och maximalt +/- 20 %. Detta innebär att om en jämförelsemetod visar PK (INR) 2,2 så ska mätning med instrument för rutinbruk med 95 % sannolikhet visa resultat inom intervallet 1,8-2,6.

EQUALIS, www.equalis.se, uttrycker på sin hemsida 9 mars 2009 angående mätning av PK (INR) på sjukhus, i primärvård och för egenkontroll med patientnära instrument:

Om patientnära instrument som använder Quick-kemi ska användas på den egna mottagningen bör man etablera ett lokalt kontrollprogram i samarbete med det regionala kemiska laboratoriet. EQUALIS har ambitionen att i framtiden kunna erbjuda ett externt kvalitetskontrollsystem anpassat för denna typ av instrument.

13 Indikationer för AVK-behandling, behandlingstid, behandlingsintensitet och alternativ behandling

13.1 Venös trombos och lungemboli

AVK-medel används vid venös trombos och vid lungemboli för att i det akuta skedet (2-4 månader) förhindra påbyggnad och tillväxt av trombos, förhindra lungemboli och därefter som långtidsprofylax mot ny venös trombos eller lungemboli. I dessa avseenden är AVK-läkemedel effektiva. Den årliga risken för ny trombos eller lungemboli under pågående AVK-behandling är låg, mindre än 2 %. Men, recidivrisken är inte obefintlig. Den är störst under behandlingens akuta skede, hos patienter med aktiv cancersjukdom och med vissa andra riskfaktorer. Det är därför rekommenderat att behandlingen under det akuta skedet kompletteras med eller ersätts av LMH i dessa situationer när PK (INR)-värdet är suboptimalt.

13.1.1 Alternativ behandling

Lågmolekylärt heparin har använts, speciellt i samband med cancersjukdom, men har i jämförelse med Waran vid andra former av venös trombos eller lungemboli inga fördelar annat än för patienter som av någon anledning inte kan behandlas med AVK-läkemedel. Utifrån studier av patienter med cancer och venös trombosjukdom används under de första 2-3 månaderna full behandlingsdos av lågmolekylärt heparin varefter man troligen kan minska dygnsdosen åtminstone med 25 %. För många patienter blir emellertid långtidsbehandling med dagliga injektioner snart ett problem. Det finns en osäkerhet om vad som är optimal dosering och det krävs regelbundna kontroller av njurfunktion för att undvika en ackumulering av lågmolekylärt heparin om njurfunktionen försämras. Dessutom finns en liten risk för att enstaka patienter kan utveckla, vanligen inom de första två veckorna, heparinintolerans med trombocytopeni och ökad trombosrisk, HIT (Heparininducerad, Trombotisk, Trombocytopeni). Inget av nu tillgängliga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, klopidogrel) har visat sig ha en säkerställd effekt vid venös trombosjukdom.

13.1.2 AK-behandling av venös trombosjukdom vid cancer

För vissa patientgrupper och speciellt för patienter med en aktiv cancersjukdom är sedvanlig AVK-behandling inte alltid tillräcklig. Risken för ny trombos, trombotillväxt, tromboflebit eller lungemboli är stor trots PK (INR)-värden inom det terapeutiska intervallet 2-3. Utredning får då påskyndas för att så snart som möjligt finna och åtgärda en bakomliggande orsak. Den trombosprofylaktiska behandlingen behöver i dessa fall nästan alltid intensifieras. Vanligen rekommenderas byte från AVK till LMH i sedvanlig behandlingsdos för valt LMH. Det är inte klarlagt om LMH kan ha en positiv effekt på cancersjukdom, dess tillväxt, dess spridning eller dödlighet.

Den optimala dosen LMH i dessa situationer varierar individuellt. I vissa fall kan dosen efter det akuta skedet (1-2 månader) minskas med 25-50 %. I andra, ofta vid avancerad cancersjukdom i sent skede, inträffar ny trombos, lungemboli eller tromboflebit och dosen LMH får på försök ökas ytterligare, vilket innebär en ökning i första hand med 25-50 % från den dos som använts.

13.1.3 Behandlingstid och riskbedömning

Efter det akuta skedet (2-4 månader) regleras fortsatt eller tillsvidare-behandling som profylax mot återfall utifrån kvarstående besvär och den individuella risken för ny trombos eller lungemboli, med hänsyn tagen till patientens egen inställning, hur behandlingen kan genomföras och risken för blödning. Att ha drabbats av en venös trombos eller lungemboli innebär en riskökning för ny trombos som varierar från att vara mindre än 1 % till över 15 % per år. Detta kan jämföras med att risken för trombos hos dem som tidigare inte haft trombos varierar från 1/10 000 per år hos barn och ungdomar till 1/500 per år hos äldre personer.

Släktanamnes, patientens ålder och bakomliggande sjukdomar, framför allt malignitet, är viktiga faktorer för att bedöma recidivrisk efter den akuta perioden, vilket får vägas samman med patientens egen inställning och risken för blödning. Sannolikheten att hitta en ärftlig koagulationsrubbning av betydelse är större i yngre åldrar och om en eller flera nära släktingar också drabbats av trombos.

Ärftliga koagulationsrubbningar, som faktor V Leiden (APC-resistens), genbärare för abnormt protrombin ("Protrombingenmutationen"), brist på antitrombin, protein C och protein S ökar risken 3-10 gånger för en första trombos men betyder relativt sett mindre för återfallsrisken. Den relativa riskökningen (odds ratio) för recidiv varierar mellan 1,2 och 1,5 gångers ökning (heterozygoti för faktor V Leiden, abnormt protrombin) och 1,5-3 gångers ökning (antitrombinbrist, homozygoti för faktor V Leiden eller Protrombingenmutation, antifosfolipdantitkroppssyndrom eller kombination av flera defekter hos samma individ).

Allt mer fokuseras därför riskbedömning för patienter äldre än 30-40 år på kliniska riskfaktorer. Koagulationsutredningar förbehålls yngre personer med till synes omotiverad och oprovocerad venös trombos eller lungemboli. Vissa patienter kan emellertid uppfatta ett värde av en koagulationsutredning för att få veta så mycket som möjligt om sin sjukdom.

Normalt bör, med undantag för ärftlig antitrombinbrist som led i släktutredning, inte barn utredas förrän de kommer upp i ålder att själva kunna ta ställning och få nödvändig information. Ärftlig antitrombinbrist är ovanlig (prevalens 0,02 % i befolkningen, 0,8 % bland personer med venös trombossjukdom) men det är den koagulationsrubbning som kan vara av betydelse för behandling i akuta skedet vid massiv venös trombos eller massiv lungemboli och den koagulationsrubbning där utredning ändå bör ske tidigt som släktutredning. Speciellt gäller detta flickor som, oavsett om de haft trombos eller inte, kommer att avrådas från p-piller av kombinationstyp och tillrådas speciell profylaxbehandling under graviditet.

Faktorer av betydelse i riskbedömning för fortsatt tillsvidare-behandling med Waran efter det akuta skedet:

- Behandlingstidens längd med antikoagulantia efter de första två-fyra månaderna verkar inte påverka långtidsrisken för ny trombos eller lungemboli. Man förskjuter endast risken framåt i tiden.
- Risken för ny trombos eller lungemboli efter 5 år har i kliniska studier visat sig vara i stort sett densamma (5 % årlig risk) oavsett om antikoagulantibehandling har givits under 3, 6 eller 12 månader.

- Det är osäkert om posttrombotiska besvär efter en proximal venös trombos i benet påverkas positivt om behandlingstiden med antikoagulantia ges under längre tid än tre månader.
- Positivt D-dimertest i kombination med betydande avflödes hinder i benet efter tre månaders behandling (studier pågår) kan möjligen förutsäga en ökad recidivrisk och motivera längre tids behandling.
- Tabellen nedan kan ge vägledning till behandlingstidens längd där patientens egen inställning till behandling, dess risker och besvär gentemot risken för en ny venös trombos får vägas ihop.

Riskbedömning inför ställningstagande till fortsatt AK-behandling, tills vidare med regelbunden omprövning, sex-åtta veckor efter distal venös trombos och två-fyra månader efter proximal venös trombos eller lungemboli. Alternativt endast profylax i framtida risksituationer.

Uppskattad årlig recidivrisk av venös trombos eller lungemboli efter tre månaders antikoagulantibehandling

Evidensgrad 1-2

Proximal venös trombos, lungemboli Provocerad* Provocerad med mindre säkerhet/trauma** Oprovocerad	Mindre än 3 % Mindre än 5 % Upp till 10 % (30 % risk efter 3 år, 50 % risk efter 5 år)
Oprovocerad ny trombos eller lungemboli	Troligen högre än 10 %
Aktiv cancer***	Högre än 15 %
Andra riskfaktorer för recidiv****	5-15 %
Distal venös trombos (lokaliserad endast i underbenet) Provocerad Oprovocerad	Ca 50 % lägre risk än vid proximal trombos Lägre än för proximal trombos (mindre än 3 %) Troligen samma som för proximal
Ytlig tromboflebit	Se nedan
Muskelventrombos	Se nedan

* T ex efter graviditet, operation, benbrott, gipsning, p-piller, längre (> 4 timmar) flygresä.

** T ex längre tids (> 3-5 timmar) stillasittande vid dator, i kanot med böjda ben, bilkörning, stått på knä i rabatten eller för golvläggning, längre (> 3-4 dagar) sängläge.

*** LMH som alternativ till Waran är inte förenat med lägre mortalitet eller färre blödningar men kan i vissa fall, under pågående cytostatikaterapi, vara enklare för patienten och i vissa fall med trombos under pågående Waranbehandling vara mer effektivt.

**** Essentiell trombocytos, polycytemia vera, myelofibros, myelom liksom annan aktiv cancer, inflammatorisk tarmsjukdom, nefrotiskt syndrom, antifosfolipidantikroppar.

13.1.4 Fosfolipidantikropps-syndrom, polycytemi och essentiell trombocytos

Patient med aktivt fosfolipidantikropps-syndrom (lupus antikoagulans) och/eller signifikant förhöjd nivå av Kardiolin/β2 Glycoprotein 1-antikroppar bör oftast långtidsbehandlas på grund av hög recidivrisk efter DVT/Lungemboli. Förekomst av Lupusantikoagulans/kardiolinantikroppar påverkar inte vilket målvärde PK (INR) enligt Owren (kemlab) som ska väljas men kan påverka (falskt högt värde) PK (INR) mätt med patientnära metod enligt Quick. Patienter med fosfolipidantikropps-syndrom som behandlas med Waran ska ha samma målvärde som övriga patienter. Samma sak gäller patienter med polycytemia vera, essentiell trombocytos, myelofibros och annan malign blodsjukdom som lymfom och myelom.

13.1.5 Ytlig tromboflebit

Kan uppträda i varikösa eller inte varikösa vener, venösa aneurysm, i samband med djup venös trombos, venkateter, malignitet, östrogenbehandling, Bechets sjukdom och med ökad prevalens vid APC-resistens eller brist på protein C eller protein S (vid dessa koagulationsrubbningar ofta speciellt smärtsam). Ingen behandling finns bra utvärderad. Det är stor variation (0-30 %) i relativt små material beträffande förekomst av samtidig djup venös trombos eller lungemboli. Progress av flebitretning upp i ljumskhöjd förefaller öka risken. Behandlingsförsök med antiflogistika eller låg dos LMH under en vecka har inte varit effektiva och resulterat i 4-10 % återfall eller progress till venös trombos.

Vanliga rekommendationer är att vid massiv eller progredierande tromboflebit ges behandling under ca fyra veckor med intermediär dos, ca 3/4-dels behandlingdos av LMH. I de fall där flebiten återkommer efter enstaka eller upprepade försök med LMH kan behandling med Waran under ett par månaders tid vara värt att försöka. Om besvär kvarstår eller förvärras med LMH under en begränsad tid (2-4 veckor) bör ultraljudsundersökning göras eller upprepas för att utesluta trombos i djupa vener.

13.1.6 Isolerad muskelventrombos i underbenet, isolerad trombos i underbenets djupa kärl

Inte heller vid isolerad muskelventrombos finns värderade behandlingsriktlinjer. Progress till trombos i djupa vener och lungembolism finns rapporterad, med olika incidens. Risken för trombostillväxt upp i knä-lårvenor synes högst under den första veckan efter symtomdebut. Flera centra har därför avvaktat med att påbörja antikoagulantibehandling vid isolerad trombos i någon av underbenets vener när det inte samtidigt finns speciella riskfaktorer och upprepad undersökning inom denna tid – 5-7 dagar – kunnat utesluta en trombostillväxt proximalt. Det förefaller rimligt att behandling ges i analogi med behandling för ytlig tromboflebit hos riskgrupper (gravida, p-pilleranvändare – som bör sluta –, inflammatorisk tarmsjukdom, inför längre flygresor) eller med uppföljande diagnostik inom en vecka för att utesluta trombosprogress. För att påskynda och förstärka behandlingen vid kvarstående smärtor kan man använda samma schema med LMH som för tromboflebit.

