

Opplæring i egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling med Marevan og egenmåling av PT-INR ved NOKLUS

Innledning

Antikoagulasjonsbehandling med Marevan (virkestoff: warfarin) forebygger trombose og emboli ved en rekke tilstander som atrieflimmer, lungeemboli, dyp venetrombose og mekanisk hjerteklaff (Ansell, Hirsh et al. 2008). Det har de siste årene vært en økning i Marevanbruk som særlig skyldes en økning i antall behandlede med atrieflimmer (Bratland 2006). I 2010 var det 88 612 personer som fikk minst en resept på Marevan i Norge, og av disse var 56 966 mellom 20 og 79 år (Reseptregisteret 2010). Det er i nyere tid utviklet alternativer til Marevan for antikoagulasjonsbehandling. Dabigatran (trombinhemmer), Rivaroxaban og Apixaban (FX hemmere) er tre medikamenter som sannsynligvis vil overta litt av rollen Marevan har spilt i forhold til antikoagulasjonsbehandling. Likevel vil Marevan sannsynligvis bli brukt i lang tid framover av mange pasienter. Marevan var også i 2010 det legemidlet som var forbundet med flest dødelige bivirkninger i Norge (Statens legemiddelverk 2010). I Norge følges de fleste pasientene opp av fastlegen, og en studie viser at ved et legekantor var minst 12 % av konsultasjonene på legekantoret relatert til kontroll av Marevanbehandling (Bratland 2006). Det er stor interesse blant pasienter i Norge som ønsker å begynne med egenkontroll av sin Marevanbehandling eller egenmåling av PT-INR. Prinsippet for egenmåling er det samme som for diabetespasienter, som siden 1984 selv har styrt insulinbehandlingen etter egen blodsuktermåling. Denne pasientgruppen får dekket utgiftene gjennom blåreseptordningen. På verdensbasis er det ca 250 000 pasienter som driver med egenkontroll eller egenmåling. Ved egenkontroll vil primær- og spesialisthelsetjenesten belastet i mye mindre grad pga færre konsultasjoner, og fordi egenkontroll og egenmåling fører til en reduksjon i antall komplikasjoner (tromboser, blødninger og dødsfall) sammenlignet med konvensjonell behandling. Feil behandling med Marevan kan ha alvorlige konsekvenser, og det er viktig at pasientene får grundig opplæring i bruk av egenmålingsinstrument og dosering av Marevan før de starter med egenkontroll (eller egenmåling). Gjennomført opplæring og skriftlig og praktisk prøve er et krav i mange land (for eksempel Tyskland og Danmark), der det er etablerte systemer for opplæring i egenkontroll og egenmåling for pasienter som går på antikoagulasjonsbehandling.

NOKLUS (Norsk Kvalitetsforbedring av Laboratorievirksomhet Utenfor Sykehus) har gjennom flere år opparbeidet seg kompetanse til å drive en slik opplæring ved å følge internasjonale retningslinjer. Ved å bruke NOKLUS sin kompetanse til å lære opp pasienter som ønsker å begynne med egenkontroll av sin Marevanbehandling kan man sikre seg at disse pasientene får et standardisert og kvalitetssikret tilbud om opplæring og oppfølging.

De Regionale Helseforetak må dekke kostnadene for både opplæring og innkjøp av egenmålingsinstrumenter og målestrimler, og det er viktig at instrumentene ikke deles ut til pasienter uten at de har fått god nok opplæring. Etter opplæringen vil fastlegen (eller annen behandlende lege) ivareta pasientene

