

Segavarnir á Landspítala háskólasjúkrahúsi

Samanburður á blóðþynningu á árunum 1992 og 2006



Kristín Ása
Einarsdóttir

Ágrip

Inngangur: Segavarnarmeðferð felst í því að sjúklingur fær kúmarínlyf sem eru K-vítamín-hemlar (KVH). Lyfin hindra myndun eðlilegra K-vítamínháðra storkupátta í lifur og eiga með því að hindra myndun blóðsega. Próthrombín - próconvertín próf (PP) er mælt á plasma sjúklings og reiknað er út hlutfall sem kallast international normalized ratio (INR) sem lyfjaskammturinn ræðst af.

Tilgangur: Að bera saman blóðþynningu sjúklinga sem voru í segavarnarmeðferð á Landspítalanum árið 1992 og á Landspítala háskólasjúkrahúsi (LSH) árið 2006. Sjúklingarnir voru með þrenns konar ábendingar fyrir segavörn: gáttatif (AF, atrial fibrillation), bláæðasega með eða án segareks til lungna (VTE, venous thromboembolism) og gervihjartalokur (MHV, mechanical heart valves).

Efniviður og aðferðir: Úrtakið í rannsókninni frá árinu 1992 var 241 sjúklingur, 151 karl og 90 konur, meðalaldur 63,8 ár. Hópur hjartalækna skammtaði segavarnarlyfin samkvæmt INR. Í rannsókninni árið 2006 var úrtakið 941 sjúklingur, 626 karlar og 315 konur, meðalaldur 72,6 ár. Lyf voru skömmtuð eftir INR af sérhæfðu starfsfólki Blóðmeinafræðideildar LSH með hjálp breska tölvuforrítsins DAWN AC sem gerir tillögu um lyfjaskammt. Með síðustu INR mælingu hjá hverjum sjúklingi á ákveðnu tímabili voru sambærilegir ábendingarhópar úr rannsóknunum árið 1992 og árið 2006 bornir saman.

Niðurstöður: Sjúklingar með AF voru innan markgilda INR 2,0 - 3,0 í 43% tilvika árið 1992 og 65% tilvika árið 2006 (49% aukning, $p < 0,0001$) og sjúklingar með VTE í 35% tilvika og 65% tilvika (86% aukning, $p < 0,0001$). Sjúklingar með MHV voru innan markgilda INR 2,5 - 3,5 í 30% tilvika og 51% tilvika (70% aukning, $p < 0,01$). Ef markgildi INR eru víkkuð um +/- 0,2 eru, í sömu röð árið 1992, 61%, 56% og 48% sjúklinga með INR innan marka. Ef markgildi INR eru víkkuð um +/- 0,2 eru, í sömu röð árið 2006, 83%, 78% og 66% sjúklinga með INR innan marka. Tölvuskammtar voru ýmist auknir eða minnkaðir miðað við það sem tölvuforritið kom með tillögur um í

ENGLISH SUMMARY

Einarsdóttir KÁ

Warfarin anticoagulation intensity in specialist-based and in computer-assisted dosing practice

Background: The efficacy and safety of oral anti-coagulation (OA) with vitamin K antagonists depends on maintaining anticoagulation intensity, measured as international normalized ratio (INR), within defined target ranges.

Study aim and methods: We assessed the quality of our current software-assisted warfarin dosing in the year 2006 in 941 unselected consecutive patients on stable OA with atrial fibrillation (AF), venous thromboembolism (VTE) and prosthetic heart valves (PHV) by comparing it to our previous cardiologist based dosing practice in 1992 when a study was done on 241 comparable patients.

Results: Over 14 years, the proportion of INR's that measured within target range increased in all three groups, i.e. in AF patients (target range INR 2.0 - 3.0), from 43% in 1992 to 65% in 2006 (increase of 49%, $p < 0,0001$), in VTE patients (target range INR 2.0 - 3.0) from 35% in 1992 to 65% in 2006 (increase of 86%, $p < 0,0001$) and in patients with PHV (target range INR 2.5 - 3.5) from 30% to 51% (increase of 70%, $p < 0,01$).

Conclusion: The current software-assisted dosing practice improves anticoagulation control.

Key words: INR, anticoagulation, DAWN AC, warfarin.

Correspondence: Kristín Ása Einarsdóttir
kristine@landspitali.is

21% tilvika við markgildin INR 2,0 - 3,0 en í 36% tilvika þegar markgildi INR voru 2,5 - 3,5.

Ályktun: Árangur segavarna mældur sem INR sem er innan markgilda hefur batnað verulega á þessum 14 árum en árangur mætti þó vera betri hjá sjúklingum með MHV. Líklegt er að tölvuforritið eigi þátt í þessum árangri en trúlega hafa fleiri samverkandi þættir áhrif.

Úr B.Sc. verkefni sem var lagt fram til varnar við Háskólann í Reykjavík í apríl 2006

Höfundur er deildarlífeindafræðingur á Blóðmeinafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss við Hringbraut

kristine@landspitali.is

Lykilorð: INR, blóðþynning, DAWN AC, kóvar.

