

■ LÄÄKEINFO

TOIMITTANEET: RISTO HUUPPONEN, JUHANA E. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, ANNIKKA KALLIOKOSKI, SAKARI KARHUVAARA, ESA LEINONEN, JAANA PUHAKKA

LOTTA JOUTSI-KORHONEN
LT, erikoislääkäri
Kliininen kemia ja hematologia
HUSLAB

RIITTA LASSILA
LKT, dosentti, osastonylilääkäri
HUS, Sisätaudit ja HUSLAB

EVA-RIITTA SAVOLAINEN
LKT, dosentti, osastonylilääkäri
OYS, Laboratorio

Varfariinihoidon INR-seuranta vieritestauksena – uusi kansallinen suositus

- Vieritestaukseen perustuvan INR-seurannan aloittaminen on harkittava potilaskohtaisesti kliinisin perustein. Uuden potilaan 3 ensimmäistä näytettä on hyvä määrittää rinnan INR-vierilaitteella ja laskimonäytteestä laboratoriossa.
- Jokaisen INR-vierilaitteen käyttäjän tulee saada koulutusta ennen mittausten aloittamista, olipa hän sitten terveydenhuollon ammattilainen, omainen tai potilas. Uuden käyttäjän 3–10 ensimmäisen INR-määrittämisen rinnalla on tehtävä laskimoverestä INR-tutkimus laboratoriossa, jotta varmistetaan oikea näytteenotto- ja mittaustekniikan sekä tuloksen luotettavuus.
- Laadunvarmistuskäytännöt on hyvä sopia yhteistyössä oman tukilaboratorion kanssa. Uusi laite, käytössä oleva laite sekä vaihtuva liuskaerä tulee testata säännöllisin rinnakkaismittauksin.

Suomessa oraalista antikoagulaatiohoitoa käyttää noin 2 % väestöstä ja määrä kasvaa kymmenesosalla vuosittain. Lääkkeen pieni terapeuttinen leveys, annostarpeen huomattava vaihtelu ja erityinen potilasohjauksen tarve ovat varfariinin käytön ja hyvän hoitotuloksen saavuttamisen erityisiä haasteita. Huonosti toteutuvaan hoitoon liittyy vakavien komplikaatioiden riski. Varfariinihoito edellyttääkin, että potilaan hyytymisaikaa kuvaavaa INR-arvoa seurataan säännöllisesti ja verenvuodolle altistavat tekijät (kuten anemia ja trombosytopenia) minimoidaan.

Varfariinihoidon INR-seurannassa käytetään yhä laajemmin vieritestauslaitteita. Vieritestauksella (Point of Care Testing, POCT) tarkoitetaan potilaan vierellä tai läheisyydessä suoritettavaa testausta, jonka perusteella hoitoa arvioidaan. INR-vieritesti tehdään yleensä sormenpään ihopistonäytteenä otetusta verinäytteestä. INR-vieritesti valitaan, kun tulos halutaan joustavasti (omaseuranta, kotisairaanhoido, vanhainkodit), nopeasti (päivystyspoliklinikat, leikkaussalit) tai pienestä verimäärästä ilman laskimonäytteen ottamista (lapsipotilaat).

Suomessa INR-vieritestaus on saanut jalansijaa erityisesti kotisairaanhoidon iäkkäiden ja liikuntarajoitteisten potilaiden antikoagulaatiohoidon seurannassa. Säännöllinen vierituskim- tai omaseuranta sopii esimerkiksi pien-

ten lasten, kotisairaanhoidon potilaiden, liikuntarajoitteisten ja paljon ulkomailla matkustavien hoitoon. Menetelmän soveltavuuden arviointi ja seurannan ylläpito kuuluvat lääkärin vastuulle. Joissakin paikoissa potilaan ja lääkärin välissä toimii erikseen koulutettuja ns. Marivan-hoitajia, joilla on oikeus ennalta sovituin säännöin määritellä potilaan lääkannoksia. Tästä toiminnasta on saatu hyviä kokemuksia parantuvan potilasohjauksen myötä, mutta se edellyttää koulutettua, motivoitunutta ja pysyvää henkilöstöä. Tulevaisuudessa yhä useampi pysyvässä antikoagulaatiohoidossa oleva potilas saattaa haluta tehdä INR-mittaukset (omatestaus, omaseuranta) ja tarvittavat lääkannoksen muutokset itse (omahoito), samaan tapaan kuin diabetespotilaat.

