

Bruk av INR i sykehjem

■ NOKLUS • Svein Ivar Fylkesnes, Aart Huurnink, Ann Helen Kristoffersen, Siri Fauli Munkerud, Sverre Sandberg, Geir Thue og Kari van den Berg

I samarbeid med NOKLUS (Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus) publiserer *Utposten* kasuistikker knyttet til bruk av laboratorieanalyser i sykehjem. I april 2014 sendte Noklus ut to pasienthistorier som omhandlet bruk og tolking av INR. 384 leger ved 276 sykehjem responderte. Tilbakemeldingen viser hvordan sykehjemslegene svarte. Til slutt følger generelle råd med hensyn til vurdering av INR-svar.



ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX

HOVEDBUDSKAP INR

- Warfarin har et stort interaksjonspotensiale som bør evalueres vha. interaksjonssøk (2, 3, 4)
- Prinsipp for intervall for INR-måling i vedlikeholdsfase*:

KLINISK SITUASJON*	TID TIL NY INR (1,5)
Ved endring av annen medikasjon/ ved betydelig interaksjonspotensiale	ca. 1 uke/ 3-5 dager
Ved «svingende INR»; dvs. signifikant/betydelig endring i INR	ca. 1-2 uker
Endring i sykdomstilstand – krever individuell vurdering av tid til ny INR	vurdere kort tid til ny INR
Stabil situasjon mht. INR, warfarindose, annen medikasjon og sykdomstilstand	ca. 4-6 uker

*For pasienter med mekanisk hjerteventil og/eller med terapeutisk nivå 2,5-3,5; se «Warfarin i praksis» (1).

- Prinsipp for dosering av warfarin i vedlikeholdsfase hos pasient uten blødning med terapeutisk nivå 2,0-3,0*(1):

INR-RESULTAT	DOSERINGSRÅD FOR WARFARIN (1)	TID TIL NY INR (1)
≤ 1,5	Gi en ekstra dagsdose. Øke ukedose ca. 5 %.	ca. 2 uker
1,9-1,6	Øke ukedose < 5 %	ca. 2 uker
2,0-3,0	Uendret ukedose	ca. 4-6 uker
3,1-3,4	Redusere ukedose < 5 %	ca. 2 uker
3,5-4,0	Gi 0 tbl. en dag. Redusere ukedose ≤ 5 %	ca. 1-2 uker
4,1-4,9	Gi 0 tbl. en dag. Redusere ukedose 50 %	Kort tid
5,0-8,0	Gi 0 tbl. to dager/ ev. til INR er i terapeutisk nivå. Vurder å gi vitamin K.	Måle INR hyppig
> 8,0	Seponer warfarin og gi vitamin K. Gjenoppta behandling med warfarin når INR er i terapeutisk nivå	Måle INR hyppig

PASIENTHISTORIE 1

– Norun Bertelsen 86 år

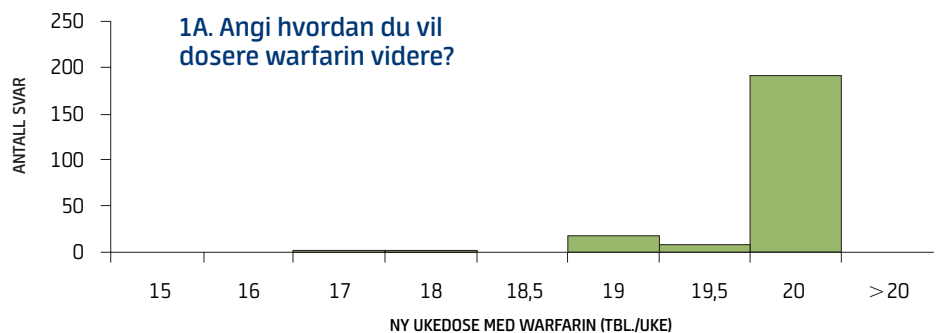
Norun Bertelsen er en 86 år gammel kvinne som flyttet til sykehjem for to år siden, etter et hoftebrudd som var komplisert med dyp venetrombose (DVT) i venstre legg og lungeemboli. Hun har moderat demens og osteoporose. For seks måneder siden fikk hun DVT i høyre legg og det er planlagt livslang antikoagulasjonsbehandling. Etter oppstart med warfarin har hennes INR-verdier vært stabile de siste fire måneder. Terapeutisk intervall skal være INR

mellom 2.0 og 3.0 (målverdi 2.5). Fru Bertelens sykdomstilstand og øvrige medisiner er ikke endret de siste fire måneder.