Inngangur

Sjúklingar, sem fá blóðsega eða er hætt við slíku, eru oft settir á segavarnarmedferð sem í daglegu tali nefnist blóðþynning. Við stjórnun blóðþynningar er fyrsta markmið að tryggja segavörn en til þess er nauðsynlegt að ná fram nægri blóðþynningu. Annað markmið er að tryggja að blóðþynning sé ekki of mikil því þá er hætta á alvarlegum blæðingum [1].

Segavarnarlyf

Segavörnin felst í því að sjúklingur fær KVH sem eru kúmarínlyf með ýmis undirform. Kúmarínlyfjum í töflurformi er beitt við langtíma blóðþynningarmedferð. Lyfin hindra gamma-karboxýleringu K-vítamínháðra storkuþátta (storkuþættir II, VII, IX og X) í lifur með því að keppa við K-vítamín um bindingu á þá. Óvirkir storkuþættir myndast og þannig eiga lyfin að hindra myndun blóðsega. Lyfin virka mjög mismunandi á einstaklinga [2] og er það ein meginástæða þess hve mikilvægt er að fylgjast náið með sjúklingum á blóðþynningarmedferð.

Tvö afbrigði kúmarínlyfja eru díkúmaról og warfarín en það síðarnefnda er algengast nú [3]. Díkúmaról var notað til blóðþynningar á Íslandi frá árinu 1956 og allt til ársins 1992 en þá voru svo til allir nýir sjúklingar settir á kóvar sem er íslenska lyfjaheitið á warfaríni. Í undantekningartilvikum fá sumir díkúmaról, t.d. vegna aukaverkana kóvars.

Storkuþróf

PT og PP

Víðast erlendis er próthrombíními (PT) notaður við skömmtun á blóðþynningarlyfjum. PT mælir storkuþætti ytra og sameiginlega storkukerfisins sem eru storkuþáttur I (fibrínógen), II, V, VII og X en II, VII og X eru háðir K-vítamíni.

Owren þróaði PP prófið sem er afbrigði af PT nema hvað áhrif storkuþátta V og fibrínógens voru tekin út úr prófinu en segavarnarlyfin hafa ekki áhrif á þá. Til þess að auka næmi prófsins fyrir skorti á K-vítamínháðum storkuþáttum er plasmað, sem mæla á, þynnt í hlutföllunum 1:10 (1:7 árið 2006) og aðeins K-vítamínháðir storkuþættir mældir. Próf þetta er nánast eingöngu notað til að stjórna blóðþynningu [4]. Í rannsókninni árið 1992 voru PT og PP borin saman og var gott samræmi með þeim [1].

PP hefur verið notað á Landspítala frá árinu 1956, eða frá upphafi, til þess að fylgjast með sjúklingum í segavarnarmedferð. Öll prófefnin voru unnin á rannsóknarstofunni en þau voru útfellt (adsorberað) nautaplasma og thromboplastín sem var unnið úr mannsheila.

Blóð var tekið úr nautgripum og storkuvarið með natríumsítrati (1 hluti sítrat og 9 hlutar blóð). Blóðið var síðan skilið niður og síað í gegnum asbestsíur undir þrýstingi, fyrst í gegnum gisna síu og síðan þéttari. Asbestið virkar eins og $Al(OH)_3$ og tekur storkuþætti II, VII, IX og X úr nautaplasmanu en skilur eftir storkuþátt V og fibrínógen. Áður en hægt var að nota nautaplasma var það staðlað, síðan skipt niður í glös og geymt í frysti tilbúið til mælinga eftir þörfum [5,6].

Thromboplastín var unnið úr mannsheila. Notaður var heili úr nýlátum einstaklingi sem hvorki mátti vera sótt-dauður né hafa fengið blæðingu inn á heilann. Heilahimnur voru fjarlægðar og heilinn síðan þveginn, hakkaður og að lokum leystur upp í saltvatni. Thromboplastínið var geymt í frysti við a.m.k. $-22^{\circ}C$ í hæfilegum skömmtum og geymdist í langan tíma, jafnvel mörg ár [5]. Aðferðin var ódýr og niðurstöður virtust áreiðanlegar en á þessum tíma var engin alþjóðleg stöðlun.

Þessi aðferð við að búa til prófefnin hélt óbreytt á Landspítalanum til ársins 1989 en þá var farið að kaupa prófefni frá erlendum framleiðanda. Prófefnið Simplastin A[®] frá Organon Teknika varð fyrir valinu. Simplastin A[®] er samkonar prófefni og voru í „gamla PP prófinu“ og þess vegna var PP nafnið notað áfram á þessari mælingu. Árið 2003 var byrjað að nota prófefnið STA[®] - SPA 50 frá Diagnostica Stago sem er sambærilegt við Simplastin A[®].

INR

Um áratuga skeið gekk illa að staðla niðurstöður PT og sambærilegra prófa, fyrst og fremst vegna þess hve þau eru háð virkni þess thromboplastíns sem notað var. Niðurstöður einstakra rannsóknarstofa voru því túlkaðar á mismunandi vegu og af þeim sökum var oft verulegur munur á raunverulegri blóðþynningu eftir því hvaða thromboplastín var notað [7].

