

Rådgivning til pasienter som behandles med warfarin

Therese Håkedal Eide¹, Niklas Nilsson², Cathrine Kjeldby¹, Gry Dahle³ og Nina Refsum¹

1. Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet

2. Sykehusapoteket Oslo, Ullevål

3. Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

E-post: therese.eide@sykehusapotekene.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Målet med vår studie var å undersøke pasientens kunnskap om sin warfarin-behandling, samt å vurdere om rådgivning fra sykehusfarmasøyt kunne forbedre pasientenes kunnskap.

Materiale og metoder

Studien var åpen, kontrollert, randomisert, kvantitativ og prospektiv. Sykehusfarmasøyt benyttet et spørreskjema for å kartlegge innlagte pasienters kunnskap om warfarin. Intervensjonsgruppen fikk i tillegg individuell rådgivning av farmasøyt om warfarin. Det samme spørreskjemaet ble brukt i et telefonintervju cirka seks måneder senere for begge grupper.

Resultater

Ett hundre pasienter ble inkludert og randomisert til kontrollgruppen (n = 50) eller intervensjonsgruppen (n = 50). Ved innleggelse var gjennomsnittlig antall riktige svar $12,3 \pm 3,3$ av 21 for alle pasientene. For kontrollgruppen var det $12,2 \pm 3,2$ riktige svar, mens for intervensjonsgruppen var det $12,3 \pm 3,5$. Ved oppfølging svarte kontrollgruppen riktig på $12,6 \pm 4,1$ spørsmål, mens intervensjonsgruppen hadde $14,7 \pm 3,6$ riktige svar ($p = 0,002$).

Alle pasientene kjente sin egen dosering, og nesten alle visste når de skulle ta warfarin. Men de visste lite om bivirkninger.

Konklusjon

Resultatene av studien tyder på at pasienter som bruker warfarin og som får rådgivning av sykehusfarmasøyt, bedrer sine kunnskaper, spesielt om bivirkninger av warfarin, sammenliknet med pasienter som ikke får denne informasjonen.

HØVEDBUDSKAP

Blodfortynnende legemidler (warfarin) har høyest andel rapporterte alvorlige bivirkninger og flest rapporterte dødsfall i Norge.

Pasientene vet hvordan de skal ta legemidlet, men kan lite om bivirkningene.

For å øke pasientsikkerheten ved warfarinbehandling, bør pasientene få rådgivning.

Pasienter som får rådgivning av sykehusfarmasøyt, bedrer sine kunnskaper om warfarin.

BAKGRUNN OG HENSIKT

I Norge brukes warfarin (Marevan[®]) av ca. 88 000 pasienter (1) som profylakse og behandling av tromboembolisk sykdom og etter hjerteklaffekirurgi. Blodfortynnende legemidler har høyest andel rapporterte alvorlige bivirkninger og flest rapporterte dødsfall knyttet til behandlingen i Norge (2). Det meldes årlig om 40–50 dødsfall relatert til warfarin (3). Av de alvorlige bivirkningene som meldes, antar man at 40 % kunne ha vært unngått (4).

Warfarin redder mange liv, men det smale terapeutiske vinduet fører til høy risiko for bivirkninger. Individuell tilpasning av dosering og jevnlig kontroll er nødvendig. Hvis pasienten blir underbehandlet, øker risiko for tromboemboli, mens overdosering kan medføre alvorlig blødningsfare. Den blodfortynnende effekten kan påvirkes av mange faktorer, som andre legemidler, sykdom, mat, alkohol, kosttilskudd og ikke minst pasientens etterlevelse av behandlingen.

En kommentar i Tidsskrift for Den norske legeförening hevdet at det er viktig at både lege og pasient har gode kunnskaper om behandling med warfarin, og at dette krever en systematisk opplæring (5). Det ble

poengtert at det per i dag ikke er noe standardisert opplæring for slik behandling i Norge, men at slik opplæring bør utvikles og utføres av helsepersonell med spesialkompetanse innen dette feltet. Opplæringen som gis bør fokusere på balansen mellom nytte og risiko ved behandling med warfarin. Informasjonen bør inneholde opplysninger om hvilke tromboemboliske hendelser som kan ramme pasienten, hvor stor risikoen er og hvor mye den kan reduseres med antikoagulasjonsbehandling. God informasjon bidrar til bedre compliance.