13.1.7 Armvenstrombos

Spontan trombos i armens vener kan uppträda i samband med lokala processer som trycker och engagerar venerna eller i samband med central venkateter och pacemakerkabel. En vanlig orsak till armvenstrombos är sk "effort" eller ansträngningsutlöst trombos, ofta hos unga, ak-

tiva och i övrigt friska personer. Trombosen uppträder efter ensidig ansträngning som styrke-
träning, pianospel, i kastarmen hos kastare i baseboll och liknande, och drabbar kvinnor och
män i samma utsträckning. Trombosen bildas vanligen i den trånga passage som normalt
finns där vena subclavia passerar halsmuskulaturens fästen mellan nyckelbenet och på första
revbenet. Risk för betydande lungemboli finns men är mindre än vid trombos i benets proxi-
mala vener. AK-behandling med Waran eller LMH i sedvanlig intensitet och behandlingsdos
rekommenderas i de flesta fall under den akuta perioden, 2-4 månader.

13.1.8 Halsvenstrombos

Trombos, ofta med uttalad flebitretning, kan av okänd anledning uppträda som en komplika-
tion till östrogenbehandling. Orsaken till varför halsens vener är ett prediktionsställe för östro-
genrelaterad trombos är oklart. Andra anledningar är lokala processer på halsen eller i thorax.
Behandlingen skiljer sig inte från annan trombos- eller tromboflebitbehandling.

13.1.9 Trombos relaterad till kärlkateter

Venkateter inlagd i central eller perifer ven är en riskfaktor för flebitretning och trombosbild-
ning. Om katetern fortfarande fungerar och behöver användas regelbundet bör man vänta
med att ta bort den tills den inte längre behöver användas. Antikoagulantia-behandling ges
under tiden. I de flesta fall tas katetern bort och antikoagulantia-behandlingen inskränks i båda
fallen till att ges i två eller tre månader efter borttagandet med antingen Waran eller LMH i
sedvanliga doser.

13.2 Andra speciella venösa tromboser

13.2.1 Trombos i vena porta

Trombos i vena porta kan uppträda akut eller upptäckas som en kronisk form. Trombosen kan
orsakas av leverskada (vanligtvis cirrhos eller cancer), inflammatoriska processer i gallvägar,
bukspottskörtel eller på andra ställen i buken med eller utan en samtidigt påvisbar myeloproliferativ
blodsjukdom (t ex polycytemia vera, essentiell trombocytos och myelofibros) eller
en koagulationsrubbnings. Vanligen rekommenderas antikoagulationsbehandling i det akuta
skedet (minimum tre månader) för att hindra ytterligare trombotillväxt och för att underlätta
rekanalisering. För patienter med påvisbart protrombotiskt blod eller koagulationsrubbnings
måste individuell bedömning av behandlingstiden göras. Långtidsstudier saknas med antiko-
agulantia-behandling vid kronisk trombos i vena porta.

13.2.2 Mesenterialvenstrombos

Trombos i övre eller nedre mesenterialvenen skiljer sig från andra akuta tillstånd i buken ge-
nom att symtomen i form av värk i buken är uttalade och inte står i proportion till fynden vid
klinisk undersökning. Ofta kan man finna en utlösande faktor vid mesenterialvenstrombos i
form av inflammatorisk process i buken, t ex malignitet, pankreatit, inflammatorisk tarmsjuk-
dom, divertikulit, appendicit eller levercirrhos, antingen enskilt eller i kombination med en
trombosdisponerande faktor som polycytemi, essentiell trombocytos, annan myeloproliferativ
blodsjukdom eller koagulationsrubbnings. Vid sen diagnos är det inte ovanligt med tunntarms-
ischemi/gangrän och samtidigt kraftigt försämring av patientens tillstånd. Diagnos ställs bäst

med datortomografi (DT-angio). Samtidig trombos i vena porta bör uteslutas. Riskfaktorerna för mesenterialvenstrombos är väsentligen desamma som bidrar till insjuknande i vena porta trombos.

Antikoagulationsbehandling är förstahandsval. Heparininfusion kan vara att föredra de första dygnet tills tillståndet stabiliserats. Alternativ är LMH i 2 dos för att underlätta vid behov av akut operation som måste göras vid misstanke om tarmgangrän. Waranbehandling startas först när tillståndet är stabilt och patienten har börjat äta normalkost och ges i minst 4-6 månader. Hur länge antikoagulationsbehandlingen ska pågå avgörs av utlösande faktorer och eventuella kvarstående riskfaktorer.

13.3 Förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaffprotes

För behandlingsindikationer hänvisas till www.socialstyrelsen.se, nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 9 september 2009, och nationella riktlinjer för strokesjukvård 22 augusti 2009. I augusti 2010 presenterades nya europeiska riktlinjer för förmaksflimmer som säkert kommer att leda till att svenska rekommendationer åtminstone delvis kommer att revideras och kompletteras. Man har förfinat CHADS₂-score med hänsyn tagen även till "non-major"-riskfaktorer för patienter med låg eller medelhög trombosrisk i ett CHA₂DS₂-VASc-score där man tar hänsyn även till arteriell sjukdom och kön. Man påpekar att riskbedömningen ändras sig med tid och behandlingsindikation kräver regelbunden omprövning.

I de nya rekommendationerna finns också en riskbedömning för blödning (HAS-BLED bleeding score) där Hypertoni (H) ges 1 poäng, abnormal njur- eller leverfunktion (A) 1 poäng vardera, tidigare stroke (S) 1 poäng, blödning (B) 1 poäng, labila PK INR-värden (L) 1 poäng, ålder över 65 år (E) 1 poäng och annan medicinering eller alkohol 1 eller 2 poäng. Tre poäng eller mer indikerar hög risk för komplicerande blödning och kräver speciell uppmärksamhet.

Man rekommenderar ett PK INR mellan 2 och 3 och påpekar att lägre intensitet, t ex 1,8-2,5 som i tidigare rekommendationer föreslagits för äldre, inte finns förankrat i kliniska studier och att inte utan speciell anledning, som instabil kranskärllssjukdom och efter insättning av koronara stent och under begränsad tid, kombinera waranbehandling med trombocythämmande läkemedel.

Man har också tagit ställning till att risken med subterapeutisk PK INR under 48 timmar i samband med kirurgi eller annan invasiv åtgärd inte är så stor att den motiverar kompletterande behandling med heparin eller lågmolekylärt heparin (bridging). Som alternativ behandling hos patienter med förmaksflimmer utan någon annan speciell riskfaktor rekommenderas acetylsalicylsyra (75 mg dagligen) eller ingen behandling.

Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer och förmaksfladder

- Alla patienter med förmaksflimmer bör bedömas med avseende på AVK-behandling.
- Oavsett vilket beslut man kommer fram till bör bedömningen upprepas årligen.
- Risken för tromboemboli får värderas på ett standardiserat sätt och vägas mot patientens egen inställning, risken för blödning och förutsättningar att genomföra säker AVK-behandling. För-

maksflimmer är förenat med risk för tromboembolisk stroke och perifera artärembolier. Risk för tromboemboli föreligger oavsett typ av förmaksflimmer eller fladder, symtomgivande eller inte symtomgivande, paroxysmalt (sekundlånga perioder kortare än 30 sekunder har osäker relevans), recidiverande (två eller flera episoder), kroniskt persisterande (längre duration än sju dagar) eller kroniskt permanent (försök att återfå eller behålla sinusrytm har misslyckats eller ansetts inte möjligt). Risken för tromboemboli är relaterad till individuella riskfaktorer och ålder.

Vissa riskfaktorer är mindre väl validerade; kvinnligt kön, ålder mellan 65 och 75 år, kranskärlssjukdom, symtomgivande arterioskleros, aktiv cancersjukdom, obstruktiv lungsjukdom, hypertyreos, sömnapné och nedsatt njurfunktion (klass III-V). I Socialstyrelsens rekommendationer om hjärtsjukvård rekommenderas som hjälpmedel för bedömning CHADS2, som är det score-system som har fått störst utbredning i form av sin enkelhet. Högst risk föreligger efter tidigare embolisk stroke eller perifer emboli och hos patienter med mitralklaffstenos eller mekanisk hjärtklaffprotes.

Riskindex för bedömning av tromboembolirisk vid förmaksflimmer enligt CHADS2 (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes and Stroke)

CHADS2-poäng <i>Tidigare stroke eller perifer emboli 2 poäng</i> <i>Hjärtsvikt 1 poäng</i> <i>Hypertoni 1 poäng</i> <i>Diabetes 1 poäng</i> <i>Ålder > 75 år 1 poäng</i>	Uppskattad strokerisk %/år och (konfidensintervall) i undersökta material	Rekommenderad antitrombotisk behandling
0	1,9 (1,2-3,0)	Ev ASA*
1	2,8 (2,0-3,8)	ASA eller Waran
2	4,0 (3,1-5,1)	Waran
3	5,9 (4,6-7,3)	Waran
4	8,5 (6,3-11,1)	Waran
5	12,5 (8,2-17,5)	Waran
6	18,2 (10.5-27,4)	Waran

* Acetylsalicylsyra

Om indikation funnits för att starta Waranbehandling vid förmaksflimmer bör behandlingen fortsätta så länge det inte bedöms att det är svårt eller farligt, som t ex:

- Hög ålder och svårighet att komma ihåg tablettintag och provtagning.
- Balansproblem och upprepade falltrauma.
- Malignitet med blödningsproblem.
- Hypertoni där det inte går att behandla till acceptabelt blodtryck, max 160-170/90

Efter elregularisering och efter abladering till sinusrytm remitteras patienterna oftast ut från hjärtmottagningen. Vid bestående sinusrytm och när man försäkrat sig om att det inte finns "tysta" perioder med förmaksflimmer efter 3- 6 månader, övriga riskfaktorer är åtgärdade och ingen annan indikation enligt CHADS2 eller annat scoresystem finns, bör AVK-behandling vanligen avslutas. I annat fall ska AVK-behandlingen fortsätta och omprövas med 1-2 års mellanrum. EKG, blodtryckskontroll ($\leq 160/90$), anamnes och studium av patientens AK-brev ger tillräcklig information om indikationer och kontraindikationer för att besluta om förlängning eller ej. Kvarstående flimmer, välkontrollerat blodtryck och oproblematis AVK-behandling tidigare talar för förlängning.

Man har inte kunnat påvisa en säkerställd tilläggseffekt av acetylsalicylsyra till AVK-behandling för stroke och dödlighet vid förmaksflimmer. Emellertid kan det finnas annan indikation för samtidig trombocythämning som instabil kranskärls-, karotis- eller annan arteriell sjukdom.

13.3.1 Mekanisk hjärklaffprotes

Vid mekanisk hjärklaffprotes är risken för tromboembolisk komplikation i form av central eller perifer emboli eller trombosrelaterad klaffinsufficiens 8-20 % per år beroende på klafftyp och individuella riskfaktorer. Moderna hjärklaffproteser har lägre trombosrisk än äldre (> 10 år gamla). Större prospektiva kontrollerade studier med varierande intensitet i AVK-behandling saknas. Behandlingsrekommendationer grundar sig huvudsakligen på consensus från retrospektiva jämförelser. Med en välskött AVK-behandling kan risken minskas till 1-4 % per år. Tromboembolirisken är lägre vid aortaklaffprotes utan hypertoni, hjärtsvikt, diabetes och i sinusrytm än hos patienter med förmaksflimmer och hjärklaffprotes i mitralis eller tricuspidalisposition (se tabell nedan).

Subterapeutiskt PK (INR) ökar risken för klaffrelaterad trombos och klaffrelaterad emboli. Patienter med klaffrelaterad trombos har i många fall under längre tid haft en suboptimal Waranbehandling. Patienter med klaffrelaterad trombos eller emboli under terapeutisk Waranbehandling bör utredas med avseende på klaff-dysfunktion och andra orsaker.

Tillägg av ASA, 75 mg dagligen, har visat sig förstärka den antitrombotiska effekten av Waran vid mekanisk hjärklaffprotes men på bekostnad av en ökad blödningsrisk. Många föreslår en ökning av det terapeutiska målvärdet med 0,5 INR-enheter, eventuellt i kombination med ASA 75 mg vid terapivikt. Patienten bör informeras om att känsligheten för ASA varierar. För vissa ökar blödningsbenägenheten med näsblod, blåmärken och liknande påtagligt, medan det inte påverkar andra nämnvärt. Se även Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2009.

Rekommendation

För de flesta patienter bör behandlingen ske i intervallet PK (INR) 2-3, d v s målvärde PK (INR) 2,5. För patienter med mekanisk mitralisklaffprotes föreslås PK (INR) 2,5-3,5, d v s målvärde 3,0 på grund av högre tromboembolisk risk än för moderna (< 10-15 år gamla) aortaklaffproteser.