Á síðustu 15-20 árum hafa uppgefnar niðurstöður verið staðlaðar með því að reikna út hlutfall sem kallað er INR. INR gildi er fundið út frá próthrombínhlutfalli sem er hlutfall PT (eða PP ef það er notað) hjá sjúklingi á blóðþynningu og meðal PT (eða PP) í eðlilegu plasmasafni. Á þetta hlutfall er settur veldisvísir, international sensitivity index (ISI), sem er mælikvarði á virkni viðkomandi thromboplastíns og gefinn er upp frá framleiðendum prófefnisins eða reiknað út frá viðurkendum stöðlum [8]. INR er reiknað út á eftirfarandi hátt: $INR = (PT \text{ sjúklings í sek} / PT \text{ eðlilegs plasmasafns í sek})^{ISI}$.

Þetta hefur auðveldað allan samanburð á mælingum milli rannsóknarstofa og gert kleift að staðla æskileg viðmiðunarmörk blóðþynningar einstakra sjúklingahópa. Hæfileg blóðþynning telst vera það bil þar sem segavörn er til staðar og líkur á alvarlegum blæðingum eru litlar.

Áður var ákvörðun bilsins, þ.e. markgildi INR, byggð á reynslu. Á síðari árum hafa verið gerðar rannsóknir til þess að leita að virkasta og jafnframt hættuminnsta meðferðarbili og eru viðmiðunarmörk fyrir blóðþynningu ákvörðuð í samræmi við það. Flestir eru þeirrar skoðunar að segavörn sé til staðar ef INR gildi er $>1,5$ en nýjustu ráðleggingar eru að halda INR gildum á bilinu 2,0 - 3,0 hjá flestum sjúklingum nema þeim sem hafa MHV, „lupus anticoagulant“ og endurtekna sega en þá er ráðlagt að þynna meira [3].

Saga segavarna á Landspítala

Byrjað var að nota segavörn í meðferðarskyni hér á Íslandi þegar Ólafur Geirsson, yfirlæknir á Vífilsstaðahæli, hóf þessa meðferð fyrir Landspítala árið 1956 [6]. Lífeindafræðingar á Landspítala hafa alla tíð mælt áhrif KVH með

því að mæla PP í plasma sjúklinga. Niðurstaða PP var gefin upp í prósentum sem fundnar voru út frá staðalgrafi eðlilegs plasmasafns. Árið 1992 var byrjað að skammta blóðþynningarlyf út frá INR.

Fyrsti lífeindafræðingurinn, sem vann við PP mælingar á Landspítala, var Steinunn Theodórsdóttir. Guðrún Blöndal tók við árið 1957 og vann við mælingarnar í tvö ár. Þórunn V. Björnsdóttir tók við árið 1959 og vann lengst við PP mælingar eða til dauðadags árið 1984. Þeir lífeindafræðingar, sem sáu um mælingarnar, héldu einnig utan um bókhald sem fylgdi s.s. spjöld, sem mælingar og lyfjaskammtar voru færðir inn á, og bók fyrir lyfjaskammta og næstu mælingu sem lesið var upp úr þegar sjúklingur hringdi til þess að fá upplýsingar um skammt.

Árið 1972 var byrjað að mæla önnur storkupróf á Landspítala. Við fráfall Þórunnar voru allar storkumælingar sameinaðar og mældar á sama stað og tók Kristín Ása Einarsdóttir við umsjón PP mælinganna.

Frá byrjun og til ársins 1999 var skömmtun blóðþynningarlyfja á Landspítalanum á ábyrgð hóps hjartasérfræðinga en árið 1999 var byrjað að nota breska tölvuforritið DAWN AC (www.4s-dawn.com) á Blóðmeinafræðideild LSH v/Hringbraut. Við það færðist skömmtun á segavarnarlyfjum fljótlega yfir á starfsmenn deildarinnar. Nú sjá lífeindafræðingar og hjúkrunarfræðingur um lyfjaskömmtun í samvinnu við lækna deildarinnar.

Tölvuforritið heldur utan um sjúklingana, sjúkdómsgreiningu, upphafsdag meðferðar, áætlaða meðferðarlengd, INR markgildi, heimilisfang og símanúmer. Einnig kemur fram nafn ábyrgs læknis. INR er fært inn fyrir viðkomandi sjúkling, forritið reiknar út og gerir tillögu um lyfjaskammt og hvenær eigi að mæla INR næst. Sérhæft starfsfólk deildarinnar fer yfir tillögur tölvuforritsins og samþykkir skömmtunina eða breytir eftir atvikum.

Tilgangur rannsóknarinnar

Árið 1992 gerði höfundur þessarar greinar, ásamt fleirum, rannsókn þar sem borið var saman PT og PP próf til að kanna sambærileika mælinganna og kanna í leiðinni gæði meðferðar og öryggi, tíðni blóðsega og/eða blæðinga í meðferð. Birtar hafa verið tvær tímaritsgreinar úr niðurstöðum rannsóknarinnar [1,2].

Markmið rannsóknarinnar árið 2006 var að kanna hve vel sjúklingar voru blóðþynntir hjá þremur sjúklingahópum með ábendingarnar AF, VTE og MHV og bera saman við rannsóknina sem var gerð árið 1992.