I USA er det etablert antikoagulasjonsklinikker som gir systematisk rådgivning til pasienter på warfarin. To forskjellige studier har vist at antall sykehusinnleggelse og lengden på disse kan reduseres ved hjelp av slike antikoagulasjonsklinikker drevet av sykehusfarmasøyer (6, 7). Vår hypotese var at det er et stort informasjonsbehov blant pasienter som behandles med warfarin i Norge. Vi ville derfor undersøke hva pasientene visste om sin warfarinbehandling, og om rådgivning av sykehusfarmasøyt kunne påvirke pasientenes kunnskap.

MATERIALE OG METODE

Prosjektet ble utført ved Hjertemedisinsk og Thoraxkirurgisk sengepost ved Hjerter-, lunge- og karklinikken ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, i perioden 18.11.08–25.02.10.

Studien var åpen, kontrollert, randomisert, kvantitativ og prospektiv. Alle pasienter over 18 år som sto på eller som startet med warfarinbehandling med en varighet på minimum seks måneder, ble vurdert for deltakelse i studien. Behandlende lege eller sykepleier vurderte om pasienten var egnet for inklusjon ut fra helsestilstand. Dette kunne for eksempel være nyopererte pasienter eller pasienter som nylig hadde fått en alvorlig diagnose, som dermed ble vurdert til ikke å være mottakelig for denne typen informasjon. Deltakelse i andre studier medførte eksklusjon. Pasientene fikk både skriftlig og muntlig

informasjon om studiens innhold. Pasientene signerte en erklæring om informert samtykke der de ble informert om at de når som helst kunne trekke seg fra studien uten at det fikk følger for deres behandling. Pasientmaterialet er presentert i tabell 1.

Pasientene ble randomisert til to grupper, kontrollgruppe eller intervensjonsgruppe. Kontrollgruppen svarte kun på spørreskjema, mens intervensjonsgruppen, i tillegg til å svare på spørreskjema, fikk individuell rådgivning av sykehusfarmasøyt i samme samtale, samt utdelt brosjyren «Legens råd til pasienter som behandles med Marevan». Dette er en brosjyre utgitt av Nycomed og er ment for pasienter som bruker Marevan. Den inneholder informasjon om blant annet INR-målinger, kosthold og interaksjoner (8). Rådgivningen ble utført etter en undervisningsmal utarbeidet av prosjektets tre medlemmer. Alle pasienter ble kontaktet av de samme sykehusfarmasøytene per telefon etter cirka seks (minimum 5,5 – maksimum 10) måneder, og det samme spørreskjemaet ble besvart på ny. Individuelt tilpasset rådgivning ble så gitt av farmasøyten per telefon til pasienter i kontrollgruppen som trengte det. De som ikke hadde fått brosjyren før, fikk denne tilsendt.

Spørreskjemaet på 21 spørsmål (multiple choice eller åpne spørsmål) ble basert på et validert skjema utviklet i USA og tilpasset norske forhold (tabell 3) (9). Blant annet ble spørsmål om farge og styrke på warfarin-tabletter fjernet, da det i Norge kun finnes én styrke og dermed kun én farge på tablettene. I tillegg ble spørsmål angående interagerende legemidler tilpasset til norske preparatnavn. Skjemaet ble testet i en pilot på andre sykehusfarmasøytter og pasienter, og revidert før bruk. Der svaret besto av flere momenter, krevde vi tre av fire, eventuelt to av tre, riktige svar for å godkjenne svaret som riktig.

Pasientinformasjonen ble anonymisert og lagret i en prosjektmappe på intranettet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Studien ble godkjent av Datatilsynet og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Sør-Øst.

Statistiske analyser

Data ble lagt inn i SPSS for Windows, versjon 16.0. Styrkeberegning ble utført ut fra antakelse om en forbedring på fire svar og et standardavvik på fem. Da trengte vi 35 pasienter i hver gruppe, til sammen 70 pasienter. Endringer i antall riktige svar på spørreskjema fra første til andre gang pasientene svarte, ble studert for å se om det var en forskjell i forbedring mellom kontroll- og intervensjonsgruppen. Forbedring i antall riktige svar ble sammenliknet med en to-utvalgs t-test. P-verdier <0,05 ble regnet som statistisk signifikante.