13.3.2 Alternativ behandling till Waran

Lågmolekylärt heparin har inte prövats i några större studier som alternativ till AVK-läkemedel vid vare sig förmaksflimmer eller för patienter med mekanisk hjärtklaffprotes. Enstaka beskrivningar har emellertid gjorts där man framgångsrikt kunnat ersätta Waran lågmolekylärt heparin varvid man vanligen använt ungefär samma behandlingsdos som för venös trombosjukdom. Däremot finns inga studier som talar för att lågdos lågmolekylärt heparin (ortopedkirurgisk profylaxdos) har tillräcklig effekt.

Enbart trombocythämmande läkemedel är inte tillräckligt som profylax mot tromboemboli vid mekanisk hjärtklaffprotes.

13.3.3 Biologisk hjärtklaffprotes

Behandlas för närvarande i 3 månader, därefter EKG-kontroll. Vid sinusrytm och i avsaknad av andra indikationer för Waran avslutas behandlingen. Visar EKG flimmer ska beslut tas om eventuell elregularisering. Vid kvarstående flimmer förlängs Waranbehandlingen och omprövas enligt kriterierna för flimmer med 1-2 års intervall.

13.4 Efter hjärtinfarkt, TIA/stroke och vid perifer artärsjukdom i benen

Waranbehandling i kombination med trombocythämmande läkemedel som acetylsalicylsyra och klopidogrel förekommer, men är förenat med ökad risk för blödning. Tillägg av Waran till låg dos acetylsalicylsyra efter hjärtinfarkt minskar risken något (i genomsnitt 20 %) för ny hjärtinfarkt och död, men är på grund av blödningsrisken inte allmän praxis i Sverige. Den huvudsakliga indikationen för AVK-behandling i samband med hjärtinfarkt, under begränsad tid (2-3 månader), är förekomst av en påvisbar tromb i vänster kammare, efter större hjärtinfarkt eller vid uttalad hjärtsvikt. Om annan behandlingsindikation finns tar den över, t ex idiopatisk DVT, förmaksflimmer, svår hjärtsvikt med EF < 30 % och behandlingen förlängs.

Artärsjukdom i karotis- eller intracerebrala kärl med TIA och stroke är inte indikation för rutinmässig Waran-behandling enligt nationella riktlinjer för strokesjukvård 22 augusti 2009. Karotidissektion är enligt de senaste nationella riktlinjerna 2010 inte heller en säkerställd indikation för rutinmässig Waran-behandling under begränsad tid. Däremot kan kombinationsbehandling, Waran och låg dos acetylsalicylsyra eller annan trombocytfunktionshämmande förekomma om det finns dubbla indikationer, t ex Waran p g a förmaksflimmer, mekanisk hjärtklaffprotes, eller venös trombosjukdom och samtidigt symtomgivande artärsjukdom med stent i koronar- eller karotisartär. Kombinationsbehandling bör i så fall ges under en begränsad tid.

Waranbehandling har inte visat sig effektiv vid arteriosklerotisk kärlsjukdom i benen, men kombinationsbehandling med trombocythämmande läkemedel förekommer, vanligen också i dessa fall under begränsad tid.

13.5 Kardiomyopati/svår hjärtinsufficiens

Uttalad hjärtsvikt (funktionsklass III-IV) är förenat med en ökad embolirisk (3-5 %/år). I de fall man väljer Waranbehandling får den på vanligt sätt omprövas regelbundet. Vissa kardiomyopater förbättras spontant eller efter behandling, t ex post partum kardiomyopati, och

behandlingen kan då avslutas enligt beslut av kardiolog. Beträffande svår hjärtinsufficiens brukar den emellertid vara progressiv och behandlingen bibehålls så länge som det är praktiskt genomförbart.

14 Behandlingsintensitet och målvärde

Empiriskt och också visat i studier ger PK (INR) i intervallet 2-3 (målvärde 2,5) ett effektivt tromboskydd med få blödningskomplikationer. Ju större andel PK (INR)-värden som vid kontroller ligger inom intervallet, desto bättre effekt och desto färre blödningskomplikationer. Diskussioner pågår om man hos äldre patienter och andra med ökad blödningsrisk kan ha samma effekt vid ett målvärde i det lägre intervallet, t ex 2,0, samt att hos patienter med trombosrecidiv, trots PK (INR) mellan 2 och 3, kan ha nytta av att höja målvärdet till t ex 3,0 (intervall 2,5-3,5).

Ett par mindre studier med venös trombos visade att recidivriskerna var 20 % högre vid ett målvärde runt 1,8 i jämförelse med målvärdet 2,5. Materialet var för litet för att med säkerhet avgöra om blödningsrisken samtidigt var lägre. Några studier har visat att vid förmaksflimmer finns optimal effekt i intervallet 1,8-3,2, men blödningar och trombosepisoder förekommer lika ofta oavsett om ett målvärde är i det högre eller lägre intervallet. Klart är emellertid att blödningsrisken ökar påtagligt vid PK (INR) över 3,2 och att detta bör undvikas speciellt hos äldre (> 75 år) och hos andra med ökad blödningsrisk.

Patienter med mitralklaffsjukdom och mekanisk mitralklaffprotes har högre tromboembolirisk. PK (INR) 2,5-3,5 (målvärde 3,0), eventuellt med tillägg av acetylsalicylsyra i låg dos, rekommenderas för dessa. Ökad intensitet till målvärde 3,0 kan också övervägas för patienter med andra indikationer som får recidiv med målvärde 2,5. Den något minskade tromboemboliriskerna med högre målvärde och eventuellt tillägg av ASA får vägas emot den högre blödningsrisken.

14.1 Tillstånd/faktorer med ökad risk för blödning

Antikoagulantibehandling måste kontinuerligt vägas mot risken för allvarlig blödning. Vissa riskfaktorer för blödning kan nu pekats ut och genomgående gäller att kvinnor har större risk än män liksom patienter med låg kroppsvikt och anemi oberoende av kön. Nedanstående tabeller kan vara behjälpliga i värderingen av nyttan med behandlingen i förhållande till indikationen och aktuella riskfaktorer för blödning.

Risikfaktorer för blödning och trombos under pågående Waranbehandling

Evidensgrad 1

Patientrelaterade riskfaktorer	Vårdrelaterade riskfaktorer
<p>Hög risk Intrakraniell blödning Inte optimalt behandlad hypertoni Gastrointestinal blödning. I förekommande fall om helicobacter pylori inte eliminerats Alkoholism Demens med strukturella förändringar i hjärnans kärl (leucoariosis) Uremi/dialyskrävande</p> <p>Ökad risk Blödningssjukdomar, vissa blodsjukdomar, trombocytopeni ($< 75 \times 10^9/L$) Leversjukdom PK (INR) $> 1,4$ Nedsatt njurfunktion (eGFR < 40 ml/min) Ålder > 75 år ställer större krav på AK-mottagningen Lakunär eller annan ishemisk stroke som inte orsakats av kardiell emboli Polyfarmaci Kombination av AVK-läkemedel och trombocythämmare (> 1 trombocythämmare = högre risk) Behandlingstiden för trombocythämmande läkemedel bör vara så kort som möjligt och patienten kontrolleras omsorgsfullt</p>	<ul style="list-style-type: none">• Avsaknad av patientinformation• Avsaknad av specialutbildad personal• Avsaknad av skrivna riktlinjer• Avsaknad av AK-ansvarig läkare• Ingen uppföljning av Waranbehandlade patienter på mottagningen• Dålig tillgänglighet• Att inte regelbundet se över indikation och möjlighet av fortsatt Waranbehandling• Att inte regelbundet kontrollera blodtryck och INR-värden• Hög andel PK (INR) utanför terapeutisk intervall

14.2 Högt PK (INR)

Ska asymtomatiska och symtomatiska patienter med högt PK (INR) behandlas med K-vitamin? Ett par studier har belyst denna fråga. Med ”asymtomatisk patient” menas att allmäntillståndet inte är påverkat och att det inte finns någon uppenbar blödning och tillförsel av K-vitamin i v eller p o vid PK (INR) över 4 inte har minskat blödningsrisken, men ej heller ökat risken för trombos inom de närmaste tre månaderna. Med detta som bakgrund väljer man i de flesta rekommendationer att alltid göra uppehåll med Waran och kontrollera PK (INR) efter 1-3 dagar, men att enbart ge K-vitamin till patienter som bedöms ha extra hög blödningsrisk.

När det gäller patienter med högt (> 4.0) PK (INR) och som har allmänpåverkan, t ex illamående, kräkningar, andfåddhet, allmän trötthet eller oförmåga att tillgodogöra sig föda, finns anledning till direkt patientkontakt och läkarkontakt, för ställningstagande till inläggning på sjukhus eller annan akut åtgärd. Vi föreslår i dessa fall:

PK (INR) över 4.0

Kontakta personligen patienten per telefon eller på annat sätt. Efterforska rimlig orsak. Meddela Waran- eller patientansvarig läkare. Gör uppehåll med Waran minst två dagar om PK INR över 6. Överväg att ge extra K-vitamin (2-5 mg) vid hög blödningsrisk och/eller PK (INR) > 6.0. Inläggningsfall på sjukhus om patienten är påverkad i sitt allmäntillstånd och inte kan tillgodogöra sig föda.

15 Varierande PK (INR)

Kan patienter med varierande PK (INR) behandlas kontinuerligt med tillskott av en låg dos K-vitamin för att få mindre varierande PK (INR)-värden?

Hos patienter med varierande PK (INR), där man inte kunnat finna annan rimlig anledning än misstanke om bristfällig och varierande kosthållning, finns risk för K-vitaminbrist. Ett par kliniska studier har visat att man fått jämnare PK (INR)-värden genom att dagligen ge ett tillskott av K-vitamin (100-200 mikrogram). Detta är emellertid inte prövat i större långtidsstudier och får därmed tills vidare uppfattas som en möjlighet som inte är fullt utprövad. Det finns inte någon lågdos K-vitaminpreparat som registrerat läkemedel men det finns som vitamintillskottsmedel, t ex Vitamineral kvinna och Vitamineral 50 +. Fördelen med det senare är att det inte innehåller extra järntillskott. Om man prövar denna behandling är det väsentligt att försäkra sig om att K-vitaminsdosen verkligen intas dagligen, patienten är väl informerad och att man initialt kontrollerar speciellt noga att det inte uppstår subterapeutiska PK (INR).

16 Risk vid uppehåll med Waran

Uppskattad årlig risk för tromboembolisk komplikation utan Waran eller annan anti-koagulantibehandling hos patienter med förmaksflimmer, mekanisk hjärtklaffprotes eller venös tromboembolism.

Utifrån äldre studier av patienter med mekanisk hjärtklaffprotes har man gjort en uppskattning av tromboemboliriskerna om patienterna inte behandlas med AVK-läkemedel eller annat anti-koagulantium. Motsvarande uppskattning vid förmaksflimmer har gjorts med utgångspunkt från de första kontrollerade studierna med warfarin och från epidemiologiska studier.

Evidensgrad 1-2

Mekanisk hjärtklaffprotes	3-12 % per år beroende av klaffens ålder och klaffposition
Förmaksflimmer	1->15 % per år beroende av riskfaktorer. CHADS2

16.1 Patienter med speciellt hög trombosrisk som kräver speciella åtgärder – ”bridging” – vid kortare eller längre uppehåll med Waranbehandlingen

- Patienter med venös trombos eller lungemboli inom de närmaste två månaderna.
- Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes i tricuspidalis-, pulmonalis- eller mitralisposition.
- Patienter med tidigare kardioembolisk stroke eller perifer arteriell emboli.
- Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes och samtidigt förmaksflimmer.

16.2 Överbryggande behandling med LMH (bridging)

Ska Waranbehandlade patienter som ska genomgå kirurgi eller annat invasivt ingrepp behandlas med lågmolekylärt heparin under den period som Waran är utsatt eller PK (INR) är subterapeutiskt (bridging)?

Denna fråga har rönt stort intresse under senare år. Mycket talar för att de flesta patienter som behandlas med Waran klarar ett uppehåll under 5-6 dagar utan större trombosrisk. Samtidigt är det rimligt att patienter med speciella riskfaktorer ges kompletterande behandling med LMH under den tid PK (INR) är subterapeutiskt med beaktande av blödningsrisk. Ett par kontrollerade studier (Bridging trial) pågår men beräknas inte vara klara förrän 2013.

I väntan på detta får man göra en individuell riskbedömning utifrån vad man nu vet.

- Ju längre tid Waran är utsatt och PK (INR) är subterapeutiskt (mindre än 1,8), desto mer ökar risken för tromboskomplikation av något slag. Den dagliga, beräknade risken för trombos är relativt låg (mindre än 0,1 %) men inte obefintlig och varierar beroende av behandlingsindikation (se tidigare) mellan 0,02 % och 0,06 %.
- I uppföljande studier har tromboemboli efter mindre än en veckas helt uppehåll med warfarin utan överbryggande behandling med LMH endast förekommit i låg frekvens inom 30

dagar (0,7 % CI 0,3-1,4, 1 293 patienter) och de som givits överbryggande behandling med LMH har haft mer blödningskomplikationer.