Í rannsókninni var leitast við að svara eftirfarandi:

- Hve mikil var blóðþynning sjúklinga árið 2006 miðað við árið 1992?
- Hvaða áhrif hefur notkun tölvuforritsins DAWN AC haft á blóðþynninguna?
- Hve oft var lyfjaskammti breytt frá tillögu tölvuforritsins DAWN AC?
- Hvernig reyndist árangur meðferðarinnar vera á LSH miðað við alþjóðlegar ráðleggingar?

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin sem gerð var árið 1992 fékk leyfi Siðanefndar Landspítalans og leyfi frá Tölvunefnd. Rannsóknin árið 2006 fékk leyfi Siðanefndar LSH sem síðan var tilkynnt Persónuvernd.

Skóðað var síðasta INR gildi sjúklinga á sitt hvoru tímabilinu, þ.e. á árunum 1992 og 2006, hjá þremur stærstu ábendingarhópunum.

Ábendingarhóparnir voru:

1. Sjúklingar með AF, markgildi INR 2,0 - 3,0.
2. Sjúklingar með VTE, markgildi INR 2,0 -3,0.
3. Sjúklingar með MHV, markgildi INR 2,5 - 3,5.

Sjúklingar sem valdir voru úr rannsókninni árið 1992 til samanburðar við sjúklinga í rannsókninni árið 2006 voru 241, 151 karl og 90 konur, meðalaldur 63,8 ár (tafla 1). Sjúklingar voru ýmist á kóvar eða díkúmaról meðferð.

Í rannsókninni árið 2006 var fjöldinn 941, 626 karlar og 315 konur, meðalaldur 72,6 ár (tafla 2). INR var mælt hjá 1024 sjúklingum. Alls voru 83 sjúklingar útilokaðir, 41 var ekki á kóvarskömmtun á vegum rannsóknarstofunnar og 42 höfðu að ósk lækna önnur markgildi en rannsóknin skilgreindi.

Þýðið samanstóð því af 941 sjúklingi, 936 voru á kóvari og 5 á díkúmaróli. Skráð var hvaða skammt hver sjúklingur fékk í mg af segavarnarlyfi og einnig var skráður sá skammtur sem tölvuforritið kom með tillögu um að gefinn yrði. Talið var hve oft skammti var breytt til aukningar eða minnkunar (tafla 4).

Hlutfallsbreytingar hafa orðið á ábendingarhópunum á tímabilinu. Árið 1992 var 31% sjúklinga með ábendinguna AF en 71% árið 2006. Sjúklingar með VTE voru 34% árið 1992 en voru 20% árið 2006. Sjúklingar með MHV voru 35% árið 1992 en voru 9% árið 2006 (töflur 1 og 2).

Síðasta INR gildi sjúklinga sem voru á segavarnarmedferð 18. mars til 18. september árið 1992 og með skilgreinda ábendingu fyrir blóðþynningu var borið saman við síðasta INR gildi allra sjúklinga með sömu ábendingu á tímabilinu 21. nóvember 2005 til 17. janúar 2006. Í rannsókninni árið 1992 voru öll sýnin mæld á Blóðmeinafræðideild Landspítala/Hringbraut en í rannsókninni árið 2006 var hluti sýnanna mældur á Blóðmeinafræðideild LSH/Fossvogi. Reiknuð voru út miðgildi INR þessara þriggja ábendingarhópa og árin 1992 og 2006 borin saman. Fundinn var fjöldi sjúklinga sem voru með INR innan tiltekinna marka.

Aðferðalýsingar

PP og INR

Sýnataka: Blóðið var tekið í storkuprófsglas frá Becton, Dickinson & Co, Vacutainer® (1 hluti 3.2% (0.105M) natríumsítrat og 9 hlutar blóð). Blóðið var skilið niður í kæliskilvindu (4°C) við 2000 g í 15 mínútur og PP (INR) mælt strax.

Prófefni: STA® - SPA 50 (Diagnostica Stago, Asnières, Frakklandi) er blanda af kanínuheilathromboplastíni með íblönduðu kalsíum og útfelldu (adsorberuðu) nautaplasmu.

Tafla 1. Fjöldi, meðalaldur og kynjahlutföll sjúklinga í þessum þremur ábendingarþópum fyrir segavörn í rannsókninni árið 1992.

| | Karlar | | Konur | | Allir | | | Kynjahlutföll |
|------------------------|--------|----------------|--------|----------------|------------------|----------------|----------------|---------------|
| | Fjöldi | Meðalaldur, ár | Fjöldi | Meðalaldur, ár | Fjöldi/heild (%) | Meðalaldur, ár | Karlar/konur % | |
| AF¹ | 55 | 66,0 | 20 | 75,9 | 75/241 (31) | 68,6 | 73/27 | |
| VTE² | 39 | 61,3 | 43 | 61,5 | 82/241 (34) | 61,4 | 48/52 | |
| MHV³ | 57 | 60,2 | 27 | 65,2 | 84/241 (35) | 61,8 | 68/32 | |
| Fjöldi alls | 151 | 62,6 | 90 | 65,8 | 241/241 (100) | 63,8 | 63/37 | |

¹Atrial fibrillation (gáttatíf), ²venous thromboembolism (bláæðasegar með eða án segareks til lungna),

³mechanical heart valves (gervihjartalokur).