RESULTATER

Ett hundre pasienter ble inkludert og randomisert til enten kontrollgruppen (n = 50) eller intervensjonsgruppen (n = 50). Det var et frafall på totalt 23 pasienter, ni fra intervensjonsgruppen og 14 fra kontrollgruppen (tabell 1).

Ved innleggelse var gjennomsnittlig antall riktige svar $12,3 \pm 3,3$ av 21 for alle pasienter. For kontrollgruppen var det $12,2 \pm 3,2$ riktige svar, mens for intervensjonsgruppen var det $12,3 \pm 3,5$. Ved andre gangs besvarelse av spørreskjemaet var gjennomsnittlig antall riktige svar for kontrollgruppen $12,6 \pm 4,1$, mens gjennomsnittet for intervensjonsgruppen var $14,7 \pm 3,6$ ($p = 0,002$).

Pasientene hadde gode kunnskaper (mer enn 90 % riktig svar) om hvorfor de fikk warfarin, hva warfarin virker på, dosering og kontroll (spørsmål 2, 3, 4, 11, tabell 2). Derimot visste de lite om hvilke naturlegemidler/kosttilskudd eller sykdomstilstander som kan påvirke effekten av warfarin, eller hva som kan være tegn på bivirkning (spørsmål 8, 14, 15, 21, tabell 2). I studien økte pasientenes kunnskap mest om symptomer på bivirkninger, når de bør kontakte lege, samt at kosthold og vitaminer kan ha innvirkning på behandlingen (spørsmål 15, 17, 18, 21, tabell 2).

DISKUSJON

Ved bruk av høyrisiko legemidler som warfarin bør tiltak settes inn for å øke

pasientsikkerheten (5). Pasientopplæring er en viktig forutsetning for vellykket behandling (10), og økt kunnskap om behandlingen bidrar til å redusere alvorlig bivirkninger av warfarin (11, 12). Tidligere studier har vist at pasientenes kunnskapsnivå varierer, samt at de ønsker mer informasjon om warfarin (13, 14).

I denne studien ble 100 pasienter inkludert, men 23 falt fra ved telefonisk oppfølging etter seks måneder (tabell 1). Statistiske beregning hadde vist at antall pasienter burde være minst 70. Pasientmaterialet vurderes derfor som tilstrekkelig. Alle pasienter ble rekruttert fra én klinikk i et universitetssykehus. Dette er et nasjonalt sykehus hvor pasientene kommer fra hele landet, og studien inkluderte pasienter med forskjellige diagnoser, behandlingsvarighet og alder. Derfor tror vi resultatene kan generaliseres.

Spørreskjemaet som ble brukt i denne studien, var ikke standardisert. Det finnes ikke standardisert spørreskjema på norsk som omhandler kunnskap hos pasienter som bruker warfarin i Norge. Vi brukte derfor et validert spørreskjema fra USA (9) og tilpasset dette til norske forhold.

Det kan diskuteres hva som er det beste tidspunkt for å gi pasienter rådgivning om deres legemiddelbehandling. I denne studien ble rådgivning gitt ved et tilfeldig tidspunkt mens pasienten var i avdelingen, før reseptene var klare. Ideelt sett bør rådgivningen starte så tidlig som mulig etter

Tabell 1. Pasientmateriale for alle pasienter, samt frafall i studien. Data for pasientene viser at gruppene er sammenliknbare.

	Kontrollgruppe n = 36	Intervensjonsgruppe n = 41
Menn/kvinner, antall	25/11	27/14
Alder, gjennomsnitt (min-maks) år	62 (23–87)	61 (28–85)
Varighet av warfarinbehandling, gjennomsnitt (min-maks) måneder	63 (0,25–276)	61 (0,25–276)
Livslang behandling, antall	33	32
Indikasjon, antall		
Atrieflimmer	13	18
Mekanisk ventil/klaff	12	15
Hjertesvikt/hjerteproblemer	5	2
Lungeemboli/dyp venetrombose	3	6
Mekanisk ventil/klaff + atrieflimmer	2	0
Ukjent	1	0
Frafall		
Warfarin seponert	8	1
Pasient død	3	2
Ikke fått tak i pasienten	1	4
Transplantert, bruker ikke warfarin	2	1
Ekskludert pga. helsestilstand	0	1
Sum frafall	14	9

at diagnose er stilt og ny legemiddelbehandling startet, og så gjentas når reseptene er klare, helst dagen før hjemreise (15).