Antikoagulasjonsbehandling

Doseringen av Marevan styres etter nivået av laboratorieanalysen PT-INR (Protrombin tid-Internasjonal normalisert ratio) som analyseres i en blodprøve. Marevan har et smalt terapeutisk område (optimalt behandlingsområde). Ved underdosering er det fare for blodpropp og ved overdosering er det fare for blødning. Doseringen (antall Marevantabletter daglig) vil variere fra pasient til pasient. De store individuelle variasjonene i dosebehovet for Marevan er i stor grad genetisk bestemt (Ansell, Hirsh et al. 2008), og for mange pasienter kan det være vanskelig å opprettholde et stabilt PT-INR nivå fordi også ytre faktorer påvirker koagulasjonen og PT-INR nivået. Faktorer som mat, medikamenter, fysisk aktivitet, hormoner og sykdom kan gi endret PT-INR nivå, og har betydning for Marevandoseringen. Pasientene reagerer ulikt på disse faktorene, og behandlingen med Marevan må derfor gjennomføres under nøye oppfølging. Målet er at pasienten har PT-INR verdier mest mulig innenfor terapeutisk område for å redusere komplikasjoner som blødninger, blodpropper og død (Samsa 2000; Ansell, Hirsh et al. 2001; Regier, Sunderji et al. 2006; Oake, Jennings et al. 2008; Garcia-Alamino, Ward et al. 2010).

I Norge kontrolleres vanligvis PT-INR hos pasientene ca. en gang per måned ved konsultasjon hos fortrinnsvis fastlegen. En femtedel av norske legekantor har ikke eget PT-INR instrument på legekantoret og må sende blodprøven for analysering på et sykehuslaboratorium. Dette betyr at pasienten i noen tilfeller ikke får vite sin PT-INR verdi før etter noen dager, noe som kan være kritisk dersom man har behov for justering av Marevandoseren. Man antar at tid i optimalt PT-INR område bare er 50-60 % ved en slik testfrekvens (Hasenkam, Kimose et al. 1997), i Norge muligens noe høyere. Ukentlig PT-INR måling gjør at tiden i optimalt PT-INR område øker til ca 77-85 % (Hasenkam, Knudsen et al. 1997), og antall komplikasjoner reduseres (Samsa 2000; Ansell, Hirsh et al. 2001).

Dabigatran (trombinhemmer), Rivaroxaban og Apixaban (FX hemmere) er tre relativt nye alternative medikamenter for antikoagulasjonsbehandling. De har en annen virkningsmekanisme enn vitamin K-antagonister, og behandlingen behøver ikke å monitoreres. Fordi behandlingen ikke må monitoreres kan de være gode alternativer for pasienter med ustabile PT-INR verdier. Foreløpig er de tre alternative medikamentene langt mer kostbare enn Marevan, og er i de nærmeste årene sannsynligvis ikke reelle alternativer for pasienter i Norge som behandles tilfredsstillende med Marevan. Egenkontroll av Marevan for egnede pasienter kan også være et alternativ til å skifte til de nye medikamentene.

Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling og egenmåling av PT-INR

Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling er egenmåling av PT-INR, og egendosering av Marevan ut fra PT-INR verdien man måler. For å kunne drive egenkontroll av Marevanbehandling må

pasientene gjennomgå en grundig opplæring slik at de blir i stand til å håndtere måleutstyr, ta blodprøve fra fingertupp og dosere Marevan. Gjennomført opplæring bør være et krav for å få utdelt utstyr for egenmåling. Det finnes nå instrumenter på markedet som er svært brukervennlig og som egner seg til egenmåling av PT-INR (Bereznicki, Jackson et al. 2006; SKUP 2007; Plesch, Wolf et al. 2008). Internasjonale retningslinjer for implementering av opplæring er laget ut i fra litteraturanalyse og kompetanse fra land med lang erfaring (Ansell, Jacobson et al. 2005). Internasjonal erfaring viser at minst 10 % av de som bruker Marevan kan være egnet for egenkontroll. Pasienten må være motivert til å drive med egenkontroll og være i stand til å håndtere måleutstyret og forstå prinsippene for dosering av Marevan.

Egenmåling av PT-INR betyr at pasienten kun måler sin PT-INR verdi og legen doserer Marevanen ut i fra PT-INR verdien pasienten måler. Da kan pasienten selv måle blodprøveverdien sin hjemme, og ta kontakt med fastlegen sin (eller annen behandlende lege) for å få veiledning i dosering av Marevan. Opplæringen er ikke like omfattende som ved opplæring i egenkontroll, men det er likevel viktig at pasientene får en grundig opplæring i bruk av måleinstrument, og at de får forståelse av hvor viktig det er med riktig utførelse for å få en PT-INR verdi de kan stole på. Dette er et godt alternativ for pasienter som ikke ønsker å ha ansvaret for dosering av Marevan.