Tafla 2. Fjöldi, meðalaldur og kynjahlutföll sjúklinga í þessum þremur ábendingarþópum fyrir segavörn í rannsókninni árið 2006.

| | Karlar | | Konur | | Allir | | | Kynjahlutföll |
|------------------------|--------|----------------|--------|----------------|------------------|----------------|----------------|---------------|
| | Fjöldi | Meðalaldur, ár | Fjöldi | Meðalaldur, ár | Fjöldi/heild (%) | Meðalaldur, ár | karlar/konur % | |
| AF¹ | 457 | 73,5 | 213 | 77,0 | 670/941 (71) | 74,6 | 68/32 | |
| VTE² | 100 | 69,2 | 85 | 68,6 | 185/941 (20) | 68,9 | 54/46 | |
| MHV³ | 69 | 64,7 | 17 | 66,6 | 86/941 (9) | 65,1 | 69/20 | |
| Fjöldi alls | 626 | 71,8 | 315 | 74,1 | 941/941 (100) | 72,6 | 67/33 | |

¹Atrial fibrillation (gáttatíf), ²venous thromboembolism (bláæðasegar með eða án segareks til lungna),

³mechanical heart valves (gervihjartalokur).

ISI var 1.01 og var INR reiknað samkvæmt því. Við stöðlun á ISI á LSH er notaður ISI staðallinn: DEKS ISI - kalibrator 99 og eðlilegt plasmasmafni einnig frá DEKS, Koagulationskalibrator 99, „normal.“ (DEKS, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej 75 DK-2730 Herlev, Danmörku).

Skömmtnun: Við skömmtnun blóðþynnningarlyfja var notað tölvuforritið DAWN AC Clinical Software frá 4S Information Systems Ltd., í Milnthorpe, Cumbria, Englandi, útgáfa 6,05.

Tæki

Á LSH/Hringbraut var INR mælt á storkuprófstækinu STA-R[®] frá Diagnostica Stago, Asnières, Frakklandi. Á LSH/Fossvogi var INR mælt á storkuprófstækinu STA-Compact[®] einnig frá Diagnostica Stago. Tækin voru samstillt m.t.t. INR mælinga. Þetta eru alsjálfvirk storkuprófstæki sem eru beintengd við tölvukerfi rannsóknarstofu spítalans. Tækin lesa strikamerkingar þar sem allar upplýsingar eru um sýnin. PP prófefnin eru sett út í sýnin skv. forskrift fyrir viðkomandi mælingu. Í mælikúvettu er kúla sem hreyfist fyrir áhrif rafseguls og þegar kúlan hættir að hreyfast hefur myndast fibrín, tækið nemur það og skráir sem storkutíma. Storkutíminn er mældur í sekúndum og umreiknaður í INR.

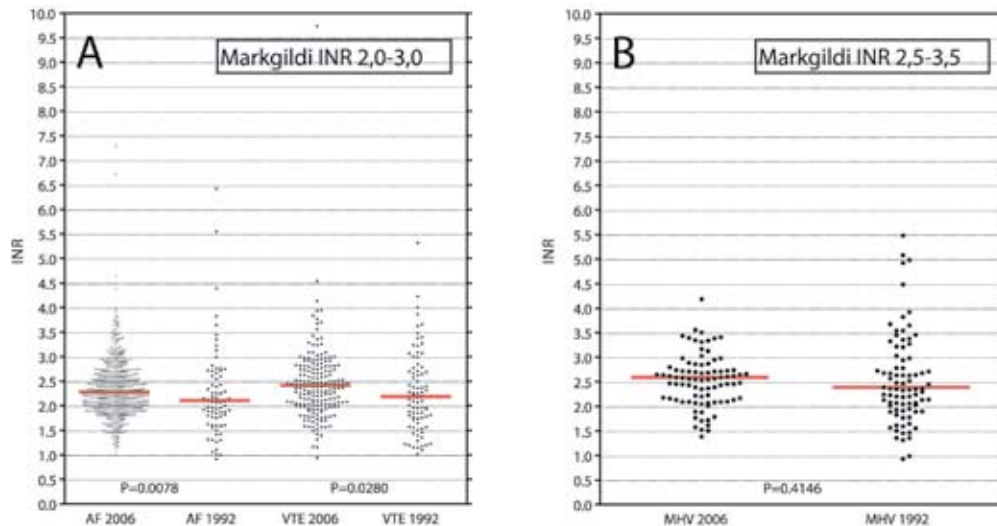
Tölfræðileg úrvinnsla

Tölfræðileg úrvinnsla gagna var gerð í Excel og GraphPad Prism 4.0. Meðalaldur, kynjahlutfall og miðgildi INR var fundið fyrir hvern ábendingarþóp í báðum rannsóknunum, árið 1992 og árið 2006. Dreifing INR var skoðuð í þessum þremur ábendingarþópum í báðum rannsóknunum og hóparnir bornir saman með Mann-Whitney prófi sem er non-parametrískt próf og ber saman miðgildi, þ.e. dreifingu niðurstaða án þess að gera ráð fyrir því að hún sé normaldreifð.