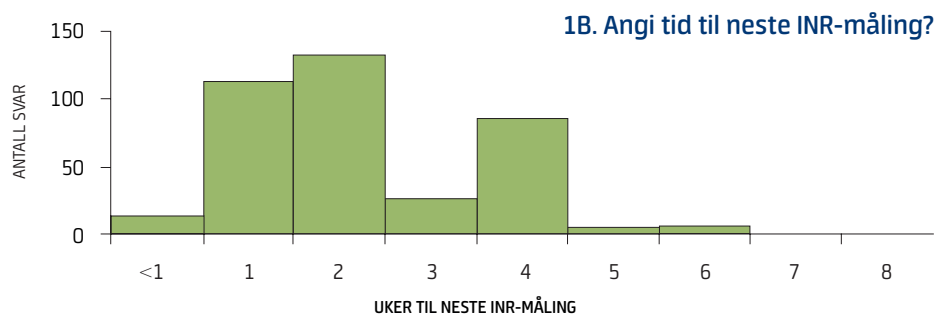
De siste INR-målinger (som alle er utført på samme laboratorium) og ukedose med warfarin oppgitt i antall tabletter på 2,5 mg:

INR for 16 uker siden: 2,3 – ukedose 20 tbl.
INR for 12 uker siden: 2,0 – ukedose 20 tbl.
INR for 8 uker siden: 2,2 – ukedose 20 tbl.
INR for 4 uker siden: 2,1 – ukedose 20 tbl.

Ved rutinemessig INR-kontroll i dag er hennes INR 2,9.



FIGUR 1. Svarfordeling viser at de fleste sykehjemsleger (85 prosent) vil fortsette med uendret ukedose med warfarin på 20 tbl./uke.



FIGUR 2. Svarfordeling viser stor spredning i vurderingen av tidspunkt for neste INR-måling. Gjennomsnitt er 15,9 dager. Svar på 1-6 dager vises som < 1 uke, 7-13 dager som 1 uke osv.

KOMMENTAR TIL PASIENTHISTORIE 1

Ved antikoagulasjon med warfarin er målsettingen at INR skal være i terapeutisk nivå som vanligvis er 2,0–3,0. Dersom ≥ 70 prosent av pasientens INR-verdier er i terapeutisk område, indikerer dette god behandlingskvalitet. Når INR er innenfor terapeutisk nivå som i sykehistorien om Norun Bertelsen, bør hun fortsette med uendret dose warfarin (1).

Ved bestemmelse av tid til neste INR-måling er det viktig å vurdere om pasienten er i en stabil situasjon mht. warfarindose, annen medikasjon, sykdomstilstand og INR-resultat. I dette tilfellet, er INR-måling omtrent hver fjerde til sjette uke tilstrekkelig. Ved endring i warfarindose, annen medikasjon eller sykdomstilstand kreves hyppigere INR-måling. Hvis INR-verdien svinger/endres betydelig bør en vurdere hva som er årsaken og i en periode måle INR hyppigere; f.eks. med 1–2 ukers intervall. Ved god analysekvalitet vil en endring på $\geq 0,5$ INR-enheter med stor sannsynlighet representere en reell end-

ring i pasientens INR nivå sammenlignet med en tidligere verdi. Dette gjelder også ved sammenligning med flere tidligere prøvesvar hvis tidligere verdier er stabile. Spriker tidligere verdier, medfører det at differansen mellom prøvesvar vil være noe større for å representere en reell endring. INR-analyse med pasientnær metode i sykehjem gir tilnærmet samme usikkerhet i prøvesvaret som analyse i et større laboratorium forutsatt korrekt prøvetaking. Den aktuelle INR-måling på 2,9 til Norun Bertelsen avviker mer enn forventet fra hennes tidligere verdier omkring 2,0–2,3. Det bør derfor være relativt kort tid til neste INR-måling; f.eks. en til to uker.