Muissa maissa potilaan itse suorittama omaseuranta (self-testing, self-monitoring) on hyvinkin yleistä. Laajoissa meta-analyyseissä on osoitettu, että INR-omaseuranta ja lääkkeen annostelu (self-management, omahoito), on vähintäänkin yhtä tehokas ja turvallinen hoidon toteutustapa kuin keskitetysti ohjattu hoito (1,2,3,4). Kun potilasvalinta osuu oikein, sillä päästään parempaan hoitotasapainoon ja voidaan jopa vähentää komplikaatioita ja kuolleisuutta (4). Hoitotasapainoa parantaneekin, että vieritestejä tehdään usein tiheämmin kuin perinteisiä määrittäksiä.

Kirjallisuutta

- 1 Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ [The British Society of Haematology Taskforce for Haemostasis and Thrombosis]. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *Br J Haematol* 2005;131:156–65.
- 2 Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol* 2005;128:242–7.
- 3 Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
- 4 Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino J, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404–11.
- 5 Linko S, Savolainen E-R, Åkerman K, Nissinen A ja työryhmä. Vieritestaus terveydenhuollossa. *Moodi* 2009;6:269–351 (www.labquality.fi).

Suomessa on hiljattain julkaistu kansallinen suositus vieritestauksesta (5). Siinä painotetaan erityisesti vieritestaustoiminnan laatua ja kuvataan toimenpiteitä, joilla riittävä laatu saavutetaan. Suositus ohjaa sekä laboratorioiden ammattilaisia että muualla työskenteleviä yhdenmukaisten ja oikeiden käsitteiden ja toimintojen käyttöön.

Menetelmät, laitteen valinta ja virhelähteet

Suomessa on käytössä muutamien laitevalmistajan mittareita trombolastiiniajan (TT, INR) vieritestausta varten. Laite on syytä valita ja hankkia yhteistyössä laboratorion asiantuntijoiden kanssa, jolloin samalla voidaan sopia laitteen testauksesta, koulutuksesta, perehdytyksestä, työohjeiden laadinnasta ja laadunvarmistuksesta. Uusimmat INR-vierilaitemallit ovat helppokäyttöisiä ja oikein käytettyinä luotettavia. Mittausliuskosten eräerot ovat pieniä ja trombolastiinireagenssiherkkyydet hyvin tasaisia.

Näytteenotto on INR-vieritestauksen onnistumisen kannalta erityisen kriittinen vaihe. INR-vieritutkimuksessa ihopistonäyte otetaan puhdistamatta ihoaluetta ja mittaus tehdään ensimmäisestä pisarasta mahdollisimman nopeasti. Näytteenotossa pyritään estämään mm. hyyttymisjärjestelmän enneaikainen aktivoituminen ja kudosten joutuminen näytteeseen. Hyvä näytteenottotekniikka sekä asianmukaiset välineet ja toimintatavat turvaavat näytteen laadukkuuden.

Suomen laboratorioissa INR-määritys (P-INR, trombolastiiniaika, P-TT) tehdään sitraatilla antikoaguloidusta laskimoverestä erotetusta plasmanäytteestä Owrenin menetelmällä, jossa hyyttymisaika on riippuvainen lähinnä näytteen hyyttymistekijöiden II, VII ja X aktiivisuuksista. Kansainvälisesti laajimmin käytössä on Quickin menetelmä, jonka tulokseen vaikuttavat näiden lisäksi myös hyyttymistekijän V ja fibrinogeenin tasot. Quickin menetelmässä näytteen osuus reaktiossa on suurempi, jolloin näytteen muidenkin ominaisuuksien merkitys korostuu, samoin kuin vierilaitteiden INR-määrityksissä. INR-vieritesti tehdään antikoaguloimattomasta kokoverinäytteestä, ts. yleensä näytemuotona on sormenpäältä otettava kapillaarinäyte. Vieritestauksessa virheellisiä tuloksia voi aiheuttaa