En rekke kliniske studier med egenmåling av PT-INR og egendosering av Marevan har vist lavere mortalitet, færre blødninger, færre blodpropper sammenlignet med konvensjonell behandling (Odegaard 2004; Siebenhofer, Berghold et al. 2004; Heneghan, Alonso-Coello et al. 2006; Christensen, Johnsen et al. 2007; Garcia-Alamino, Ward et al. 2010). Videre er det vist at ved egenkontroll av Marevanbehandling får pasientene bedret livskvalitet på grunn av økt kunnskap om sykdommen, følelse av mestring og uavhengighet (Sawicki 1999; Cromheecke, Levi et al. 2000; Gadisseur, Kaptein et al. 2004; Levi 2008; Soliman Hamad, van Eekelen et al. 2009). Ved egenkontroll og egenmåling har pasienten mulighet til å måle PT-INR oftere enn ved tradisjonell kontroll hos fastlege eller på sykehus, og eventuelt justere Marevandosene hyppigere slik at tiden i optimalt PT-INR område øker. Pasienter blir mer selvstendige, og måleinstrumentet er tilgjengelig til en hver tid. Dette er spesielt gunstig ved utenlandsreiser og for arbeidstakere som ellers ville brukt tid på å oppsøke lege for måling av PT-INR.

NOKLUS har kompetanse i opplæring av pasienter til egenkontroll av Marevanbehandling og egenmåling av PT-INR

NOKLUS er en landsdekkende, ISO-sertifisert organisasjon med ett senter i Bergen og laboratoriekonsulenter og legespesialister tilknyttet regionale helseforetak i alle fylker (www.NOKLUS.no). NOKLUS tilbyr tjenester til norske legekontor, sykehjem og andre helseinstitusjoner. I tillegg har NOKLUS en egen forsknings- og utviklingsavdeling. NOKLUS i Bergen har lært opp pasienter i egenkontroll av Marevanbehandling siden 2008. Opplæringsprogrammet vi bruker er utarbeidet med utgangspunkt i Aarhus Universitetshospital (tidligere Skejby Sygehus) i Danmark sin modell for opplæring i egenkontroll (vel etablert i over ti år med eget antikoagulasjonssenter; <http://www.skejby.dk/afdelinger/ak-center>). Vi har vist at pasientene får økt tid i terapeutisk område sammenlignet med konvensjonell behandling. Livskvaliteten til den enkelte

øker, fordi pasienten får økt kunnskap om egen sykdom, de føler seg mindre sykeliggjort, får mer frihet og eventuelt redusert press på arbeidssituasjon og utdanning. Fastlegene til pasientene vi har lært opp måtte godkjenne at de er egnet til å drive egenkontroll. Resultatene fra opplæringen som er gjennomført ved NOKLUS er i tråd med internasjonale forskningsresultater som viser at det å drive egenkontroll er like bra eller bedre enn å følge et konvensjonelt behandlingsløp. Tilbakemeldingene fra pasientene som er opplært og deres leger, har vært entydig positive. NOKLUS har gjennom flere år tilegnet seg nyttig erfaring, kunnskap og kompetanse når det gjelder opplæring av pasienter til egenkontroll av Marevanbehandling. Vi er ikke kjent med at andre i Norge tilbyr strukturert og velutprøvd opplæring for denne pasientgruppen, slik som NOKLUS gjør.

NOKLUS har for 2011 fått midler fra RHF i Helse Nord til et forskningsprosjekt der ca 150 egnede pasienter læres opp i egenkontroll av Marevanbehandling på en slik måte at de mestrer å følge opp behandlingen på en like god eller bedre måte enn de får ved konvensjonell kontroll. Prosjektet videreføres sannsynligvis.