En nylig publisert artikkel fra USA viste at warfarin var årsak til 33,3 % av alle sykehusinnleggelsene som legen tilskrev bruken av et legemiddel etter opphold på akuttmottak. Nesten alle innleggelsene grunnet warfarin skyldtes feilaktig overdose (16). I denne studien visste pasientene hvorfor de fikk warfarin og hvilken dose de skulle ta (tabell 2, spørsmål 2, 3, 4, 11). Dette er grunnleggende for at pasientene skal kunne gjennomføre behandlingen. Inntil nylig fantes det bare ett warfarinpreparat på det norske marked, Marevan, men våren 2011 ble et synonymt preparat markedsført (Warfarin Orion). Statens legemiddelverk har imidlertid unnlatt å sette warfarinpreparatene på byttesten. Årsaken er risiko for feil bruk av legemidlene. En del pasienter tar både det originale preparat og kopimedisin etter bytte, og med warfarin kan dette føre til fatale blødninger i løpet av få dager. Begrunnelse for ikke å tillate bytte er altså pasientsikkerhet (17).

Likevel kan man tenke seg at en pasient får forskrevet ulike warfarinpreparater ved ulike tidspunkt eller av ulike leger. Feilbruk som følge av generisk bytte bør kartlegges her i landet etter at det har kommet en kopimedisin til Marevan.

Pasientene visste lite om hvilke naturlegemidler/kosttilskudd og sykdommer som kunne påvirke effekten av behandlingen, og de kjente i liten grad til viktige kliniske tegn på bivirkninger av warfarin, eller når de burde søke lege. Studien viser at informasjon gitt av sykehusfarmasøyt førte til at pasientene fikk økt kunnskap om bivirkninger og når lege burde kontaktes. I rådgivningen ble det lagt stor vekt på bivirkninger, og det var en signifikant forbedring for intervensjonsgruppen på to av disse spørsmålene (spørsmål 15 og 21, tabell 2). Det er viktig at pasientene kjenner til bivirkninger (3). Dette er kunnskap som vil kunne redusere risiko for alvorlige komplikasjoner etter blødning.

En amerikansk studie viste at samarbeid mellom leger, sykepleiere og farmasøyt kan være den optimale sammensetningen av helsepersonell til å sette pasienten i stand

til å mestre sin behandling (18). Studier har også vist at farmasøyt-drevne anti-koagulasjonsklinikker reduserer lengden av sykehusopphold (6, 7). En metaanalyse viste at deltakelse av farmasøyt i behandlingsteamet for pasienter på warfarin reduserte blødningsfaren (19).

Med det høye antallet pasienter som bruker warfarin i Norge, vil selv en liten økning i deres kunnskap om behandlingen kunne redde liv eller redusere bivirkninger. Farmasøytene kan bidra med opplæring av pasientene både i sykehus og apotek. Det vil være fornuftig å vurdere om slik opplæring bør gjøres rutinemessig når pasienter starter på warfarin.

KONKLUSJON

Resultatene av studien tyder på at pasienter som bruker warfarin, visste hvordan de skulle ta medisinen sin, men kunne lite om bivirkninger. Pasienter som fikk rådgivning av sykehusfarmasøyt, bedret sine kunnskaper, spesielt om bivirkninger av warfarin, sammenliknet med pasienter som ikke fikk slik opplæring.

Tabell 2. Riktig svar i prosent for hvert enkelt spørsmål i undersøkelsen. P-verdi er oppgitt der det er signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0,05$) i antall riktige svar før og etter intervensjon hos kontrollgruppen vs. intervensjonsgruppen.