mm. muu lääkitys, kuten antikoagulaation siirtymävaiheen hepariini (tähän vaikuttaa käytettävän laitteen hepariiniherkkyys). Eri hyyttymistekijätasot voivat vaikuttaa tulokseen eri menetelmäperiaatteita käytettäessä. Toisaalta vieritestilaitteissa potilaan tukostai-pumukselle altistavat fosfolipidivasta-aineet saattavat aiheuttaa virheellisiä INR-tuloksia. Kokoverestä tehtävät pikamääritykset ovat alttiita myös hematokriittivaihtelulle. INR-vieritestausta käytetään ensisijaisesti stabiilissa hoitovaiheessa olevien antikoagulaatiopotilaiden seurantaan, sillä em. tekijät voivat vaikuttaa vieritestauksen tulostasoon, toisin kuin laskimonäytteestä laboratoriossa tehtävään INR-määritykseen. Vierimääritysten sopivuus potilaan tilanteeseen on arvioitava yksilöllisesti ja kliinisin perustein.

INR-vieritestauksen soveltuvuus potilaalle

Jokaisen potilaan antikoagulaatiohoidon aihe, hoidon suunniteltu kesto ja INR-tavoitetaso tulee olla tiedossa ja selkeästi dokumentoitu. Pääperiaate on, että vasta tasaisessa hoitotasapainossa olevat potilaat siirtyvät vierimäärityksiin, sillä akuutti tromboosi, verenvuoto, vaikea anemia ja tulehdustaudit sekä muu antikoagulaatio (esim. pienimolekyylinen hepariini) voivat vaikuttaa vieritestauksen tulostasoon, toisin kuin laskimonäytteestä laboratoriossa tehtävään INR-määritykseen. Esimerkiksi suuren leikkauksen jälkeen potilaan infammatorinen status voi jatkua viikkoja, eikä tässä tilanteessa ole asianmukaista aloittaa vieritestausta, ennen kuin kliininen tila on vakiintunut ja varfariinihoitoon vaikuttavat muut lääkitykset (esim. antibiootit) on lopetettu. Lääkärin on arvioitava kunkin potilaan tilanne yksilöllisesti kliinisin perustein.

Vierimittausseurantaan tulevan uuden potilaan 3 ensimmäistä näytettä tulee määrittää rinnan INR-vierimittarilla ja laskimonäytteestä laboratoriomenetelmällä. Pitkäaikaisessa antikoagulaatiohoidossa potilaan INR-vieritestauksen tulos on analysoitava rinnakkaisella laskimonäytteen INR-mittauksella vähintään kaksi kertaa vuodessa, jotta voidaan varmistua oikeasta tulostasosta. Potilaan tulee myös käydä asiaan perehtyneen klinikon luona säännöllisesti ainakin kerran vuodessa, tarvittaessa useamminkin.

INR-vieritestauksen laadunvarmistus on hyvä sopia laboratorion kanssa.

TAULUKKO 1.

INR-vieritestauksen perehdytyskoulutuksen sisältö.

Varfariinihoidon periaatteet ja seuranta
 INR-määrityksen perusteet
 Laitteen esittely
 Laitteen käyttöohje ja työohje
 Tarvikkeiden käsittely ja hankinta
 Näytteenotto ja -käsittely
 Näytteiden analysointi
 Virhelähteet
 Tulos ja tulosten vastaanminen
 Tulostasovertailut (laadunvalvonta)
 Käytännön harjoitus: 3 onnistunutta näytettä otettuna rinnakkain laskimonäytteen kanssa

Käyttäjien koulutus ja omaseuranta

Laitteen käyttäjän (terveydenhuollon ammattilainen, omainen tai potilas itse) on huolellisesti perehdyttävä INR-mittauksen teoriaan ja käytäntöön. Vastuu käyttäjien koulutuksesta ja perehdytyksestä on hoidosta vastaavalla organisaatiolla. Myös sijaiset ja keikkatyöntekijät tarvitsevat koulutuksen. Käyttäjän on ymmärrettävä antikoagulaatiohoidon vaikutus, hoidon aiheet ja toteutus. Käyttäjällä on oltava tietoa hoitoon vaikuttavista sairauksista, ravinnosta (K-vitamiinin saanti) ja lääkkeistä - luontaistuotteet mukaan lukien (interaktiot) - sekä INR-seurannan tarkoituksesta, tiheydestä ja ongelmista. Koulutuksessa selvitetään vierilaitteen ominaisuudet sekä harjoitellaan näytteenotto ja määrityksen tekeminen. Tässä yhteydessä selvitetään tulosten kirjaaminen ja niihin reagointi sekä mahdolliset virhelähteet.