NOKLUS sin opplæringsmodell i egenkontroll av Marevanbehandling og egenmåling av PT-INR

NOKLUS ønsker å administrere en enhetlig opplæring av egnede pasienter i alle helseforetakene i Norge. Bioingeniører ansatt ved NOKLUS i Bergen, og i helseforetakene i alle fylker, og leger (gjerne leger som er tilknyttet en klinisk avdeling) er tiltenkt ansvaret for opplæringen i egenkontroll av Marevanbehandlingen og egenmåling av PT-INR. Fastlegen til den aktuelle pasienten må være med å avgjøre om pasienten er egnet til å drive egenkontroll av sin Marevanbehandling eller egenmåling av PT-INR, og henviser pasienten til opplæring i regi av NOKLUS.

Gjennom hele opplæringsprogrammet i egenkontroll har pasienten mulighet til å ringe til NOKLUS på dagtid dersom de har spørsmål. Dersom det oppstår akutte situasjoner med blødning eller tromboser utenom åpningstid må de kontakte legevaktt eller sykehus. NOKLUS har ansvaret for pasienten under hele opplæringsperioden, men fastlegen kan, om ønskelig, holdes orientert om behandlingsforløpet underveis for eksempel ved å få tilsendt PT-INR verdier, dosering og eventuelle komplikasjoner.

Opplæring i egenkontroll av Marevanbehandling

Opplæringsprogrammet i egenkontroll går over 21 uker og består av to kurskvelder og individuell opplæring i praktisk bruk av egenmålingsinstrumentet CoaguChek XS. Studier har vist at CoaguChek XS har godt samsvar med sykehusinstrument, har høy presisjon og er meget brukervennlig (Bereznicki, Jackson et al. 2006; Braun, Watzke et al. 2007; SKUP 2007; Plesch and van den Besselaar 2009). For å kontrollere at pasienten utfører riktig måleteknikk, og at instrumentet måler riktig verdi, blir det tatt jevnlig blodprøver for å sammenlikne PT-INR med et sykehusinstrument i løpet av opplæringsperioden.

På første kurskveld blir medisinsk bakgrunn med koagulasjonssystemet, Marevanbehandling, komplikasjoner og forhold som virker inn på PT-INR verdien gjennomgått. På andre kurskveld får pasientene lære om prinsipper for dosering av Marevan. De første to ukene etter første kurskveld

måler pasientene PT-INR på CoaguChek XS hver dag, og ringer til NOKLUS en gang i uken for dosering av Marevan fra ansvarlig lege. Etter dette vil en praktisk prøve på måleteknikk bli gjennomført for å se at pasientene kan utføre målingen riktig. De neste seks ukene etter andre kurskveld måler pasientene PT-INR hver uke og foreslår selv Marevandosen. Legen godkjenner og justerer eventuelt Marevandosen. Pasientene fortsetter deretter å måle PT-INR på CoaguChek XS ukentlig i tolv uker og justerer Marevandosen selv. Pasientene sender svarene til NOKLUS via SMS eller e-post, og lege/bioingeniør kontrollerer resultatene.

Etter totalt 21 uker blir det gjennomført en avsluttende teoretisk prøve i egenkontroll. Pasientene må bestå prøven for å få et sertifikat som viser at de er i stand til å drive egenkontroll av Marevanbehandling.

Opplæring i egenmåling av PT-INR

Hvis pasienten kun skal få opplæring i egenmåling av PT-INR, og fastlegen fortsatt skal ha ansvar for dosering av Marevan, vil pasienten måtte komme til NOKLUS for opplæring i praktisk utførelse av måling av PT-INR. En bioingeniør har ansvar for opplæringen. Pasienten vil lære å stikke seg selv i fingeren, og utføre måling med CoaguChek XS. Etter en tid vil NOKLUS kontrollere at pasienten har riktig utførelse ved at de avlegger en praktisk prøve i utførelse, og i tillegg vil det bli utført to parallellanalyseringer med et sykehusinstrument, for å sikre at man måler riktig verdi.