- Behandlingsdos LMH givet inom 48-72 timmar efter större kirurgi, annat invasivt ingrepp eller större trauma medför ökad frekvens av blödningskomplikationer jämfört med en lägre ”profylaxdos”.
- Effekten av och optimal dos av lågmolekylärt heparin som trombosprofylax vid förmaksflimmer eller mekanisk hjärtklaffprotes är osäker. Studier med långtidsbehandling med LMH som ersättning för Waran saknas.
- Vid förmaksflimmer har man i samband med större kirurgi eller i samband med invasivt ingrepp som kräver att PK (INR) minskas till < 1,8 föreslagit enbart uppehåll med Waran under fem dygn eller substitution med LMH i halv behandlingsdos för venös trombos.
- Lågdos LMH som används som venös trombosprofylax i samband med ortopedisk kirurgi har inte visats vara tillräckligt som emboliprofylax vid förmaksflimmer eller vid hjärtklaffprotes. Det är därför rimligt att använda en något högre LMH-dos vid kortare (< 2 veckor) avbrott med Waranbehandling på patienter som har annan indikation för Waranbehandlingen än venös trombosjukdom.
- Om Waranbehandling av någon anledning avslutas eller uppehåll görs under en längre tid än 1-2 veckor kan LMH vara indicerat som alternativ. Det är då rimligt att i första hand använda full behandlingsdos.

16.2.1 Förslag angående handläggning av Waranbehandling och ev överbryggande LMH-behandling i samband med kirurgi

Förslaget grundar sig på att vi ger företräde för att undvika blödning framför antitrombosbehandling (se behandlingsdel).

Kroppsvikt	Dygnsdos LMH
Mindre än 50 kg	5 000 enheter eller 40 mg *
Mer än 50 kg	10 000 enheter eller 100 mg*

* Enheter Fragmin/Innohep resp mg Klexane

Alternativt kan viktrelaterad dosering ges med viktanpassad profylaxdos av LMH:

- 100 enheter alternativt 1 mg/kg * s c per dygn vid normal njurfunktion

Överväg dosreduktion med ca 40 % vid:

- Nedsatt njurfunktion (eGFR < 40 ml/min).
- LMH bör undvikas vid avancerad/terminal njurfunktionsnedsättning (eGFR < 20 ml/min).
- Trombocytantal under $60 \times 10^9/l$.

LMH bör inte ges vid trombocytantal under $20 \times 10^9/l$.

16.2.2 Förslag angående LMH inför planerad kirurgi eller invasivt ingrepp som kräver PK (INR)-värde 1.6 eller lägre (se också kapitel 31.6, del II, Behandlingschema för dosminskning inför planerade ingrepp)

Normal Waranveckodos	Dagar före operation	Operationsdag	Dagar efter operation
Färre än 12 tabletter	Waran utsatt 4-5 dagar	Waran Operation- dagens kväll	Waran*** Återupptas i vanlig eller något reducerad dos om blodstillning och möjlighet att ta tabletter
Fler än 12 tabletter	Waran utsatt 3-4 dagar	Beroende av blödningsrisk och möjlighet att ta tabletter	
	PK (INR)*		
	LMH** Kvällen före op	LMH**	LMH****

* Om PK (INR) är mer än 1,6 kvällen före operation ges 2 mg Konaktion per os eller iv.

** Profylaxdos startas kvällen före operation. Alternativ start operationsdagen, i så fall med till hälften reducerad dos senast 6 timmar före op eller tidigast 4-6 timmar postop med resterande dygnsdos given cirka 12 timmar senare.

*** Om Waranbehandling inte kan återupptas inom 3-4 dygn postop övervägs ökning av LMH-dosen hos patienter med hög trombosrisk till 3/4 eller full behandlingsdos för venös trombossjukdom. Vid dosökning ska hänsyn tas till njurfunktion och postoperativ blödningsrisk.

**** LMH avslutas när PK (INR) är högre än 1,8 oavsett om LMH endast givits under 2-4 dagar med Waran.

För mindre kirurgiska ingrepp som i sig inte kräver någon trombosprofylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin görs uppehåll och återinsättande av Waran enligt ovan. Vid låg blödningsrisk ges en halv extra Warandos operationsdagen eller dagen efter operation. Behandlingen kompletteras med lågmolekylärt heparin i behandlingsdos endast hos patienter med hög risk för tromboskomplikation om PK (INR) inte åter är terapeutisk inom 3-5 dagar efter operation.

Utifrån detta får varje enskild mottagning inrätta egna rutiner för handläggning.

17 Lågt PK (INR)-värde (mindre än 1.8) vid rutinkontroll av Waranbehandlad patient

Även de bäst skötta AK-mottagningarna har en del av sina PK (INR)-värden som faller utanför subterapeutiskt intervall.

- Gör patienten delaktig i behandling och dosering.
- Om följsamheten är dålig; boka läkarbesök för att diskutera orsak och fortsatt behandling.
- Dosett kan underlätta.

Det finns inga kliniska studier som har prövat om trombosrisken vid subterapeutiska PK (INR) i dessa sammanhang kan minskas genom att ge extra behandling med lågmolekylärt heparin under den tid som man kan påvisa låga PK (INR)-värden. Emellertid ökar risken ju längre tid som PK (INR)-värdena är subterapeutiska och ju högre den individuella trombosrisken är.

Förslag:

För patienter med hög trombosrisk där man inte kan försäkra ett terapeutiskt PK (INR) inom 3-5 dagar ges tillägg av lågmolekylärt heparin.

Kroppsvikt	Dygnsdos LMH
Mindre än 50 kg	5 000 enheter eller 40 mg *
Mer än 50 kg	10 000 enheter eller 100 mg*

* Enheter Fragmin/Innohep eller mg Klexane

18 Blödning

Rekommenderade åtgärder vid blödning under pågående Waranbehandling

- Misstanke om allvarlig blödning som är massiv eller kan hota ett vitalt organ som hjärna, hals, rygg eller muskelkompartiment ska föranleda akut sjukhusvård oavsett PK (INR).
- Även ledblödning kräver vanligen sjukhusvård.
- Vid blödning från ett ställe som inte kan kontrolleras och fås stopp genom enkel kompression, t ex näsblod som inte stoppar inom en timma, upprepat blod i avföring eller inte bara tillfälligt blod i urin eller från underliv bör PK (INR) reverseras eller åtminstone låtas minska genom uppehåll med Waran tills orsaken till blödningen är utredd och åtgärdad. Risken, framför allt för äldre, att blödningen tilltar med de risker detta innebär, är vanligen större än risken med att göra uppehåll med Waran under kortare tid.
- Blod i sperma uppfattas inte som patologiskt.
- Vid näsblödning, subconjunktival blödning (rött öga som inte smärtar eller påverkar synen), blödning från tandkött eller blåmärken kan intensiteten i Waranbehandling minskas temporärt

samtidigt som undersökning görs om andra bidragande orsaker till blödning (blodtryck, blodstatus, njurfunktion, läkemedel som kan påverka blodstillning och trombocytfunktion, omega 3-fettsyror, SSRI, NSAID eller hälsokost).

- *Näsblödning som inte är massiv* kan stoppas med Spongostan (köps på apotek). Näsdroppar och nässpray kan verka blodstillande. Kall handduk över näsroten, gärna i liggande ställning med 30 grader höjd huvudända, har ofta en blodstillande effekt.

- Kontrollera blodtryck.

- Vid upprepade besvär som inte kan åtgärdas lokalt hos öron-näs-halsspecialist kan behandling med Cyklokapron-tabletter, se nästa punkt, vara ett alternativ för att minska besvären.

- *Blödningar från tandkött eller munslimhinnan* kan ofta lindras eller stoppas med Cyklokapron (tranexamsyra). Man kan använda sig av den intravenösa beredningsformen ampuller 10 ml 100 mg/ml som späds med koksalt i lika volymer (1:1) och som sedan används för munsköljning med 5-10 ml 3-5 ggr per dag. Efter tandextraktion kan denna behandling också kompletteras med att en bitsudd dränks in med Cyklokapronlösning. Förutom lösningen för intravenöst bruk kan Cyklokapron brustabletter® på 1 gram/löst i vatten med fördel användas för lokalbehandling.

- *Menstruationsblödningar* kan intensifieras under Waranbehandling och kan ofta reduceras med Cyklokapron® (Tranon®) tabletter 0,5 gram eller receptfria Cyklo-F 0,5 g ges under de 2-3 dagar av menstruationsperioden då blodförlusten är störst. Dosering 1 g x 3-4. Vid illamående med vanliga tabletter kan de dyrare brustabletterna prövas. Kräver vanligen konsultation hos gynekolog som då kan behöva upplysas om att det går bra att ge Cyklokapron (tranexamsyra) några dygn vid kraftig mensblödning i samband med Waranbehandling.

- *Övre gastrointestinal blödning med eller utan påvisbart ulcus*. I avsaknad av någon kontrollerad studie är det mycket som talar för att eradikering av *Helicobacter Pylori* minskar risken för recidiverande blödning. Serologiskt test föreslås räcka för eradikerande behandling tillsammans med att undvika NSAID inklusive coxiber (cox2-hämmare). Värdet av Cyklokapronbehandling är sämre dokumenterat men kan försökas vid angiodyplasier och vid mb Osler.

19 Äldre, demens och i livets slutskede

Hög ålder är inte en kontraindikation för Waran men mer frekventa kontroller bör göras. Känsligheten för blödning vid PK (INR) > 3,2 är högre hos äldre. Äldre kräver större uppmärksamhet med avseende på kost, interagerande mediciner, allmäntillstånd och andra sjukdomar. Vanligtvis rekommenderas kortare intervall (3-4 veckor) mellan PK (INR)-kontrollerna. Det är möjligt som föreslagits i vissa riktlinjer, men inte visat, och som motsägs av andra, att ett målvärde för PK (INR) i det lägre referensintervallet – PK (INR) 1,8-2,2 – är säkrare än att målvärdet ligger i det övre området.

När det gäller att starta Waranbehandling på äldre och multisjuka patienter är det extra viktigt att indikationen är väl underbyggd och är till verklig nytta för patienten, att man förvässar sig om att behandlingen är genomförbar på ett säkert sätt och att omprövning av behandlingen fungerar och kommer att göras regelbundet.

19.1 Överväganden inför start av Waranbehandling på äldre och i samband med omprövning

Indikationen:

- Är Waran bästa behandling för denna patient?

Förutsättningar:

- Har patienten ett regelbundet, balanserat kostintag?
- Kan patienten hantera tablettintaget på ett säkert sätt?
- Tar patienten andra läkemedel som interagerar mycket med Waran (risk för variation i PK (INR) vid tablettglömska)
- Har patienten andra sjukdomar som påverkar, försvårar Waranbehandlingen?
- Överväger blödningsrisken (riskscore!) nyttan med Waranbehandlingen?
- Är provtagning, provhantering praktiskt genomförbara?
- Finns patientansvarig läkare som är beredd att ompröva behandlingen?

Bedömning kan bli att Waran är bästa behandling men beslutet omprövas med 6-12 månaders intervall av patientansvarig läkare.

Men att avstå från behandling kan också vara medicinskt korrekt:

- Avstå från Waran om behandlingen inte kan genomföras på ett säkert sätt eller patientens allmäntillstånd är under fortgående försämring.

Om antikoagulation över huvud taget ska ges vid palliativ vård är det oftast bäst att välja låg dos av något LMH.

19.2 Dementa patienter

Allt fler drabbas av och dör med en uttalad demens på sjukhem eller anknutna till sjukvård i hemmet och många av dessa behandlas med AVK-medel. Demenssjukdomen innebär en ökad dödlighet, framför allt i infektionssjukdom och på grund av nutritiva problem. Det är en grannliga uppgift för sjukvården att göra palliativ behandling optimal för individens bekvämlighet och säkerhet. AVK-behandling innebär i livets slutskede en belastning för individen och är förenad med risker för blödning och att utsättas för aggressiv blodstillande behandling. Waranbehandling blir därför tveksam i livets slutskede, om patienten inte är fullt medveten eller själv motsätter sig behandling. Detta gäller även patienter som behandlas med Waran på grund av mekanisk hjärtklaffprotes. Om Waranbehandlingen och dess kontroller innebär påtagliga obehag, blödningar eller blödningsrisk bör man diskutera att avsluta behandlingen med patienten och, när så är möjligt, annan vårdpersonal och anhöriga.

I vissa fall kan det kännas rimligt att, tillfälligt eller permanent, trots avsaknad av övertygande dokumentation, ersätta Waran med LMH i den dos man anser säker som enda behandling.

Det är inte försvarligt att fortsätta en behandling som påtagligt stör patienten och som inte har en säkerställd positiv effekt och där nettoeffekten blir en försämring av patientens livskvalitet. Få eller inga kliniska studier finns gjorda på äldre patienter och patienter med påverkat allmäntillstånd eller medvetande.