Dersom INR-analysering med pasientnær metode i sykehjem gir et uventet resultat bør man vurdere om årsaken er redusert analysekvalitet. Det kan avklares ved å utføre analyse av intern kvalitetskontroll og ev. kontrollprøve med ny INR-måling. Intern kvalitetskontroll innebærer analyse av kommersielt kontrollmateriale hvor resultat innenfor gitte

grenser indikerer god analysekvalitet. Denne kontrollrutine er godt egnet til å avdekke feil ved analyseinstrument og reagenser. Ta gjerne kontakt med laboratoriekonsulent for råd om hvordan intern kvalitetskontroll bør utføres. Kontrollprøve med ny INR-analyse kan gi svar på om det uventede prøveresultatet skyldes feil ved prøvetaking eller analysering. Da er det viktig å forsikre seg om at prøvetaking og analysering blir utført korrekt.

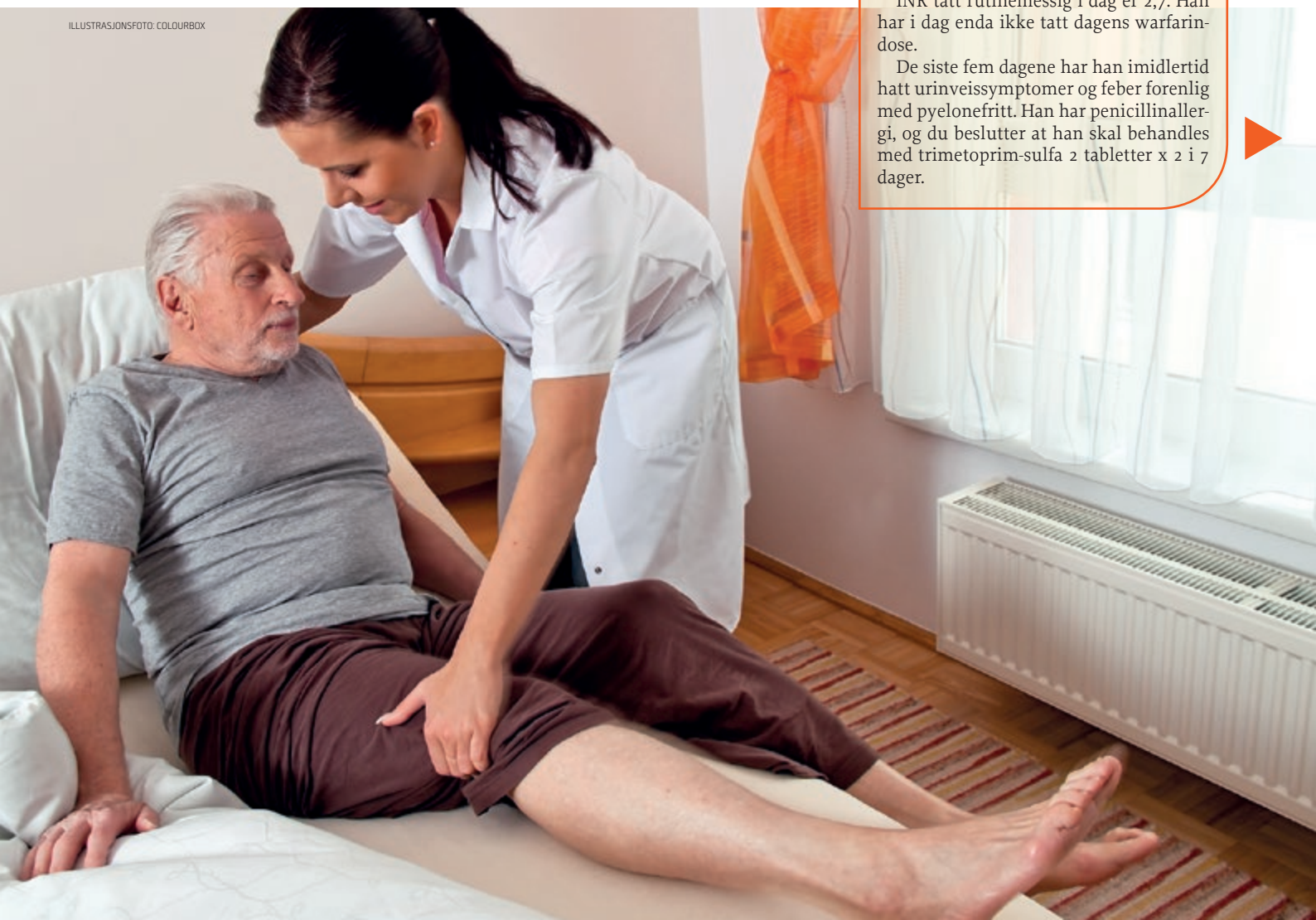
PASIENTHISTORIE 2**– Petter Solheim 81 år**

Petter Solheim er 81 år gammel og har hatt fast plass på sykehjem etter at han fikk hjerneslag for tre år siden. Han har atrieflimmer, hypertensjon og prostatahyperplasi og behandles med warfarin og betablokker. Terapeutisk intervall skal være INR mellom 2,0 og 3,0 (målverdi 2,5). Han behandles nå med 10 tablettar warfarin (på 2,5 mg) per uke med 2 tablettar mandag, onsdag og fredag og 1 tablett de øvrige dager.