Nr.	Spørsmål	Spørreskjema Første gang		Spørreskjema Andre gang		p-verdi
		Kontrollgr. (n = 36)	Intervensjonsgr. (n = 41)	Kontrollgr. (n = 36)	Intervensjonsgr. (n = 41)	
1.	Hvilken sykdom/tilstand får du Marevan for?	84,3	84,0	80,6	90,2	
2.	Hva virker Marevan på?	92,2	90,0	80,6	90,2	
3.	Hva ønsker man å forhindre ved bruk av Marevan?	96,1	88,0	86,1	95,1	
4.	Hva er din nåværende Marevan-dosering?	94,1	94,0	100	100	
5.	Når bør du ta Marevan?	84,3	90,0	88,9	97,6	
6.	Hvem eller hvilke personer trenger å vite at du tar Marevan?	60,8	72,0	66,7	80,5	
7.	Jeg trenger å si ifra til helsepersonell hvis jeg begynner eller stopper å bruke noen/noe av følgende.	25,5	20,0	30,6	36,6	
8.	Hvilken/hvilke av følgende midler kan virke inn på Marevan?	13,7	16,0	16,7	26,8	
9.	Hvis jeg har smerte eller feber kan jeg bruke noen/noe av følgende legemidler?	58,8	66,0	66,7	80,5	
10.	Hva heter måleenheten for blodets evne til å levre seg?	74,5	64,0	75,0	87,8	
11.	Hvor ofte bør INR sjekkes, hvis INR er stabilt?	94,1	94,0	94,4	87,8	
12.	Hva skal du gjøre hvis du har glemt å ta en dose Marevan?	80,4	80,0	75,0	87,8	
13.	I hvilke situasjoner/tilfeller bør du kontrollere ditt INR? Nevn tre eksempler.	35,3	24,0	38,9	24,4	
14.	Kan INR/Marevan-behandlingen påvirkes av noen av følgende sykdommer/tilstander?	19,6	16,0	22,2	24,4	
15.	Hva kan være tegn på en bivirkning av Marevan?	11,8	12,0	2,8	34,1	0,000
16.	Hva er sant om bruk av alkohol og samtidig bruk av Marevan?	94,1	82,0	88,9	85,4	
17.	Hva er riktig kosthold når du bruker Marevan?	76,5	78,0	72,2	95,1	0,006
18.	Hvilket/hvilke vitamin/vitaminer påvirker Marevans funksjon?	41,2	44,0	52,8	75,6	0,032
19.	Nevn to matvarer/frukt/grønnsaker som inneholder mye K-vitamin.	45,1	57,1	58,3	70,7	
20.	Hva kan påvirke Marevan-behandlingen når du skal på sydenferie? Nevn tre viktige ting/tanker.	43,1	52,0	47,2	58,5	
21.	Med tanke på risikoen for bivirkninger av Marevan, i hvilke tilfeller skal du kontakte lege?	13,7	14,0	11,1	39,0	0,005

Tabell 3. Spørreskjema

1. Hvilken sykdom/tilstand får du Marevan for?	a) Betennelsesdempende (for eksempel Naproxen, Ibux, Ibumetin)	d) Vet ikke
2. Hva virker Marevan på?	b) Acetylsalisylsyre (for eksempel Albyl-E, Dispril)	16. Hva er sant om bruk av alkohol og samtidig bruk av Marevan?
a) Blodtrykket	c) Paracetamol (for eksempel Paracet, Pinex, Panodil)	a) Alkohol og Marevan skal aldri brukes sammen
b) Blodets levringssevne	d) Ingen av dem	b) Alkohol og Marevan kan uten problemer brukes sammen
c) Hjerterytmen	10. Hva heter målenheten for blodets evne til å levre seg?	c) Små mengder alkohol kan brukes sammen med Marevan
d) Vet ikke	11. Hvor ofte bør INR sjekkes, hvis INR er stabil?	d) Vet ikke
3. Hva ønsker man å forhindre ved bruk av Marevan?	a) Hver uke	17. Hva er riktig kosthold når du bruker Marevan?
4. Hva er din nåværende Marevan-dosering? (antall tabletter per uke)	b) Hver 4 uke	a) Du skal tilstrebe et jevnt, variert kosthold
5. Når bør du ta Marevan?	c) 1 gang i halvåret	b) Du skal unngå å spise frukt og grønt
a) Om morgenen	d) Vet ikke	c) Du trenger ikke å tenke over kosten når du bruker Marevan
b) En eller annen gang i løpet av dagen	12. Hva skal du gjøre hvis du har glemt å ta en dose Marevan?	d) Vet ikke
c) Til samme tid hver dag	a) Ta den glemte dosen sammen med neste dose	18. Hvilket/hvilke vitamin/vitaminer påvirker Marevans funksjon?
d) Vet ikke	b) En glemte dose kan være greit, men gi beskjed ved neste prøvetaking	a) Vitamin A
6. Hvem eller hvilke personer trenger å vite at du tar Marevan?	c) Jeg trenger kun å ta Marevan når jeg føler jeg dårlig	b) Vitamin K
a) Leger som behandler deg	d) Vet ikke	c) Ingen vitaminer påvirker Marevan
b) Apotekpersonell	13. I hvilke situasjoner/tilfeller bør du kontrollere ditt INR? Nevn tre eksempler.	d) Vet ikke
c) Tannlegen din	14. Kan INR/Marevan-behandlingen påvirkes av noen av følgende sykdommer/tilstand?	19. Nevn to matvarer/frukt/grønnsaker som inneholder mye K-vitamin?
d) Nærmeste pårørende/familie	a) Feber	a) Hva kan påvirke Marevan-behandlingen når du skal på sydenferie? Nevn tre viktige ting/tanker.
7. Jeg trenger å si ifra til helsepersonell hvis jeg begynner eller stopper å bruke noen/noe av følgende:	b) Omgangssyke	20. Med tanke på risikoen for bivirkninger av Marevan, i hvilken/hvilke tilfeller skal du kontakte lege?
a) Alle legemidler	c) Ekstrem slanking/vektreduksjon	a) Når jeg har falt
b) Naturlegemidler	d) Vet ikke	b) Hvis jeg får plutselig hodepine
c) Kosttilskudd	15. Hva kan være tegn på en bivirkning av Marevan?	c) Ved hyppig vannlating
d) Vitaminer	a) Svart avføring	d) Vet ikke
8. Hvilken/hvilke av følgende midler kan virke inn på Marevan?	b) Mørk urin	
a) Omega 3	c) Svetting	
b) Johannesurt		
c) Ginseng		
d) Vet ikke		
9. Hvis jeg har smerte eller feber kan jeg bruke noen/noe av følgende legemidler?		