Niðurstöður

Miðgildi INR sjúklinga með AF var 2,09 í rannsókninni árið 1992 en var 2,27 í rannsókninni árið 2006 ($p < 0,01$), miðgildi INR sjúklinga með VTE árið 1992 var 2,17 en var 2,40 árið 2006 ($p < 0,05$) og miðgildi INR sjúklinga með MHV var 2,37 árið 1992 en var 2,58 árið 2006 ($p = 0,41$), sjá mynd 1.

Í rannsókninni árið 1992 voru 43% INR sjúklinga með AF innan markgildis 2,0 - 3,0 en 65% í rannsókninni árið 2006 (49% aukning, $p < 0,0001$), 35% og 65% mælinga VTE sjúklinga (86% aukning, $p < 0,0001$), 30% og 51% mælinga MHV sjúklinga (70% aukning, $p < 0,01$). Ef markgildi INR eru víkkuð um +/- 0,2 eru árið 1992, í sömu röð, 61%, 56%



AF = atrial fibrillation (gáttatif), VTE = venous thromboembolism (bláæðasegar með eða án segareks til lungna), MHV = mechanical heart valves (gervihjartalokur), INR= International normalized ratio.

Mynd 1. Samanburður á miðgildum og dreifingu INR milli sambærilegra bópa, annars vegar þegar segavarnarlyf voru skömmtuð með aðstoð tölvuforrítsins DAWN AC í rannsókninni árið 2006 og hins vegar við bandskömmun á segavarnarlyfjum í rannsókninni árið 1992. Mynd 1 A. Sjúklingar með markgildi INR 2,0 - 3,0. Mynd 1 B. Sjúklingar með markgildi INR 2,5 - 3,5.

og 48% sjúklinga með INR innan þeirra marka. Ef markgildi INR eru víkkuð um $\pm 0,5$ eru árið 1992, í sömu röð, 79%, 76% og 68% sjúklinga með INR innan marka. Ef meðferðarmarkmið INR eru víkkuð um $\pm 0,2$ eru árið 2006, í sömu röð, 83%, 78% og 66% sjúklinga með INR innan þeirra marka. Ef markgildi INR eru víkkuð um $\pm 0,5$ eru árið 2006, í sömu röð, 93%, 91% og 86% sjúklinga

með INR innan marka (tafla 3).

Lyfjaskammti, sem tölvuforritið DAWN AC lagði til, var breytt 194 (21%) sinnum af starfsfólki segavarna. Skammtar voru minnkaðir í 103 (11%) skipti og auknir í 91 (10%) skipti. Í 49 tilfellum (5%) kom tölvuforritið ekki með neina tillögu að skammti t.d. vegna þess að sjúklingar höfðu ekki komið í mælingu í mjög langan tíma. Aukning og minnkun

Tafla 3. Fjöldi sjúklinga í þessum þremur ábendingarbópum fyrir segavörn í rannsóknunum árin 1992 og 2006 sem eru með INR innan tilgreindra marka.

| INR ¹ | | Árið 1992 Fjöldi/heild | Árið 2006 Fjöldi/heild | P gildi ² |
|------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|
| 2,0 - 3,0 | AF ³ | 30/75 43% | 433/670 65% | <0.0001 |
| | VTE ⁴ | 29/82 35% | 121/185 65% | <0.0001 |
| 1,8 - 3,2 | AF ³ | 46/75 61% | 559/670 83% | |
| | VTE ⁴ | 46/82 56% | 144/185 78% | <0.0001 |
| 1,5 - 3,5 | AF ³ | 59/75 79% | 624/670 93% | 0.0002 |
| | VTE ⁴ | 62/82 76% | 169/185 91% | 0.0009 |
| 2,5 - 3,5 | MHV ⁵ | 25/84 30% | 44/86 51% | 0.0051 |
| 2,3 - 3,7 | MHV ⁵ | 40/84 48% | 57/86 66% | 0.0198 |
| 2,0 - 4,0 | MHV ⁵ | 57/84 68% | 74/86 86% | 0.0060 |

¹International normalized ratio, ²P gildi er reiknað út samkvæmt Mann Withney, ³atrial fibrillation (gáttatif),

⁴venous thromboembolism (bláæðasegar með eða án segareks til lungna), ⁵mechanical heart valves (gervihjartalokur).

Tafla 4. Tíðni handvirktrar aukningar eða minnkunar á þeim kóvarskömmtum sem tölvuforritið DAWN AC lagði til í rannsókninni árið 2006.

| | Karlar | | Konur | | Allir | |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Lækkun (%) Fjöldi/heild | Hækkun (%) Fjöldi/heild | Lækkun (%) Fjöldi/heild | Hækkun (%) Fjöldi/heild | Lækkun (%) Fjöldi/heild | Hækkun (%) Fjöldi/heild |
| AF¹ | 46/457 (10) | 40/457 (9) | 16/213 (8) | 25/213 (12) | 62/670 (9) | 65/670 (10) |
| VTE² | 10/100 (10) | 7/100 (7) | 9/85 (11) | 12/85 (14) | 19/185 (10) | 19/185 (10) |
| MHV³ | 19/69 (28) | 6/69 (9) | 3/17 (18) | 1/17 (6) | 22/86 (26) | 7/86 (8) |
| Allir | 75/626 (12) | 53/626 (8) | 28/315 (9) | 38/315 (12) | 103/941 (11) | 91/941 (10) |

¹Atrial fibrillation (gáttatif), ²venous thromboembolism (bláæðasegar með eða án segareks til lungna),

³mechanical heart valves (gervihjartalokur).

skammts var svo til sú sama (um 10%) hjá sjúklingum með AF og VTE. Skammtar hjá sjúklingum með MHV voru hins vegar minnkaðir í 26% tilvika en auknir í um 8% tilvika (tafla 4).