Sammanfattningsvis kan det vara god sjukvård att avstå från behandling, men ett sådant beslut måste motiveras för anhöriga och om möjligt också för patienten, och journalföras.

20 Barn och ungdomar

Här ges enbart en orienterande översikt. Behandling av pediatrika patienter med Waran och LMH bör handläggas av barnmottagningar med flera patienter och med utgångspunkt från skrivna PM. Detta gäller naturligtvis också hjärtbarn. Det finns goda erfarenheter av egenkontroll av PK (INR) när det gäller hjärtbarn som behöver långtidsbehandling av Waran, både utomlands och i Sverige. Störst är erfarenheterna med CoaguChek.

Waranbehandling hos barn ges i stort sett utifrån samma riktlinjer som för vuxna. Som initial dos första 1-2 dygnen rekommenderas 0,2 mg/kg/dygn (vid leversjukdom 0,1 mg/kg/dygn). Underhållsdosen för tonåringar av Waran varierar runt 0,1 mg/kg/dygn, det vill säga i stort som för vuxna, medan den är högre hos små barn. För barn under 12 år föreslås tätare PK (INR)-kontroller än för vuxna och maximalt intervall fyra veckor.

Från ca 14 års ålder och vikt > 40 kg handläggs Waranbehandlingen som hos vuxna. Målvärdet PK (INR) vid Waranbehandling av barn är detsamma som för vuxna, oberoende av barnets ålder.

Via Apoteket kan man få kapslar med Waran i pulverform (warfarinnatrium 0,3, 0,5 mg eller 1 mg) vilket kan vara lättare att administrera till mycket små barn och för barn som kräver låg dagsdos.

Ungdomar som drabbas av venös trombos, lungemboli eller som av annat skäl behöver anti-koagulantibehandling kräver speciell uppmärksamhet. Det innebär en begränsning i deras sociala liv. Det är en psykologisk belastning att drabbas av sjukdom och det är inte lätt att förstå innebörden i vad som hänt. Det är lätt och vanligt att detta påverkar personligheten och leder till svåra ångestsymtom. De behöver därför följas upp av trombosintresserad pediatriker. För barn med venös trombos kan man, utifrån barnets preferenser använda lågmolekylärt heparin eller Waran.

20.1 LMH-behandling till barn

Pediatrika patienter ges viktrelaterad LMH-dos enligt väsentligen samma riktlinjer som för vuxna med undantag för barn under 1 år som ges ~ 125 % av vuxendosen, d v s 250 e/kg av Fragmin 2.5 mg/kg av Klexane och 220 E/kg av Innohep.

När det gäller nyfödda, prematurer och spädbarn, och vid nedsatt njurfunktion eller annan allvarlig sjukdom och längre behandlingstid än 4-5 dygn, ska behandlingen med LMH om tekniskt möjligt monitoreras med anti-Xa-bestämning i samråd med koagulationskunnig pediatriker och vid behov också koagulationsspecialist.

21 Omprövning/avslutande av AVK-behandling

Waranbehandlingen ska omprövas regelbundet med 1-2 års intervall beroende på indikation. Omprövningen ska göras av patientansvarig läkare men kan initieras av AK-mottagningen.

Beslut om att fortsätta Waranbehandlingen grundas på:

- Indikationen kvarstår och/eller ny indikation har tillkommit (t ex pat med tidigare DVT har fått förmaksflimmer)
- Oförändrad risksituation gällande blödning
- God följsamhet från patientens sida (provtagning – PK (INR)-värden – patienten vill fortsätta)
- Inga nytillkomna kontraindikationer
- Ingen bättre behandling finns

Vid avslutande av AVK-behandling är det väsentligt att information ges om framtida trombosrisk och om situationsprofylax för framtida risksituationer. Waranbehandling kan avslutas abrupt, man har inte kunnat påvisa någon reboundeffekt.

22 Flygresä

Pågående Waranbehandling är ett fullgott skydd mot venös trombos/lungemboli i samband med flygresä.

Patienter som tidigare haft venös trombos eller lungemboli och som avslutat AVK-behandlingen tillråds att vara extra noga med att sträcka på benen och utföra aktiva fotrörelser 2-3 minuter en gång i timmen så att blodet inte stagnerar i underben och lår. De bör också använda kompressionsstrumpa klass 1 som t o m kan köpas på flygplatsen. Det är inte visat att acetylsalicylsyra eller andra trombocythämmande läkemedel har profylaktisk effekt mot venös trombos i dessa sammanhang För patienter med förhöjd risk för ny trombos (t ex ärftliga defekter förenade med förhöjd risk för venös trombos) som inte AVK-behandlas kan man föreslå profylax med LMH, t ex 5 000 enheter Fragmin eller 4500 E Innohep alternativt 40 mg Klexane vid längre flygresä (> 4-6 timmar). Injektionen ges när personen går hemifrån till flygplatsen och ytterligare en injektion om flygresan varar mer än 12-14 timmar ca 24 timmar efter den första.

Intyg för tullen att medtaga sprutor kan underlätta.

Flygresor verkar inte innebära en ökad risk för stroke eller perifer emboli vid förmaksflimmer.

23 P-piller och hormonpreparat

Användning av P-piller innehållande östrogen eller östrogen som hormonsubstitution under pågående behandling med Waran.

P-piller innehållande östrogen ökar risken för venös trombos. Grundinställningen är att flickor som drabbas av venös trombos avlutar pågående behandling med östrogeninnehållande p-piller. Det kan emellertid vara lämpligt att det görs en snar kontakt med gynekolog för rådgivning angående annan p-metod.

Användning av hormonpreparat under klimakteriet

Östrogentabletter med eller utan tillägg av gestagen ökar risken för venös trombos 2-3 gånger. Patienter som har haft trombos eller har Waranbehandling kan behandlas med östrogenplåster med låg styrka (25µg/dag) utan ökad trombosrisk. Oestriol behandling för lokala slemhinnebesvär har inte varit förenat med ökad trombosrisk.

All hormonbehandling ska handläggas av gynekolog

24 Graviditet

Patienter som har tidsbegränsad Waranbehandling bör uppmanas att undvika att bli gravida så länge Waranbehandlingen pågår. Kvinnor i fertil ålder som får långtidsbehandling bör informeras om att ev graviditet bör planeras i samråd med ansvarig läkare för Waranbehandlingen och läkare på mödravårdscentral. Generellt gäller att Waranbehandling vanligen ska avbrytas vid konstaterad graviditet på grund av risk för fosterskada och patienten remitteras till mödravårdscentral för handläggning under graviditeten.

Vid venös trombossjukdom ersätts Waran med lågmolekylärt heparin så snart graviditet konstaterats.

Gravida med mekanisk hjärtklaffprotes bör snarast (inom en vecka) ha fått kontakt med specialkardiologisk klinik och mödravårdscentral för fortsatt handläggning. Det är angeläget att fertila kvinnor som får mekanisk klaff ges sådan information i förväg.

25 Smärtstillande läkemedel

Enstaka doser av paracetamol under endast någon eller några dagar påverkar inte nämnvärt PK (INR). Vid längre tids användning och efter högre dos kan PK (INR) stiga och PK (INR) bör kontrolleras.

Allmänt avråds från NSAID men om det ändå användes ska ett kortverkande medel alltid väljas som ibuprofen eller diklofenak i första hand. Informera patienten om att vissa personer är mer känsliga än andra för den trombocythämmande effekten.

NSAID inräknat selektiva Cox2-hämmare kan även påverka, öka, PK (INR) varför tätare kontroller behöver göras. I jämförande relativt små studier kan möjligen Cox2-hämmare, peroralt eller intravenöst, vara förenat med lägre blödningsrisk genom mindre effekt på trombocytfunktionen men både oselektiva coxhämmare/NSAID och selektiva Cox2-hämmare ökar risken för gastrointestinal blödning och förstärker den ulcerogena effekten av acetylsalicylsyra. Det kan noteras i detta sammanhang att även PPI, speciellt omeprazol, kan påverka PK (INR) under Waranbehandling (förstärkt effekt) medan pantoprazol inte påverkar PK (INR) i samma utsträckning. Om NSAID ges längre tid än 3-5 dygn ökar det risken för magsår och ulcerogena förändringar i tarmslemhinnan med åtföljande magblödningsrisk hos personer > 65 vars magslemhinna förefaller känsligare än yngres. Äldre patienter bör därför i princip ges PPI vid långtidsbehandling med NSAID.

Ett alternativt som antiinflammatoriskt medel t ex mot gikt är kolchicin, som inte påverkar trombocytfunktionen och PK (INR) i samma utsträckning som oselektiva NSAID. Om inte detta hjälper får man använda ren opioid (morfin) eller andra opioider (tramadol) som emellertid kan påverka, förstärka effekten av Waran.

26 Leversvikt

Patienter med leversvikt har många gånger en komplex koagulationsrubbnings, en ökad trombosbenägenhet (men lägre trombosrisk än för patienter med njursvikt eller cancer) både i perifera och splanknikusvenor (se nedan; trombos i vena porta), ökad dödlighet och en ökad risk för blödning. Koagulationsrubbningsen manifesterar sig inte enbart som ett förhöjt PK (INR) utan även med ett sänkt albumin, lågt antitrombin, låga värden för protein C, S och fibrinogen, trombocytopeni och en ökad fibrinolys.

Det förefaller rimligt att låta patientens spontana PK (INR)-värde, trombocytantal, fibrinogenkoncentration och blödningsanammes avgöra om Waranbehandling är lämplig eller inte. Om Waranbehandling anses indicerad rekommenderas så kort behandlingstid som möjligt, försiktig start med t ex 2.5-5 mg/dag, täta kontroller initialt och sedan regelbundet för att kontrollera

att inte lever och njurfunktion försämras samt undvika andra läkemedel som kan interferera med Waran och hemostas.

Vid ett spontant PK (INR) 1,5 eller högre avråds från Waranbehandling. Möjligen kan lågmolekylärheparin då vara ett alternativ om det inte finns en uttalad trombocytopeni eller njurfunktionsnedsättning som kontraindicerar även detta.

27 Kort tarmsyndrom/parenteral nutrition

Patienter med kort tarm där mer än hälften av tunntarm tagits bort har inte sällan en bakomliggande, protrombotisk inflammatorisk tarmsjukdom och på grund av reducerad tarm, malnutrition med behov av stödjande parenteral nutrition (ofta med lipider som kan minska effekten av Waran), en minskad absorptionsyta i tarmen, snabb tarmpassage, ändrad bakterieflora, antibiotikabehandling samt en hypersekretion från magsäcken. Samtliga faktorer som kan påverka behandling med Waran.

Waran absorberas normalt snabbt och fullständigt från magsäcken (samtidig förekomst av föda i magsäcken kan minska absorptionen) och från proximala delen av duodenum. K-vitamin som är fettlösligt absorberas också från den proximala delen av tunntarmen. Exessiva mängder K-vitamin kan leda till "Waranresistens" och K-vitaminbrist kan leda till okontrollerbar ökad Warankänslighet.

Med kunskap om patofysiologi, och om man försäkras sig om att det inte finns eller uppstår en K-vitaminbrist genom tillförsel av små doser K-vitamin, kan Waranbehandling genomföras enligt flera beskrivningar. I lämpliga fall kan det troligen underlätta om patienten genomgår utbildning för självbehandling och självkontroll. I andra fall kan behandling med LMH vara att föredra.

Antikoagulantibehandling bör emellertid begränsas i tid när så är möjligt.

Speciellt besvärligt kan det vara för barn som har långtidsparenteral nutrition och samtidigt stark indikation för antikoagulantibehandling. Större uppföljande studier saknas men det finns mindre studier som ändå visar att Waranbehandling kan vara möjlig men kan kräva kontroll av PK (INR) upp till 1 gång/vecka, på grund av skiftande allmäntillstånd, komplicerande feber, antibiotikabehandling och intravenös fettemulsioner.

28 Njursvikt/dialysbehandling

Graden av njursvikt indelas i stadierna 1-5 där stadierna 4-5 vanligen är dialyskrävande. Utalad njursvikt är förenad med ökad risk för venös trombos, hjärtinfarkt, förmaksflimmer och stroke (hemorragisk och ischemisk). Njursvikt är också förenad med polyfarmaci, nedsatt nutritionsstatus och frekventa sjukvårdsbesök. Waranbehandling av patienter med svår njursvikt/dialysbehandling är riskfylld och svårstyrd.

Waranbehovet sjunker vid svår njursvikt och dosen behöver oftast minskas hos en patient som utvecklar njursvikt. Patienter med svår njursvikt/dialysbehandling har minst dubblerad blödningsrisk i samband med AVK-behandling i förhållande till jämförbara icke njursviktiga patienter. AVK-behandling av patienter i dialys kan sannolikt öka risken för urämisk kalkinlagring i artärer (calcifylaxi) som kan yttra sig som smärtsamma hudnekroser och eventuellt också progredierande kalkinlagring i små och medelstora artärer.