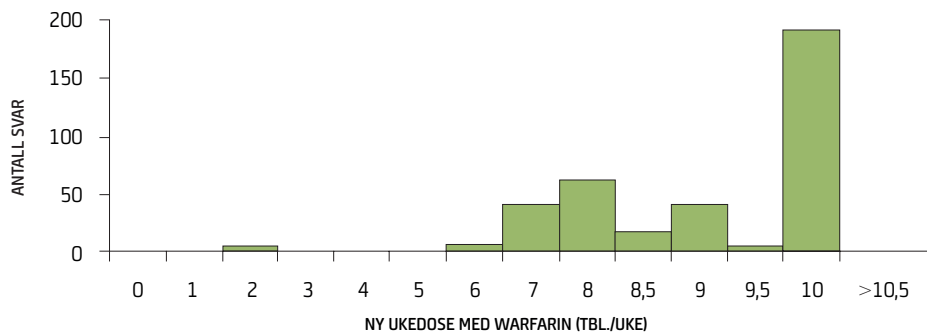
INR tatt rutinemessig i dag er 2,7. Han har i dag enda ikke tatt dagens warfarindose.

De siste fem dagene har han imidlertid hatt urinveissymptomer og feber forenlig med pyelonefritt. Han har penicillinallergi, og du beslutter at han skal behandles med trimetoprim-sulfa 2 tablettar x 2 i 7 dager.

ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX

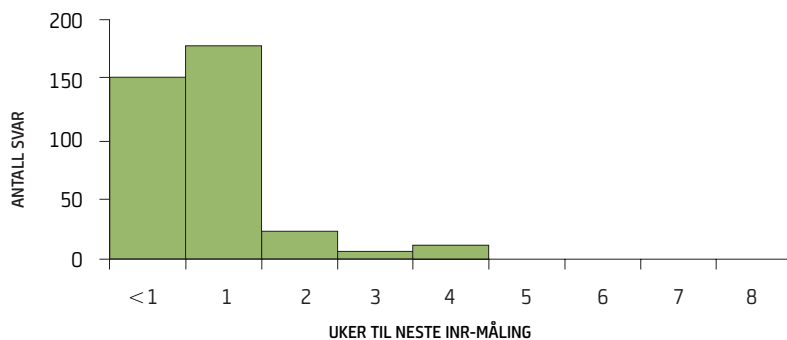


2A. Angi hvordan du vil dosere warfarin videre?



FIGUR 3. Svarfordeling viser stor spredning; gjennomsnitt er 9,0 tbl./uke. 52 prosent av sykehjemslegene ønsker å fortsette med uendret dosering; dvs. 10 tbl./uke. De øvrige sykehjemsleger ønsker å redusere ukedose til 6–9 tbl./uke; dvs. 10–40 prosent reduksjon i ukedosen.

2B. Angi tid til neste INR-måling?



FIGUR 4. Svarfordeling viser at de fleste sykehjemsleger (87 prosent) velger tid til neste INR-måling som er kortere enn to uker; gjennomsnitt er 10,0 dager. Svar på 1–6 dager vises som < 1 uke, 7–13 dager som 1 uke osv.

2C. Ville du i ditt sykehjem først innhentet ytterligere informasjon fra noen hjelpemidler, f.eks. fra retningslinjer eller internettressurser når du skal bestemme videre dosering av warfarin til denne pasienten?

SVARALTERNATIV	ANDEL SVAR	ANTALL SVAR
Ja	51 %	184
Nei	42 %	151
Vet ikke	8 %	28

TABELL 1: Svarfordeling for oppgitt bruk av hjelpemidler i eget sykehjem til denne pasienten.