Umræða

INR er mælt til þess að fylgjast með sjúklingum í segavarnarmedferð. Tengsl blæðingarhættu við blóðþynningu komu skýrt fram í rannsókninni árið 1992 [1]. Blæðingarhætta virðist fyrst og fremst vera aukin ef INR gildi er > 4,5 og margfaldast við INR > 6 [2]. Æskileg neðri mörk blóðþynningar eru óljós [9,10] en flestir eru þó þeirrar skoðunar að segavörn sé til staðar ef INR gildi er >1,5 [3]. Mikilvægt er að vel sé að blóðþynningu staðið þar sem meðferðin getur verið hættuleg. Hvorki má þynna sjúklinga of mikið né of lítið. Þess vegna voru þessar tvær rannsóknir gerðar árið 1992 og árið 2006. En árið 1999 var byrjað að nota tölvuforritið DAWN AC til hjálpar við lyfjaskömmunina og var því spennandi að sjá hvort það væri til bóta.

Meðferðarmarkmið rannsóknarhópa okkar voru þau sömu árin 1992 og 2006, INR 2,0 - 3,0 fyrir AF og VTE ábendingarhópana og INR 2,5 - 3,5 fyrir MHV hópinn. Stjórnunaraðferðin breyttist á tímabilinu, hjartalæknar skömmtuðu lyfin árið 1992 en sérhæft starfólk segavarna með hjálp tölvuforríttisins DAWN AC árið 2006.

Meðferðarmarkmiðum var marktækt betur náð í rannsókninni árið 2006, einkum lægri markmiðunum. Sem dæmi um það voru 43% sjúklinga með AF með INR innan markgilda í rannsókninni árið 1992 en 65% í rannsókninni árið 2006 sem er 50% aukning. Ef markgildabil INR er víkkað um +/- 0,2 (INR 1,8 - 3,2) eru 83% sjúklinga með INR innan þeirra marka í rannsókninni árið 2006 en voru 61% í rannsókninni árið 1992. Með sambærilegum hætti náðist einnig betri segavörn hjá sjúklingum með VTE.

Segavörn sjúklinga með MHV er betri í rannsókninni árið 2006 en þó eru þeir ennþá minna þynntir heldur en

alþjóðlegar ráðleggingar gera ráð fyrir. Markgildi INR 2,5 - 3,5 nást árið 2006 hjá 51% sjúklinga miðað við 30% í rannsókninni árið 1992.

Árið 2002 voru segavarnir LSH/Fossvogi sameinaðar segavörnum LSH/Hringbraut og er u.þ.b. 30% þýðisins þaðan, það skýrir að hluta til þessa miklu fjölgun á þýðinu, árið 2006 (n = 941) en árið 1992 (n = 241).

Meðalaldur sjúklinga hækkaði í öllum ábendingarhópunum á þessu tímabili og sjúklingum með AF fjölgaði mest. Árið 1992 var ábendingin AF 31% alls þýðis en 71% alls þýðis árið 2006. Fjölgunin í þessum hópi skýrist að einhverju leyti af því að meðalaldur í AF hópnum er hæstur af hópnum, karlar hafa elst um 7,5 ár en konur aðeins um 1,1 ár (töflur 1 og 2). Karlar fá AF upp úr sextugu en konur upp úr sjötugu, karlar eru því lengur á blóðþynningu en konur. Ævilíkur á að fá AF eru svipaðar hjá kynjunum [11] en AF er fyrst og fremst sjúkdómur eldra fólks [12].

Hærrí meðalaldur sjúklinga með VTE í rannsókninni árið 2006 (tafla 2) skýrist líklega af því að áður voru fyrst og fremst yngri einstaklingar settir á segavarnarmedferð. Fyrr á árum voru læknaðar tregari til að setja eldra fólk á meðferð af ótta við auknar blæðingar. Sá ótti er nú oftast talinn ástæðulaus ef ekki er látinn líða of langur tími á milli mælinga og farið er varlega í að auka lyfjaskammta hjá fólki eldra en 60 ára [3]. Hugsanlegt er að hækkaður meðalaldur árið 2006 sé vísbending um bættu meðhöndlun eldra fólks.

Sjúklingum með MHV fjölgaði aðeins um tvo (töflur 1 og 2). Skýringin er sú að þær gervihjartalokur sem nú eru notaðar krefjast minni segavarna, margir fá lífrænar lokur og segavarnir aðeins í stuttan tíma. Meðalaldur sjúklinga með MHV hækkaði minnst, um 3,3 ár, á tímabilinu (tafla 1 og 2).