PK (INR) skall kontrolleras oftare vid njursvikt/dialysbehandling och provtagningsintervallen bör aldrig överstiga 3 veckor.

29 Blödarsjuka

Modern behandling av blödarsjuka har haft som resultat att livslängden närmar sig den normala i samhället. Blödarsjuka har naturligen (beroende av svårighetsgrad) en låg risk för venös trombos men kan med stigande ålder drabbas av cancer, diabetes, njursvikt, högt blodtryck, förmaksflimmer, hjärtklaffsjukdom, stroke och hjärtinfarkt.

Normalt sköts blödarsjuka i Sverige vid ett koagulationscentrum (Universitetssjukhuset MAS i Malmö, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg eller Karolinska Universitetssjukhuset i Solna) där det finns en jourhavande tillgänglig via respektive sjukhus växel dygnet runt.

Det finns nu riktlinjer utarbetade för vilka patienter som kan bli aktuella för antikoagulantia-behandling och hur den ska skötas vid förmaksflimmer, akut och kronisk kranskärlssjukdom, stroke eller om en patient med mild form av blödarsjuka eller von Willebrands sjukdom skulle drabbas av venös trombos eller lungemboli. Det sistnämnda kan hända t ex i samband med större kirurgi som krävt behandling med koagulationsfaktorkoncentrat.



Del II

Råd och anvisningar
för det praktiska arbetet
på AK-mottagningar

30 Ansvarsfrågor/Förslag angående rutiner

Personal som arbetar vid AK-mottagning

Medicinskt ansvarig läkare

Patientansvarig läkare

Medicinskt ansvarig läkare

ansvarar för att det finns en aktuell uppdaterad manual/vårdprogram för sjuksköterskebaserad Waranenhet. Manualen ska ses som ett fastställt behandlingsschema med utgångspunkt från en individuell basordination om att ge AVK-behandling till enskild patient. (3 kap. 8§ SOFS 2001:17).

Tjänstgörande läkare

ansvarar för den dagliga verksamheten med ordinationer av AVK-läkemedel såväl rutinmässigt som i speciella situationer. Läkaren utfärdar v b recept på LMH och licenspreparat samt hjälpmedelskort till CoaguChek-patienter. Allt som läggs i läkarens brevkorg signeras. Alla åtgärder antecknas i AK-mottagningens journalsystem.

”Visning av doseringsbrev”

Begreppet innebär att doseringsbrev visas för läkaren som bedömer och godkänner ordinationen genom att signera i AK-mottagningens datajournal eller på annat sätt beroende på lokala förhållanden.

Följande doseringsbrev ska visas för läkaren

- Alla nya patienter
- Då manualen inte ger tillräckligt stöd för doseringen och/eller vid alla tillfällen då sjuksköterskan tycker att behov av att visa finns.
- *Patienter som hade PK (INR) ≥ 5.0 vid föregående provtagning som fortfarande har ≥ 5.0*
- *Alla patienter med PK (INR)-värden utanför nedanstående gränser > 2 v / i följd.*

Målvärde	Låg åtgärdsgräns	Hög åtgärdsgräns
2.1	≤ 1.6	≥ 3.0
2.4	≤ 1.8	≥ 4.0
3.0	≤ 2.3	≥ 4.5

Sjuksköterskan/BMA

ansvarar för att dosering utförs på föreskrivet sätt enligt manualen/behandlingsschemat. Om omständigheter kommer till hennes kännedom, som gör att behandlingsschemat inte är tillämpligt, ska sjuksköterskan/BMA samråda med läkaren om lämplig dosering eller annan åtgärd. Detta ska då dokumenteras i AK-mottagningens journal. Sjuksköterskan ansvarar

också för information till patienten angående AVK-behandlingen, provtagningsrutiner m m. Informationen ges skriftligt samt via telefonkontakt.

Om patientens PK (INR) legat utanför terapiområdet flera veckor i följd, trots dosjusteringar, ska patienten kontaktas för kontroll av tablettintag och hälsotillstånd. Alla åtgärder antecknas i AK-mottagningens journalsystem.

AK-mottagningen har doseringsansvar för patienter som remitteras av en patientansvarig läkare, PAL och/eller vårdenhet.

Den patientansvarige läkaren/vårdenheten ska:

- Besluta om AVK-behandlingen med hänsyn till indikation i förhållande till kända kontraindikationer.
- Informera patienten om syftet med behandlingen samt dess risker/nyttan.
- Skriva remiss.
- Definiera målvärde och behandlingstid.
- Ansvara för fortsatt receptförskrivning.
- Besvara omprövningsbrev.
- Avsluta behandlingen som planerat eller i förtid om patientens tillstånd motiverar detta, samt i båda fallen meddela AK-mottagningen.

Läkare vid vårdavdelning

Ansvarar för att vid utskrivning faxa/skicka remiss om ny/fortsatt Waranbehandling samt ordina PK (INR)-prov på utskrivningsdagen och Warandosering fram till första besöket på AK-mottagning.

Doseringsbesked till patienten

PK (INR)-provtagning sker på sjukhuslaboratorier, vårdcentraler eller via hemsjukvård. Dessa provsvar ligger till grund för den nya Warandoseringen, som patienten får med posten 1-2 dygn efter provtagningen, beroende på lokala förhållanden och rutiner. I den skriftliga informationen som alla patienter får, skall framgå att de ska kontakta AK-mottagningen om förväntat doseringsbrev uteblir 2-3 dagar efter provtagningen. Beträffande helger gäller särskilda rutiner vilket framgår under rubriken ”Telefonbesked”.

Telefonbesked/kontakt med patient/anhörig

Vid höga PK (INR) > 5.0 eller låga PK (INR) < 1.4 ska telefonbesked lämnas till patienten den dag då provresultatet blir tillgängligt. Telefonbesked lämnas också då det är uppenbart att patienten inte vet vilken AVK-dos som gäller eller då patienten behöver komplettera Waranbehandling med LMH.

Vid kort- eller långhelg gäller följande PK (INR)-gränser för att ge telefonbesked

Kort helg (lör-sön): PK (INR) ≥ 4.0 och ≤ 1.6

Lång helg: PK (INR) ≥ 3.6 och ≤ 1.7

Telefonbesked kan lämnas till telefonsvarare eller till anhörig/närstående som patienten hänvisat till. Om patienten inte går att nå under AK-mottagningens öppettider, görs en anteckning

i datajournalen om att patienten inte varit anträffbar. Brevet ändras manuellt så patienten får göra dosjusteringen den dag doseringsbrevet beräknas nå patienten. Alla åtgärder antecknas i AK-mottagningens journalsystem.

Uppföljning av patienter som uteblir från provtagning

Detaljer när det gäller detta styrs delvis av vilket databaserat doseringsprogram som används av mottagningen och hur långt provtagningsintervall som aktuell patient har. Det viktiga är att uppföljningen görs regelbundet och är formaliserad. Rimligt är att nya patienter förs upp på bevakningslista och kontaktas per telefon inom 2-3 dagar efter ordinerad provtagningstid, och att databaserad sökning görs för att finna patienter som uteblivit från provtagning över 2-3 veckor efter föreskriven provtagningstid så att de kan kontaktas och uppmanas att ta nytt prov snarast. Alla åtgärder och orsak till att patienten uteblivit från föreskriven provtagning ska antecknas i AK-mottagningens journalsystem. Mottagningar som inte har databaserat patientregister måste utveckla rutiner för uppföljning av patienter som uteblir från provtagning.

31 Behandlingsscheman

1. Riktlinjer för användning av tabellerna
2. Start av behandlingen
3. Fortsatt behandling
4. Behandlingsschema för dosminskning av Waran inför ingrepp
5. Behandlingsschema för inte medicinskt motiverade åtgärder
6. Behandlingsschema för LMH vid låga PK (INR)
7. Behandlingsschema för LMH-behandling vid planerat uppehåll med Waran
8. Långtidsbehandling med LMH

Dessa scheman är avsedda som underlag till scheman för en sjuksköterske-BMA-baserad AK-mottagning efter godkännande av ansvarig läkare och verksamhetschef

31.1 Riktlinjer användning av behandlingsschema för Waran

Definition:

Individualiserad behandlingsplan, d v s fastställt behandlingsschema för antikoagulantia (läkemedel som hämmar blodkoagulationen):

Ansvarig läkare ger ordination som avser enskild patient som innebär att patienten ska behandlas med AVK-läkemedel enligt behandlingsschema för Waran/Marcumar/Sintrom för patient X, registrerad vid AK-mottagningen. Manualen ska ses som ett fastställt behandlingsschema med utgångspunkt från en individuell basordination om att ge AVK-behandling till en viss patient. (3 kap. 8§ SOFS 2001:17).

Att utföra av läkare givna ordinationer ingår i sjuksköterskans kompetens och befogenhet. Sjuksköterska vid AK-mottagningen ska ha den utbildning och erfarenhet som erfordras

för tjänstgöring vid AK-mottagningen och vara väl förtrogen med arbete efter behandlingsschemat för AVK-behandling.

Behandlingsschemat kan inte förutse alla situationer

Om det skrivna behandlingsschemat inte är tillämpligt i en viss situation åligger det sjuksköterskan att kontakta och rådfråga den för AK-verksamheten ansvarige läkaren som då fastställer doseringen.

Behandlingsschema och interaktioner

Vid uttalad interaktion kan behandlingsschemats dosjusteringar vara svåra eller olämpliga att tillämpa. Vid interaktionsproblem ska doseringen av AVK-läkemedel göras i samråd med AK-mottagningens läkare som signerar doseringen. Större avvikelser från behandlingsschemat som beror på interaktioner ska också dokumenteras i AK-journalen.

Oväntade, kraftiga och nya interaktioner ska anmälas av läkaren som läkemedelsbiverkan till lokal biverkningsenhet. Anmälan kan ske på särskild blankett som finns t ex i FASS eller som ett enkelt följebrev till kopia på journalanteckning och dosbrev.

Uppenbara undantag med avvikelse från behandlingsschemats tabeller bör göras i samråd med ansvarig läkare i följande situationer:

1. Läkemedel som interagerar med AVK-behandlingen kan medföra att dosjusteringen behöver vara större än vad som framgår av tabellerna. Viktiga läkemedel finns förtecknade i interaktionsavsnitten 9.1-9.4. Exempel på sådana läkemedel är karbamazepin (Tegretol[®]) amiodarone (Cordarone[®]), metronidazol (Flagyl[®]), alla konazol, t ex flukonazol (Diflucan[®]) och synonymer.
2. Om patienten varit utanför sitt terapiområde flera veckor i följd trots dosjusteringar ska patienten kontaktas per telefon av sjuksköterska (på mottagningen bemannad med BMA ska läkare ringa) för kontroll av tablettintag och hälsotillstånd. Upplysningarna som därvid framkommer ska dokumenteras i AK-journalen för att ansvarig läkare ska kunna ta del av dem.
3. Tabellerna gäller inte vid tillfälliga dosminskningar i samband med operativa ingrepp. Följ då anvisningarna för dosjusteringar i samband med operativa ingrepp.
4. Patient som haft AVK-behandling tidigare och som ska börja igen: Välj veckodos med ledning av tidigare dosering om det inte gått mer än 5 år sedan föregående behandlingsperiod avslutats och med hänsyn tagen till eventuella nytillkomna interagerande läkemedel.

Behandlingsschemats tabeller är anpassade till de tre behandlingsintensiteter som kan förekomma vid Waranbehandling:

Normal intensitet: Målvärde PK (INR) 2.5 + 0.5

Låg intensitet: Målvärde PK (INR) 2.1 + 0.3

Hög intensitet: Målvärde PK (INR) 3.0 + 0.5

Vid AK-mottagning som har patienter med målvärde/terapiområde utanför dessa gränser bör man överväga att anpassa intensiteten till någon av ovanstående i stället för att göra speciella tabeller. Det finns ingen medicinsk anledning att ha andra målvärden än ovanstående.

Generellt gäller också att intensitet < 1.8 ger mycket dåligt skydd mot tromboembolism generellt och vid förmaksflimmer speciellt (även vid kombination med t ex Trombyl). Intensitet över 3.5 medför ökad blödningsrisk som oftast överväger eventuell vinst med hög intensitet.

Avrundning vid uträkning av stötdos och veckodos

Dosjusteringarna i procent ska göras till närmaste kombination av halva/hela tabletter. Patientens veckodos i antal tabletter används som utgångspunkt för dosjustering.

Exempel: Veckodosen är 12 tabletter. 5 % dosökning blir $0.05 \times 12 = 0.6$ tablett, vilket innebär att patienten får ta $\frac{1}{2}$ tablett extra. 10 % dosökning blir $0.1 \times 12 = 1.2$, vilket innebär att patienten får ta 1 tablett extra.

31.2 Behandlingsschema för behandlingsstart med Waran 2,5 mg

Gäller för vuxna (> 15 år).