Näytteenotto on erityisen kriittinen osa INR-vieritestausta. Paras käytännön kouluttaja on INR-vieritestaukseen perehtynyt laboratorio- tai sairaanhoitaja, joka pystyy antamaan myös yleistä potilasohjausta. Potilaalla tulee lisäksi olla tukilääkäri, joka hoitaa potilaan antikoagulaatiota vaativaa sairautta ja määrittelee lääkityksen aloituksen, keston ja toimintatavat päivystystason hoitoa vaativien ongelmien yhteydessä. Perinteisesti perusterveydenhuollon lääkärit ovat vastanneet tulosten tulkinnasta ja päättäneet hoitoannostuksesta, mutta tehtäviä on yhä enemmän siirretty antikoagulaatiohoi-

toon perehtyneelle sairaanhoitajalle. Omahoidossa potilas tekee testin ja säätää hoitoannoksensa itse. On tärkeää, että työssä käytetään yhteisiä, kansallisesti sovittuja periaatteita.

INR-vieritestausta ensimmäisen kerran tehtäessä (uusi tekijä) mittaus on syytä suorittaa 3-10 kertaa. Kun uusi tekijä saa vierimittauksella saman INR-tuloksen kuin laskimonäytteen laboratoriomittauksella, voidaan olla varmoja näytteenoton ja mittauksen teknisen suorittamisen onnistumisesta. Uudelle tekijälle olisi hyvä antaa perehdytyskortti (tehtävään oikeuttava ”ajokortti”), johon kirjataan annettu teorian ja käytännön koulutus (taulukko 1).

Omaseuranta- tai omahoitopotilasta ei saa jättää mittaustensa kanssa yksin, vaan hänellä tulee olla tukea mittarin valinnassa, sen toimintakunnon ylläpidossa ja ongelmatilanteissa, INR-tuloksen tulkinnassa ja lääkkeen annostelussa, ja hänet tulee perehdyttää näytteenottoon ja mittauksen tekemiseen. On selvítettävä perusteellisesti, että potilas ymmärtää antikoagulaatiolääkityksen merkityksen ja sen vaaratilanteet, omaksuu INR-mittauksen suorittamisen, oppii kirjaamaan säännöllisesti mittaustulokset ja hallitsee lääkeannostelut. Potilaalle tulee antaa kirjalliset ohjeet. Esimerkiksi Tanskassa potilaat käyvät useamman viikon mittaisen koulutusjakson, ennen kuin omaseurantalupa myönnetään.

Monissa maissa, joissa omaseuranta on yleistä, on olemassa terveydenhuollon ohjelmistoja, joihin potilas voi kirjata mittaustuloksiaan ja lääkeannostelujaan ja saada tukea omahoitoonsa. Eräissä Euroopan maissa potilaille korvataan vierilaite (esim. Saksa ja Tanska) ja/tai testiliuskat (ennalta sovittu vuotuinen määrä, esim. Saksa, Tanska, Hollanti ja Britannia). Suomessa yhteiskunta ei toistaiseksi maksa korvauksia aikuispotilaan INR-omaseurannasta.

Laadunvarmistus on osa onnistunutta vieritestausta

Vieritestin laadun tulee olla yhtä hyvä kuin varsinaisen laboratoriotutkimuksen. INR-vieritestauksen laadunvarmistuskäytännöt on hyvä sopia yhteistyössä oman tukilaboratorion kanssa. INR-vieritestauksen laadunvarmistuksessa on olennaisinta laskimoverinäytteestä laboratoriossa säännöllisesti tehtävä rinnakkaismittaus (taulukot 2 ja 3). Mittaukset tulee tehdä samanaikaisesti tai vähintään samana päivänä

(eri seurantakerroilla otetut tulokset eivät ole vertailukelpoisia). Vieritestin tulos ja laboratoriossa saatu tulos eivät saa erota enempää kuin 0,5 INR-yksikköä. Uusi testiliuskaerä olisi hyvä testata esimerkiksi yhteistyössä tukilaborato-

rion kanssa. Liuskaeriä voidaan kontrolloida liuoskontrollien avulla. Tätä suositellaan käytettäväksi, kun uusi liuskaerä otetaan käyttöön, epäillään virhettä liuskojen säilytysolosuhteissa tai saatu INR-tulos on yllättävän poikkeava. Laitevalmistaja on asettanut tavoitearvot hyväksyttävillä tuloksilla. Vieritestilaitte tekee käynnistettäessä usein automaattisesti sähköisen toiminnan tarkastuksen.