Sulfametoxaxol – Se substanser
Wafarin – B01AA03

Relevans

Forholdsregler bør tas

Klinisk konsekvens

Økt konsentrasjon av warfarin (gjennomsnittlig 1,2 ganger i interaksjonsstuei), økt risiko for bivirkninger, blødninger)

Interaksjonsmekanisme

Trimetoprim-sulfa hemmer metabolismen av warfarin, primært via CYP2C9

Dosetilpasning

Anslagsvis 20–40% reduksjon av warfarin mens trimetoprim-sulfabehandlingen pågår. Interaksjonsgrad varierer mye og det vil være hensiktsmessig å vurdere alternativt antibiotikum framfor dosejustering. INR bør uansett monitoreres



Ved interaksjonssøk på internettside fra Statens legemiddelverk (likelydende innhold vist nederst til venstre) blir det anbefalt å ta forholdsregler ved samtidig behandling med warfarin og trimetoprim-sulfa (2). Lignende anbefaling gis ved interaksjonssøk på www.interaksjoner.no og www.felleskatalogen.no og i anbefalinger i publikasjonen «Warfarin i praksis – tryg- gere antikoagulasjon» fra Den norske legeforening (1, 3, 4).

2D. Når du nå har lest denne informasjon fra Statens legemiddelverk, ønsker du nå å revurdere ditt svar på spørsmål A og/eller B mht. dosering av warfarin og tid til ny INR? (Se tabell øverst på motstående side. Svar 2E og 2F med tilhørende grafer gjengis også på motstående side)

KOMMENTAR TIL PASIENTHISTORIE 2

Warfarin er et legemiddel med et stort interaksjonspotensiale som det er vanskelig for leger i klinisk praksis å ha full oversikt over. De fleste pasientjournalssystem i sykehjem gir per 2014 ikke forskrivningsstøtte for legemiddelinteraksjoner. Det er derfor ofte nødvendig å bruke kunnskapsdatabaser for interaksjoner på internett, eventuelt retningslinjer for bruk av warfarin (1–4). Generelt bør en unngå kombinasjon av warfarin med legemidler med klinisk betydningsfulle interaksjoner, men det lar seg ikke alltid gjøre. Da er nøye oppfølging med hyppig måling av INR viktig. Tid til ny INR vurderes individuelt, men etter ca. en uke er INR og warfarin i ny likevekt. Ved oppstart/ending av annen medikasjon som kan påvirke INR bør en utføre ny INR-måling etter ca. en uke, ev. allerede etter 3–5 dager hvis betydelig interaksjon.

For Petter Solheim vil INR sannsynligvis stige til over terapeutisk nivå, med økt risiko for blødning, hvis behandling med warfarin forsetter med uendret dose etter oppstart av trimetoprim-sulfa (2).

Warfarindosen bør derfor reduseres og INR måles etter tre til fem dager.

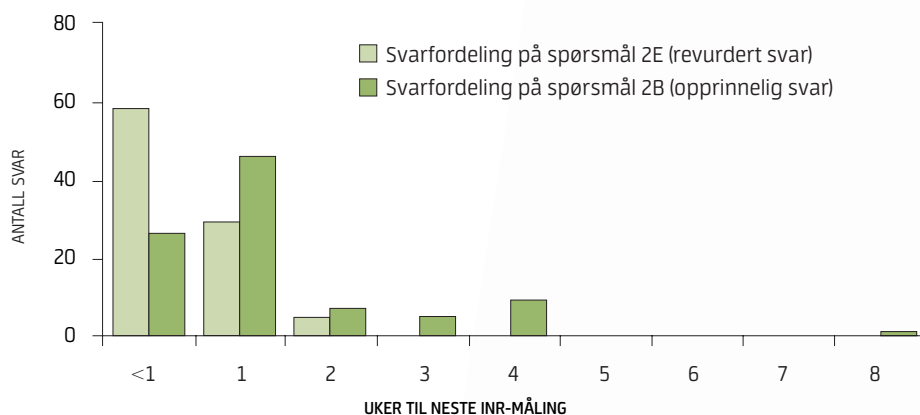
Alle antibiotika kan gi klinisk betydningsfulle interaksjoner med warfarin. Stor risiko foreligger for midler som hemmer metabolismen av warfarin som trimetoprim-sulfa og ciprofloxacín. Langvarig bruk av antibiotika og bruk av midler med bredspektret antibakteriell effekt medfører betydelig risiko for interaksjoner med warfarin. Men også midler med smalspektret antibakteriell effekt som mecillinam kan gi klinisk betydningsfull interaksjon med warfarin.