Dosen relateras till patientens ålder. Warandos i mg.

PK (INR) 1.2 eller lägre:

Ålder	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Skattad veckodos
> 85	7,5 mg	5 mg	1,25 mg	2,5 mg	1,25 mg	16,25 mg
76-85	7,5 mg	5 mg	3,75 mg	3,75 mg	2,5 mg	21,25 mg
66-75	10 mg	7,5 mg	3,75 mg	5 mg	3,75 mg	28,75 mg
50-65	10 mg	10 mg	7,5 mg	5 mg	5 mg	35 mg
15-49	10 mg	10 mg	7,5 mg	7,5 mg	6,25 mg	41,25 mg

OBS! Nytt PK (INR)-prov ska normalt alltid tas dag 4.

(Doseringen för dag 5 kan användas undantagsvis, t ex vid långa helger.)

PK (INR) 1.3-1.5 före start

Om PK (INR) före start av Waranbehandling är 1.3–1.5 väljs en startdos som är ett steg lägre än den som rekommenderas i tabellen. Om patienten är > 85 år startar man med 1 tablett dagligen.

PK (INR) > 1.5 före start

Om PK (INR) före start av Waranbehandlingen är över 1.5 bör långtids-LMH-behandling

övervägas. Om remitterande enhet ändå väljer Waran ges 1 tablett = 2.5 mg dagligen som startdos i 4 dagar och därefter nytt PK (INR).

Patienter som AVK-behandlats tidigare och där det finns uppgift om tidigare veckodos

Välj veckodos med ledning av tidigare dosering om det inte är mer än fem år sedan föregående behandlingsperiod avslutades.

Anmärkningsvärt hög veckodos – Waranresistens?

I de fall då veckodosen överstiger 56 tabletter (140 mg) och PK (INR) inte går att få över 2.0 skall Waranresistens misstänkas. Att PK (INR) inte stiger kan även orsakas av att patienten inte tar enligt ordination eller att det föreligger ett samtidigt intag av K-vitamin.

31.3 Behandlingsschema för Waran 2.5 mg. Normalt målvärde 2.5 ± 0.5

Inledning av Waranbehandling dag 4-5. Summera antalet tabletter dag 1-4 och använd detta antal som veckodos. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.2	40 %	20 %			3-7 dagar
1.3-1.4	40 %	10 %			3-7 dagar
1.5-1.6	30 %	10 %			3-7 dagar
1.7-1.9	15 %	5 %			3-7 dagar
2.0-2.5					1 vecka
2.6-3.5			5 %	10 %	1 vecka
3.6-4.1			10 %	10 %	1 vecka
4.2-4.9			20 %	Uppehåll 1 dag	5-7 dagar
5.0-6.0			40 %	Uppehåll 1-2 dagar	3-5 dagar
6.1-7.9			50 %	Uppehåll 2-3 dagar	3-5 dagar
> 8.0			50 %	Uppehåll 2-3 dagar	3-5 dagar

Inledningsfasen av behandlingen från dag 6. Normalt målvärde 2.5 ± 0.5 . Summera antalet tabletter sedan föregående dosering. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan. Veckodosen är inte etablerad.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.5	30 %	15 %			3-5 dagar
1.6-1.8	15 %	10 %			3-7 dagar
1.9-2.0	10 %				1 vecka
2.1-2.9					1 vecka
3.0-4.0			5 %		1 vecka
4.1-4.9			10 %	Uppehåll 1 dag	2-5 dagar
5.0-6.0			15 %	Uppehåll 1-2 dagar	2-4 dagar
6.1-7.9			20 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar
> 8.0			30 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar

Vid oförändrad veckodos i 3 veckor ökas intervallet mellan provtagningarna med 1 vecka/kontrolltillfälle upp till gällande gränser.

Välinställd patient som haft likartad dos i 3-4 veckor. Normalt målvärde 2.5 ± 0.5 . Ge enbart stötdos vid tillfällig avvikelse från målvärdet om inget talar för att veckodosen också bör ändras. Om stötdosen behöver upprepas två gånger bör veckodosen ändras och kontrollintervallet kortas.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.5	15 %	15 %			3-5 dagar
1.6-1.7	10 %	10 %			3-7 dagar
1.8-1.9		5 %			2-3 veckor
2.0-3.0					3-8 veckor
3.1-4.1				10 %	2-4 veckor
4.2-4.5			Se ovan	10 %	2-4 veckor
4.6-4.9			Se ovan	Uppehåll 1 dag	1 vecka
5.0-6.5			Se ovan	Uppehåll 1-2 dagar	2-4 dagar
6.6-> 8.0			Se ovan	Uppehåll 1-2 dagar	2-4 dagar

31.4 Behandlingsschema för Waran 2,5 mg. Lågt målvärde 2.1 ± 0.3

Inledning av Waranbehandling dag 4-5. Summera antalet tabletter dag 1-4 och använd detta antal som veckodos. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.2	40 %	10 %			3-7 dagar
1.3-1.4	30 %	10 %			3-7 dagar
1.5-1.6	20 %	10 %			3-7 dagar
1.7-1.9	5 %	5 %			3-7 dagar
2.0-2.4					1 vecka
2.5-3.5			5 %	5 %	1 vecka
3.6-4.1			10 %	10 %	1 vecka
4.2-4.9			20 %	Uppehåll 1-2 dagar	5-7 dagar
5.0-6.0			40 %	Uppehåll 2 dagar	3-5 dagar
6.1-7.9			50 %	Uppehåll 2-3 dagar	3-5 dagar
> 8.0			50 %	Uppehåll 3 dagar	3-5 dagar

Inledningsfasen av behandlingen från dag 6. Lågt målvärde 2.1 ± 0.3 . Summera antalet tabletter sedan föregående dosering. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.5	10 %	10 %			1 vecka
1.6-1.8	5 %	5 %			1 vecka
1.9-2.4					1 vecka
2.5-3.6			5 %	5 %	1 vecka
3.7-4.1			10 %	5 %	1 vecka
4.2-4.9			10 %	Uppehåll 1 dag	5-7 dagar
5.0-6.0			15 %	Uppehåll 2 dagar	3-5 dagar
6.1-7.9			20 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar
> 8.0			30 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar

Veckodosen är inte etablerad. Vid oförändrad veckodos i 3 veckor ökas intervallet mellan provtagningarna med 1 vecka/kontrolltillfälle upp till gällande gränser.

Välinställd patient som haft likartad dos i 3-4 veckor. Lågt målvärde 2.1 ± 0.3 . Ge enbart stötdos vid tillfällig avvikelser från målvärdet om inget talar för att veckodosen också bör ändras. Om stötdosen behöver upprepas två gånger bör veckodosen ändras och kontrollintervallet kortas.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
< 1.5	10 %	10 %			3-7 dagar
1.6-1.7	5 %	5 %			1-3 veckor
1.8-2.4					3-8 veckor
2.5-2.9				5 %	3-5 veckor
3.0-3.6				5 %	2-3 veckor
3.7-4.5			Se ovan	5 %	1-2 veckor
4.6-4.9			Se ovan	Uppehåll 1 dag	1-2 veckor
5.0-6.5	Orsak?		Se ovan	Uppehåll 1 dag	3-5 dagar
6.6-> 8.0	Orsak?		10 %		2-4 dagar

31.5 Behandlingsschema för Waran 2.5 mg. Högt målvärde 3.0 ± 0.5

Inledning av Waranbehandling dag 4-5. Summera antalet tabletter dag 1-4 och använd detta antal som veckodos. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
≤ 1.2	40 %	20 %			
1.3-1.4	40 %	10 %			
1.5-1.6	30 %	10 %			
1.7-1.9	15 %	5 %			
2.0-2.4		5 %			1 vecka
2.5-3.5					1 vecka
3.6-4.1			5 %	5 %	1 vecka
4.2-4.9			10 %	10 %	5-7 dagar
5.0-6.0			20 %	Uppehåll 1 dag	3-5 dagar
6.1-7.9			40 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar
> 8.0			50 %	Uppehåll 2-3 dagar	2-4 dagar

Inledningsfasen av behandlingen från dag 6. Högt målvärde 3.0 ± 0.5 . Summera antalet tabletter sedan föregående dosering. Justera sedan veckodosen enligt riktlinjerna i tabellen nedan.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
< 1.6	20 %	10 %			3-5 dagar
1.7-1.9	10 %	5 %			3-7 dagar
2.0-2.5	5 %				1 vecka
2.6-3.5					1 vecka
3.6-4.1			5 %		1 vecka
4.2-4.9			10 %	Uppehåll 1 dag	2-5 dagar
5.0-6.0			15 %	Uppehåll 1 dag	2-4 dagar
6.1-7.9			20 %	Uppehåll 2 dagar	2-4 dagar
> 8.0			30 %	Uppehåll 2 dagar	2-4 dagar

Veckodosen är inte etablerad. Vid oförändrad veckodos i 3 veckor ökas intervallet mellan provtagningarna med 1 vecka/kontrolltillfälle upp till gällande gränser.

Välinställd patient som haft likartad dos i 3-4 veckor. Högt målvärde 3.0 ± 0.5 . Ge enbart stötdos vid tillfällig avvikelser från målvärdet om inget talar för att veckodosen också bör ändras. Om stötdosen behöver upprepas två gånger bör veckodosen ändras och kontrollintervallet kortas.

INR	Ökning av veckodos	Plus stötdos	Minskning av veckodos	Minus stötdos	Kontrollintervall
< 1.8	15 %	15 %			3-5 dagar
1.9-2.0	10 %	10 %			3-7 dagar
2.1-2.4		5 %			2-3 veckor
2.5-3.5					3-8 veckor
3.6-4.1				5 %	2-3 veckor
4.2-4.9			Se ovan	Uppehåll 1 dag	4-7 dagar
5.0-6.0			Se ovan	Uppehåll 1 dag	2-4 dagar
6.1-7.9			Se ovan	Uppehåll 2 dagar	2-4 dagar
> 8.0			Se ovan	Uppehåll 2 dagar	2-4 dagar

31.6 Behandlingsschema för dosminskning inför planerade ingrepp

Alltid PK (INR)-prov en vecka före ingrepp där dosminskning krävs!

Mindre kirurgi, som inte kan göras med oförändrad Waranbehandling, förväntat PK 1.8-1.6.

3 dagar före operation	2 dagar före operation	1 dag före operation	Operationsdagen
½ dagsdos	0 Waran	0 Waran	Dagsdos + 1.5 extra dagsdos
			PK op-dag om högrisk eller inom 5 -7 dagar

Om veckodosen är mindre än 12 tabletter/30 mg, v g följ tabellen nedan.

Ersättningsprofylax endast vid PK (INR)-värde ≤ 1.8 för högriskpatienter.

Medelstor kirurgi – förväntat PK ≤ 1.5

3 dagar före operation	2 dagar före operation	1 dag före operation	Operationsdagen
0 Waran	0 Waran	0 Waran	Dagsdos + hälften av den förlorade dosen

Om veckodosen är < 15 mg görs 4-5 dagars uppehåll. V g se tabellen nedan. Alltid PK (INR) operationsdagen. Ersättningsprofylax endast vid högrisk.

Större kirurgi (t ex neurokirurgi) – förväntat PK ≤ 1.2

5 dagar före operation	4 dagar före operation	3 dagar före operation	2 dagar före operation	1 dag före operation	Operationsdagen
0 Waran	0 Waran	0 Waran LMH	0 Waran LMH	0 Waran LMH	Dagsdos + halv förlor.dos + LMH

Om veckodosen är < 15 mg görs 5-6 dagars uppehåll. Helst PK (INR) dagen före ingreppet. Om Waran inte ska återinsättas operationsdagen ska behandlande läkare faxa remiss, där det klart framgår vilken dag Waran ska återinsättas samt vilken dos LMH som ordinerats.

31.7 Rekommendationer angående PK (INR)-värden vid olika ingrepp

Läkemedelsverkets lista är från 2006 och det har kommit nya riktlinjer sedan dess. Man bör göra egna lokala riktlinjer i samarbete med bl a kirurger, med förslagsvis nedanstående som utgångspunkt.

Rekommenderade/föreslagna intervall för PK (INR) vid vissa ingrepp (evidensgrad 2-3)

Tandextraktion*	2,0-2,5
Tandextraktion**	1,6-1,8
Diagnostisk endoskopi	2,0-2,5
Bronkoskopi	< 1,6
Kataraktoperation	2,0-3,0
Ytlig hudkirurgi med möjlighet till lokalhemostas	2-3
Utan lokalhemostas	< 2,0
Små bukingrepp	1,5-1,9
Liten bröst-/mjukdelskirurgi	1,5-1,9
Lumbalpunktion	< 1,5
Pleurapunktion	< 1,6
Bukpunktion dränage	< 1,6
Ledpunktion	< 2,5
Lever-/njurbiopsi	< 1,5
Intramuskulär injektion	< 1,8
Akupunktur intramuskulär	< 1,6
Vaccination subcutan	2-3
Vaccination intramuskulär	< 1,8
Bronkoskopi /brankiallavage	< 1,6

Biopsier

Endoskopi med intraluminal finnålsbiopsi	2,0-2,5
Endoskopi med polypectomi eller transluminal biopsi	< 1,6
Finnålsbiopsi bröst	2-3
Grovnålsbiopsi bröst	< 1,6
Finnålsbiopsi prostata	< 1,8
Grovnålsbiopsi prostata	< 1,6
Benmärgspunktion	2-2,5
Benmärgsbiopsi	1,5-1,9
Pearcing avrådes	(<1,6 i känsliga områden, eljest <1,8)

* Vid möjlighet till lokal hemostas, t ex tandkirurgisk klinik.