Ulkoista laadunarviointia eli riippumattoman ulkoisen tahon tekemää testin analyttisen laadun arviointia, tarjoaa Suomessa Labquality Oy (www.labquality.fi). Labquality järjestää kaksi kertaa vuodessa ns. pika-INR-kierroksen, joissa näytemateriaalina on joko lyofilisoitua varfariiniplasmaa (sopii esim. CoaguChekXS- ja iSTAT-laitteille) tai näyteliuskaja (tarkoitettu Hemosense INRatio -laitteelle). Terveysthuollon yksiköiden pikamittarit tulee testata näillä kierroksilla säännöllisesti. Kierrokset antavat käsityksen vierimenetelmien reagenssien toimivuudesta, laitteiden käyttövarmuudesta ja käyttäjän valmiuksista menetelmän käyttöön.

Päätelmät ja suositukset

Kun terveydenhuollon yksikkö harkitsee INR-vieritutkimuksen käyttöönottoa, päätöksen on syytä perustua kliiniseen, potilasta hoitavan yksikön ja laboratorion asiantuntijoiden yhteiseen näkemykseen (5). Laite- ja liuskakulujen, tihentyneiden mittauskertojen, laadunvarmistusvaatimusten ja lisääntyneen koulutustarpeen vuoksi vieritestaus on yleensä varsinaista laboratorioseurantaa kalliimpaa. Laadukkaasti suoritettuna vieritestaus toimii kuitenkin hyvin ja luotettavasti, ja se voi parantaa potilaiden antikoagulaatiohoidon toteuttamista. Koulutus ja ammattimainen käyttäjien perehdytys yhdessä hyvän laadunvarmistuksen kanssa tukevat luotettavaa toimintaa. ■

TAULUKKO 2.

Tilanteita, joissa INR-vieritutkimuksen tulosta (kokoverinäyte sormenpäästä) verrataan samanaikaisesti otetusta laskimoverinäytteestä (plasmanäyte) laboratoriossa määritettyyn tulokseen.

Tilanne	Rinnakkaismääritys laskimoverinäytteestä	Päätelmä tai seuraus
Uusi laite	3 ensimmäistä	Laitteen käyttäjä varmistuu mittalaitteen luotettavuudesta.
Uusi käyttäjä	3–10 ensimmäistä	Käyttäjä tuntee hallitsevansa mittalaitteen käytön.
Uusi potilas	3 ensimmäistä	Jos tulosten ero on $\leq 0,5$ INR-yksikköä, vieritestaus voidaan aloittaa. Jos ero on $> 0,5$ INR-yksikköä, vieritestaus ei sovi potilaalle (pyritään selvittämään syy).
Laitteen rutiinivertailu	Kerran kuukaudessa	Oikean INR-tason varmistamiseksi
Potilaan rutiinivertailu	Vähintään joka 6. kk	Oikean INR-tason varmistamiseksi
Poikkeava tulos tai kahden perättäisen vierimittauksen tuloserot $> 0,5$ INR-yksikköä	Tarvittaessa	Tulos, joka johtaisi merkittävään varfariinannoksen muutokseen, tulee kontrolloida rinnakkaismäärityksellä. Tulos voidaan myös määritellä poikkeavaksi, kun INR-taso on muuttunut edellisestä $\geq 1,0$ INR-yksikköä ilman ilmeistä syytä. Kun on syytä epäillä tulostason luotettavuutta

TAULUKKO 3.

Kotisairaanhoidossa vierilaitteella saatujen INR-tulosten hyväksymiselle ehdotetut raja-arvot.

Hyväksymisrajat	Päätelmä tai seuraus
Tulostason mukaiset rajat	
$< 1,5$	kontrolloidaan laskimoverinäytteestä tehtävällä INR-määrityksellä
1,5–3,0	tulos voidaan hyväksyä
3,1–4,0	kontrolloidaan rinnakkaisella INR-vierimittauksella
Tulosten eron mukaiset rajat vierimittauksen ero $\leq 0,5$ vierimittauksen ero $> 0,5$	hyväksytään tulosten keskiarvo kontrolloidaan laskimoverinäytteestä tehtävällä INR-määrityksellä