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

LITTERATURLISTE

1. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. www.reseptregisteret.no. (22.05.2011)
2. Bivirkningsrapport for 2010. Statens legemiddelverk, 2011.
3. Bratland B. Warfarinbehandling i allmennpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 162–5.
4. Kommentar fra Steinar Madsen, Statens legemiddelverk. Aftenposten – A-magasinet; 22.06.2007.
5. Sandset PM. Hvordan gjøre warfarinbehandling vellykket. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 187.
6. Dager WE, Branch JM et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. Ann Pharmacother. 2000; May; 34(5): 567–72.
7. Gray DR, Garabedian Ruffalo SM. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic. Ann Pharmacother. 2007; Mar; 41(3): 496–501.
8. Brosstad F. Marevanbehandling – legens råd til pasienter som behandles med Marevan. Oslo: Nycomed AS, 2004.
9. Zeolla MM, Brodeur MR, Dominelli A et al. Development and validation of an instrument to determine patient knowledge: the Oral Anticoagulation Knowledge test. Ann Pharmacother 2006; 40: 633–8.
10. Garcia DA, Witt DM, et al. Delivery of Optimized Anticoagulant Therapy: Consensus Statement from the Anticoagulation Forum. The Annals of Pharmacotherapy 2008; 42(7): 979–988.
11. Metlay JP, Hennessey S et al. Patient reported receipt of medication instructions for warfarin is associated with reduced risk of serious bleeding events. J Gen Intern Med 2008; Oct; 23(10): 1589–94.
12. Winans AR, Rudd KM, Triller D. Assessing anticoagulation knowledge in patients new to warfarin therapy. Ann Pharmacother. 2010; Jul-Aug; 44(7–8): 1152–7.
13. Refsum N. Counselling patients on oral anticoagulant therapy – a pilot study. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 1987; 12: 173–9.
14. Nilsen Hottran M. Bruk av Marevan i klinisk praksis, en spørreundersøkelse blant pasienter i Tromsø 2005/2006. Masteroppgave. Tromsø: Avdeling for farmakologi, Institutt for farmasi. Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø.
15. Refsum N. Undervisning av pasienter – hva kan sykehusfarmasøyten gjøre? Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 1986; 16: 7–11.
16. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. N Engl J Med 2011; 365: 2002–12.
17. Steinar Madsen, Statens legemiddelverk. Personlig meddelelse. Mail til Nina Refsum datert 24. mai 2011.
18. Rudd KM, Dier JG. Comparison of Two Different Models of Anticoagulation Management Services with Usual Medical Care. Pharmacotherapy 2010; 30(4): 330–8.
19. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N et al. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010; Sep; 10.

Manuskriptet ble mottatt 12. desember 2011 og godkjent 29. februar 2012. ■