** För äldre patienter och där möjlighet och vana med lokal hemostas inte finns. Se även Cyklokapron under åtgärder mot blödning munslemhinna/tandkött.

31.8 Vaccinationer och injektioner

Vid intramuskulär injektion och injektion i leder bör PK (INR) vara < 2.1 .

1 vecka före ingrepp	Ingrepp	5-7 dagar efter ingrepp
PK (INR)-prov Ev dosminskning	Ev stötdos	PK (INR)-prov

Beträffande B12-injektion: Betolvex *ska* ges intramuskulärt. Behepan kan ges subkutant.

31.9 Behandlingsschema för inte medicinskt motiverade åtgärder

Ingen av nedanstående åtgärder är medicinskt motiverade och det är från säkerhetssynpunkt inte lämpligt att minska Warandosen för att de ska genomföras. Patienter som har begränsad behandlingstid bör vänta tills Waranbehandlingen är avslutad!

Akupunktur PK (INR) bör vara ≤ 2.4

Akupunkturbehandling kan vanligen ges till Waranbehandlade patienter utan problem. Blödningsbenägenheten är dock individuell. Patienter som har trombocythämmare (ASA-Plavix-NSAID-preparat) kan förväntas få mer blödningsproblem.

Hål i öronen PK (INR) bör vara ≤ 2.4 – räkna med förlängd blödning.

Piercing PK (INR) bör vara ≤ 2.4 (tungan ≤ 1.8).

Kraftig massage – rekommenderas inte.

Tatuering – rekommenderas inte. Blödning i samband med tatuering kan försämra slutresultatet och göra att färgpigmenten påverkas. Patienten får diskutera med tatueraren om denne anser att tatuering kan genomföras. Patienter som samtidigt står på trombocythämmare, t ex Trombyl eller Plavix, bör avstå från tatuering.

31.10 Behandlingsschema för LMH vid lågt PK (INR)

Användningen är expertrekommendation och grundas på likheter mellan produkterna. Därvid har bortsetts från skillnader i ev godkända indikationer.

Kompletterande LMH-behandling utifrån patientens målvärde

Målvärde	PK (INR)-gräns för LMH
2.1 + 0.3	≤ 1.8
2.4 + 0.4	≤ 1.8
3.0 + 0.5	≤ 2.0

Högriskpatienter

Mekanisk hjärtklaff med normal njurfunktion

Tromboembolism de senaste 2 månaderna.

Mekanisk hjärtklaff

Preparat	≤ 65 kg	≥ 65 kg	≥ 65 kg
Inj Fragmin	5 000 E x 1	10 000 E x 1	Alt 5 000 E x 2
Inj Innohep	4 500 E x 1	10 000 E x 1	Alt 4 500 E x 2
Inj Klexane	40 mg x 1	80 mg x 1	40 mg x 2

Om patienten har förfyllda sprutor med Fragmin 5000 E, Klexane 40 mg eller Innohep 4500 kan 2 sprutor ges i stället, antingen samtidigt eller med 12 timmars intervall.

DVT och lungemboli

Preparat	Fulldos
Inj Fragmin	200 E/kg x 1
Inj Innohep	175 E/kg x 1
Inj Klexane	1.5-2.0 mg/kg

Under AVK-behandlingens första dagar ges fulldos av inj Fragmin/Innohep/Klexane tills PK (INR) är > 2.0, dock minst 5 dygn.

LMH-doser då PK (INR)-värdet sjunker under terapeutisk nivå den första behandlingsmånaden:

LMH/dygn	< 65 kg	≥ 65 kg
Inj Fragmin	5 000 E x 1	10 000 E x 1
Inj Innohep	4 500 E x 1	10 000 E x 1
Inj Klexane	40 mg x 1	80 mg x 1

Om patienten har förfyllda sprutor med Fragmin 5000 E, Klexane 40 mg eller Innohep 4500 E kan 2 sprutor ges i stället, antingen samtidigt eller med 12 timmars intervall

Övriga diagnoser

Preparat	Dos: pre-, op-dag samt postoperativt
Inj Fragmin	5 000 E x 1
Inj Innohep	4 500 E x 1
Inj Klexane	40 mg x 1

Operationsdagen ges LMH tidigast 6 timmar postoperativt

31.11 Långtidsbehandling med LMH

Behandling med LMH > 2 veckor.

Den behandlande enheten ansvarar för dosering, uppföljning och eventuella kontroller i samband med behandlingen.

Indikation: T ex aktiv malignitet med eller utan cytostatikabehandling, nutritionsproblem, malabsorption och ökad blödningsrisk eller upprepade transfusionskrävande blödningar i samband med Waranbehandling.

Vid långtidsbehandling ska njurfunktionen alltid bedömas vid start av behandlingen och sedan kontrolleras med 6-12 månaders intervall och vid akut sjukdom. Detta för att LMH-dosen måste anpassas till aktuell njurfunktion. Se t ex Vg-regionens ”Vårdprogram för venös tromboembolism och AK-behandling hos vuxna”, avsnittet Långtidsbehandling med LMH.

32 Allvarlig blödning under pågående Waranbehandling

Redan misstanke om allvarlig blödning hos patient med pågående Waranbehandling indikerar att det är ett sjukhusfall med hög prioritet. Risken av en allvarlig blödning får vägas mot risken för tromboskomplikation när den antitrombotiska effekten reverseras.

Allvarlig, eller potentiellt allvarlig, blödning ges därvid i så gott som samtliga fall företräde framför fortsatt antitrombotisk behandling tills blödning är under kontroll. En allvarlig blödning innebär betydligt högre risk för allvarlig komplikation och mortalitet, oavsett på vilken indikation antitrombotisk behandling givits.

Samtidigt som koagulationsrubbnings reverseras fullständigt till PK (INR) mindre än 1,5 vidtas försök med endovaskulära eller endoskopiska åtgärder för att få blödningsstopp (det finns vanligen en blödningskälla).

Koagulationsrubbningen reverseras i första hand med koagulationsfaktorkoncentrat som har en direkt effekt men med en halveringstid motsvarande 6-8 timmar och, samtidigt, med K-vitamin som har sin maximala effekt först efter 6-12 timmar.

Dosering av protrombinkomplexkoncentrat (PKK) och K-vitamin vid allvarlig blödning:

Aktuellt PK (INR)	PKK* (Ocplex[®], Confidex[®]) Intravenöst, enheter/kg	K-vitamin (Konakion Novum[®]) Intravenöst, mg
1,4-1,9	10	10
2-4	20	10
4->6	25	10

* PKK, ProtrombinKomplexKoncentrat

Kontrollera PK (INR) – Bedside apparatur CoaguChek en fördel – 15-20 min efter infusion och sedan ytterligare ett par timmar senare. Målvärde i båda fallen PK (INR) ≤ 1.5. Komplettera med ytterligare PKK efter behov.

Förkortningar

AK-brev	Dosering
Auricula	Svenskt kvalitetsregister för antitrombotiska medel
AK-behandling	Antikoagulantibehandling
AVK	Antivitamin-K-medel
BMA	Biomedicinsk analytiker
SSK	Sjuksköterska
INR	International Normalised Ratio, se kapitel PK (INR)-testet
LMH	Låg molekylärt heparin
PAL	Patientansvarig läkare
PK	Protrombinkomplex (faktor II, VII och X)
VKOR	Vitamin K-Epoxidreduktas (se farmakologiavsnitt)
VKORC1	Vitamin K-Epoxidreduktas genen

Referenser

The Influence of Ethnicity on Warfarin Dosage Requirement, the Annals of Pharmacotherapy: 2005, Vol 39, No.6 pp.1008-1012

Thrombosis Research 2000; 98 (2),15 april 157-163

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8:th Ed:ACCP guidelines. Chest 2008, 133, (6 suppl) 67-968

Philips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high quality management *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008, 6, 57

Guidelines on oral anticoagulants (warfarin). British Society of haematology. *Br J Haematol.* 2006, 132, 26 and 2006, 132, 277

Garcia DA, Witt DM, Hylek E et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement of the Anticoagulation Forum *Ann Pharmacother.* 2008, 42, 979

Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM et al. Trial of an educational intervention on patient's knowledge of atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control and outcome of treatment with warfarin (TREAT) *BMC Cardiovasc Disord.* 2010, 10, 21

Perera R, Heneghan C, Fitzmaurice D et al. Self Monitoring Trialists (SMT) collaboration. Individual patient meta-analysis of self-monitoring of an oral anticoagulation protocol *J Heart Valve Dis.* 2008, 17, 233.

Cock-Campbell J, Sefton M. Discharge teaching about warfarin: patient retention of knowledge *Home Health Nurse* 2010, 28, 366.

Smith MB, Christensen N, Wang W et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy and education strategies. *Cardiology* 2010, 116, 61

Self-monitoring for patients on warfarin (no authors listed) *Drug Ther Bull.* 2009, 47, 98

Patientnära apparatur för PK INR. SBU Rapport 2006:180

Ferder NS, Eby CS, Deych E et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy *J Thromb Hamost.* 2010, 8, 95

Donadini MP, Douketis JD. Combined warfarin-aspirin therapy: what is the evidence for benefit and harm and which patients should (and should not) receive it? *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010, 29, 208

Carrier M, Le Gal G, Wells P et al. Systematic Review: Case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism *Ann Intern Med.* 2010, 152, 578

Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J.* Published on line 29 august 2010

Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE et al. Cost- effectiveness of warfarin: trial versus “real-world” stroke prevention in atrial fibrillation *Am Heart J.* 2009, 157, 1064

Alpert JS. Why are we ignoring guideline recommendations? *Am J Med.* 2010, 123, 573

Sood MM, Komenda P, Sood AR et al. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis. *Chest* 2009, 136, 1128

Goldhaber SZ. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism: fixed and evidence-based, or flexible and personalized? *Ann Intern Med* 2009, 150,644

Goldhaber SZ. Emotional and psychological coping after venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009,102,1007

Kearon C. Balancing the risks and benefits of extended anticoagulant therapy for idiopathic venous thrombosis *J Thromb Haemost.* 2009, 7, suppl 1, 296

Kearon C, Iorio a, Palareti G et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. On the behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the international Society of Thrombosis and Hameostasis. *J Thromb Haemost.* 2010, aug 3 (Epub ahead of print)

O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Cardiol Clin.* 2008, 26,299

Garcia DA, Regan S, Henault LE et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 2008, 168, 63

Grant PJ, Brotman DJ, Faffer AK et al. Perioperative anticoagulant management. *Anesthesiol Clin.* 2009, 27 761

Spyropoulos AC. To bridge or not to bridge: that is the question. The argument for bridging therapy in patients on oral anticoagulants requiring temporary interruption for elective procedures *J Thromb Thrombolysis* 2010, 29, 192

Klamroth R, Gottstein S, Essers E et al. Bridging with enoxaparin using half-therapeutic dose regimen: safety and efficacy. *Vasa* 2010, 39, 243

Palaniswamy C, Selvaraj DR. Periprocedural bridging anticoagulation: Current perspectives *Am J Ther.* 2010 mar 11 (Epub ahead of print).

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK-läkemedel). Läkemedelsverkets rekommendationer. 2006,(17) 1

Cropwter MA, Garcia D, Ageno W et al. Oral vitamin K effectively treats international normalised ratioan(INR)(values in excess of 10. Results of a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2010, 104, 118

Ahmed I, Gertner E, Nelson WB et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation *Heart Rhythm.* 2010, 7, 745

Linkins L, O'Donnell M, Julian JA et al. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long term oral anticoagulant therapy *J Thromb Haemost.* 2010 aug 12 (Epub ahead of print)

Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the Riete registry (www.riete.org). *J Thromb Haemost.* 2010, 8, 1216

Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Valle FB et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism Findings from the Riete registry (www.riete.org) *J Thromb Haemost.* Published on line aug 2010

Makris M, vanVeen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patients. *J Thromb Thrombolysis* 2010, 29, 171

Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson CJ et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of regional Anesthesia and Pain Medicine. Evidence-Based Guidelines (Third edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010, 35, 64

Inayatullah S, Phadke G, Vilenski L. Warfarin induced skin necrosis. *South Med J.* 2010, 103, 74