Þeir lyfjaskammtar sem tölvuforritið DAWN AC lagði til voru minnkaðir í 11% tilvika hjá öllu þýðinu en það kom á óvart að skammtarnir hafa verið auknir í 10% tilvika

(tafla 4). Lakari meðferðarheldni MHV hópsins heldur en AF og VTE hópanna skýrist e.t.v. af því að starfsfólk segavarna minnkar DAWN AC skammtinn hjá MHV hópunum í 26% tilfella (en í 9-10% tilvika í hinum markgildahópnum) en eykur hann aðeins í 8% tilvika. Skýringin er oftast sú að eftir því sem þynningin á að vera meiri er erfiðara að halda gildum innan marka því INR hækkar í veldishlutfalli (exponentiált) við lækkandi storkuþáttamagn. Þá eru allmargir sjúklingar sem hafa óþægindi af marblettum og tíðum blóðtökum og neita að koma oft í INR mælingar. Þeir kjósa því sjálfir, gegn læknisráði, að vera minna blóðþynntir heldur en skráð er í DAWN AC.

Aðrar ástæður inngrips starfsfólks segavarna er t.d. að DAWN AC gefur ekki upp skammt í 5% tilvika t.d. ef skyndileg breyting verður á INR gildi. Á þessu geta verið eðlilegar skýringar t.d. að sjúklingar hafa ekki mætt lengi í mælingu eða ýmsar breytingar hafa orðið á högum fólks s.s. breytingar á öðrum lyfjum, ferðalög, breytt mataræði og innlagnir á stofnanir.

Það verður sífellt algengara að tölvur séu notaðar við skömmtun KVH í heiminum og eru nokkur tölvuforrit á markaðnum. Breska tölvuforritið DAWN AC, sem notað var í rannsókninni árið 2006, hefur verið á markaði síðan árið 1984.

Rannsókn, sem gerð var í fimm Evrópulöndum á 285 sjúklingum (148 handskömmtuðum og 137 tölvuskömmtuðum), sýndi að sjúklingar voru innan markgilda í 63% meðferðartímans miðað við allan hópinn þegar notast var við tölvukerfið DAWN AC á móti 53% þegar handskammtað var. Þeir sem áttu að vera með INR 2,0 - 3,0 voru innan markgildis í 75% tímans með tölvuskömmtun og 58% tímans með handskömmtun. Þeir sem áttu að vera með INR 2,5 - 3,5 voru innan markgildis í 54% tímans við tölvuskömmtun en 50% tímans við handskömmtun. Í þessari rannsókn var tölvuskammtinum breytt í 38% tilvika (samanber 21% tilvika hjá okkur) (tafla 4). Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu sambærilegar niðurstöður við okkar þrátt fyrir mikinn mun á uppbyggingu rannsókna [13].

Svo virðist sem segavörnum sé best borgið þegar sérþjálfað fólk stjórnar þeim með hjálp tölvuforrits [14]. Árangur segavarna mældur sem INR, sem er innan ákveðinna markgilda, hefur batnað verulega á þessum 14 árum en árangur mætti þó vera betri hjá sjúklingum með MHV. Líklegt er að tölvuforritið eigi þátt í þessum árangri en trúlega hafa fleiri samverkandi þættir áhrif eins og þeir að árið 2006 var gerð ákveðnari krafa um að miða þynningu við stífari markgildi heldur en gert var árið 1992.

Þakkir

Ég vil þakka leiðbeinendum mínum Páli Torfa Önundarsyni yfirlækni og Brynju R. Guðmundsdóttur þróunarstjóra fyrir góða leiðsögn. Samstarfsfólk mitt á rannsóknarstofunni fær einnig bestu þakkir fyrir aðstoð og hvatningu.

Heimildir

1. Haraldsson HM, Önundarson PT, Guðmundsdóttir BR, Einarsdóttir KÁ, Kristinsson Á, Pálsson K, Pétursson MK. Framskyggn rannsókn á blóðþynningarmeðferð á Landspítalanum. Læknablaðið 1998;84:32-40.
2. Haraldsson HM, Önundarson PT, Einarsdóttir KÁ, Guðmundsdóttir BR, Pétursson MK, Pálsson K, Kristinsson Á. Performance of prothrombin-proconvertin time as a monitoring test of oral anticoagulation therapy. Am J Clin Pathol 1997;107:672-680.
3. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126/suppl:204S-233S.
4. Owren PA, Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. Scand J Clin Lab Invest 1951;3:201-208.
5. Biggs R. The Preparation of General Reagents and Coagulation Factors. 1. ed. Oxford. Blacwell Scietific Publications; 1972.
6. Geirsson Ó. Blóðstorknun og segavarnir. Læknablaðið 1956:145-154.
7. Loeliger EA. ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. Acta Haematol 1984;72:405-407.
8. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. Thromb Haemost 1983;49:238-244.
9. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. N Engl J Med 1995;333:54-55.
10. Singer DE, Hylek EM. Optimal oral anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. N Engl J Med 1995;333:1504.
11. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasani RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042-1046.
12. Arnar DO, Valdimarsson H, Einarsdóttir R, Helgason S, Egilsson T, Haraldsdóttir V. Klínískar leiðbeiningar um blóðþynningu og blóðflöguhemjandi meðferð við gáttatif (atrial fibrillation). www.landlaeknir.is/Uploads/FileGallery/Kliniskar%20leidbeiningar/k1_gattaflokt_quick.pdf/mars 2006.
13. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, Jespersen J. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet 1998;352:1505-1509.
14. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001;119/suppl:22S-38S.