SVARALTERNATIV	ANDEL SVAR	ANTALL SVAR
Jeg ønsker å revurdere BÅDE dosering av warfarin og tid til ny INR (2A og 2B)	13 %	19
Jeg ønsker BARE å revurdere tid til ny INR (2B)	13 %	32
Jeg ønsker BARE å revurdere dosering av warfarin (2A)	25 %	49
Jeg ønsker IKKE å revurdere dosering av warfarin og tid til ny INR	49 %	101

TABELL 2: 51 prosent av sykehjemslegene ønsker å revurdere sitt svar på spørsmål 2A og/eller 2B mht. dosering av warfarin og tid til ny INR.

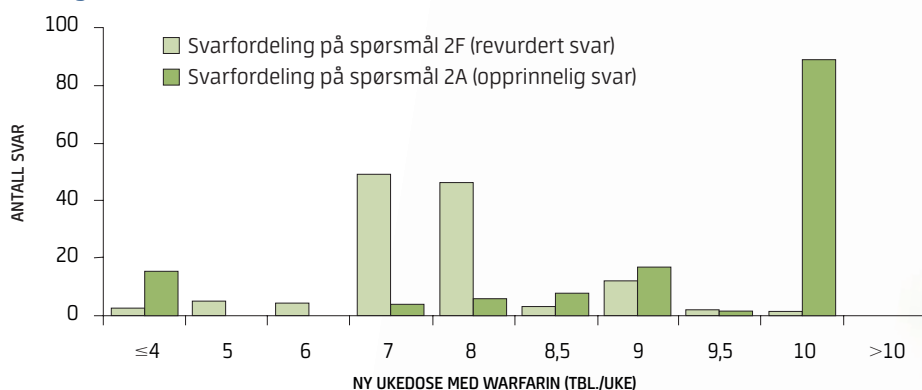
Undergruppen av sykehjemsleger som oppgir at de ønsker å revurdere sitt svar på spørsmål A og/eller B får i tillegg ytterligere ett til to spørsmål:

2E. Angi tid til neste INR-måling?



FIGUR 6: Viser svarfordeling for 91 sykehjemsleger som ønsker å revurdere sitt svar på spørsmålet «Angi tid til neste INR-måling» i spørsmål 2E. Flertallet av sykehjemsleger (74 prosent) ønsker nå å redusere tid til neste INR-måling og oppgir nå i gjennomsnitt 5,0 dager til neste INR-måling. Til sammenligning vises denne gruppe sykehjemsleger sitt svar i spørsmål 2B (det opprinnelige spørsmål mht. tid til neste INR-måling) hvor gjennomsnitt er 10,0 dager til neste INR-måling.

2F. Angi hvordan du vil dosere warfarin videre?



FIGUR 7: Viser svarfordeling for 128 sykehjemsleger som ønsker å revurdere sitt svar på spørsmålet «Angi hvordan du vil dosere warfarin videre» i spørsmål 2F. Flertallet av sykehjemsleger (90 prosent) ønsker nå å redusere ukedose med warfarin og oppgir nå i gjennomsnitt ny ukedose på 7,4 tbl./uke. Til sammenligning vises denne gruppe sykehjemsleger sitt svar i spørsmål 2A (det opprinnelige spørsmål mht. videre dosering av warfarin) hvor gjennomsnitt er ukedose på 9,5 tbl./uke.

REFERANSER

- Warfarin i praksis – tryggere antikoagulasjon. Den norske legeförening. 2010.
- Statens legemiddelverk. Interaksjonssøk. <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Interaksjoner.aspx>
- Interaksjonsdatabase for norske klinikere. www.interaksjoner.no

- Interaksjonanalyse i felleskatalogen. <http://www.felleskatalogen.no/medisin/interaksjon>
- Anbefaling for kontroll av antikoagulasjonsbehandling fra det danske sundhedsvæsen.
- <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/praksisinformaton/almen-praksis/sjaelland/patientforloeb/forloebbsbeskrivelser/k-hjerte-karsystem/ak-behandling-marevan/>

- Antikoagulasjonsrapport fra Noklus praksisprofil. <http://www.noklus.no/Portals/2/Praksisprofil/Antikoagulasjonsrapport.pdf>.

■ SVEIN.IVAR.FYLKESNES@NOKLUS.NO