Videre oppfølging av pasientene etter endt opplæring

Etter at pasienten har gjennomført opplæring ved NOKLUS og bestått praktisk og teoretisk prøve tar fastlegen over ansvaret for pasientens håndtering av egenkontroll. Fastlegen har også ansvar for dosering av Marevan for pasienter som kun har fått opplæring i egenmåling av PT-INR. Ved egenkontroll anbefaler NOKLUS at pasienten sender inn et skjema med alle PT-INR verdier, Marevandose og eventuelt komplikasjoner til fastlegen sin hver 12. uke. Fastlegen kan da følge utviklingen av PT-INR over tid, og se om pasienten ligger innenfor sitt terapeutiske område. Vi antar at det i tillegg vil være behov for tre konsultasjoner per år, og at kan det bli behov for veiledning/ekstrakonsultasjon ved problemer i oppfølgingen (store avvik fra terapeutisk område) og en til to telefonkontakter årlig. Dersom tid i terapeutisk område er tilfredsstillende og pasientene ønsker å fortsette med egenmåling får pasienten nye målestrimler. NOKLUS anbefaler i tillegg at pasienten utfører en parallellanalyse mot legekontoet eller sykehuset sitt måleinstrument en til to ganger i året, for å kontrollere egenmålings.

Konklusjon

Det er viktig å understreke at opplæring og avsluttende prøve for pasientene er vesentlig for at man skal kunne utføre egenkontroll av Marevanbehandling og egenmåling av PT-INR på en trygg måte. Derfor er en refusjonsordning for måleinstrument og målestrimler alene ikke gunstig, og den må alltid koples mot en opplæringsdel. NOKLUS har erfaring og kompetanse innen opplæring i egenkontroll og egenmåling, og kan tilby et standardisert og kvalitetssikret tilbud om opplæring i hele Norge.

Referanser:

- Ansell, J., J. Hirsh, et al. (2001). "Managing oral anticoagulant therapy." *Chest* **119**(1 Suppl): 22S-38S.
- Ansell, J., J. Hirsh, et al. (2008). "Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *Chest* **133**(6 Suppl): 160S-198S.
- Ansell, J., A. Jacobson, et al. (2005). "Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation." *International Journal of Cardiology* **99**(1): 37-45.
- Bereznicki, L., S. Jackson, et al. (2006). "Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring." *J Clin Pathol* **60**: 311-4.
- Bratland, B., Bjørn (2006). [Warfarin treatment in a general practice]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. **126**: 162-5.
- Braun, S., H. Watzke, et al. (2007). Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thrombosis and haemostasis*. **97**: 310-4.
- Christensen, T. D., S. P. Johnsen, et al. (2007). "Self-management of oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis." *International Journal of Cardiology* **118**(1): 54-61.
- Cromheecke, M. E., M. Levi, et al. (2000). "Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison." *The Lancet* **356**(9224): 97-102.
- Gadisseur, A., A. Kaptein, et al. (2004). "Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life." *J Thromb Haemost* **2**: 584 - 591.
- Garcia-Alamino, J. M., A. M. Ward, et al. (2010). "Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation." *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD003839.
- Hasenkam, J., H. Kimose, et al. (1997). Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *European journal of cardio-thoracic surgery*. **11**: 935-42.
- Hasenkam, J. M., L. Knudsen, et al. (1997). "Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the International Normalized Ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation." *Thrombosis Research* **85**(1): 77-82.
- Heneghan, C., P. Alonso-Coello, et al. (2006). "Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* **367**(9508): 404-11.
- Levi, M. (2008). "Self-management of anticoagulation." *Expert Review of Cardiovascular Therapy* **6**(7): 979-985.
- Oake, N., A. Jennings, et al. (2008). "Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis." *Cmaj* **179**(3): 235-44.
- Odegaard, K. J. (2004). "[Self-management in anticoagulation--a meta-analysis]." *Tidsskr Nor Laegeforen* **124**(22): 2900-3.

- Plesch, W. and A. M. H. P. van den Besselaar (2009). "Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy." Int J Lab Hematol **31**: 20-5.
- Plesch, W., T. Wolf, et al. (2008). "Results of the performance verification of the CoaguChek XS system." Thromb Res **123**: 381-389.
- Regier, D., R. Sunderji, et al. (2006). Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. CMAJ. **174**: 1847-52.
- Samsa, G., Matchar, DB (2000). Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. Journal of thrombosis and thrombolysis. **9**: 283-92.
- Sawicki, P., P T (1999). A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. JAMA. **281**: 145-50.
- Siebenhofer, A., A. Berghold, et al. (2004). Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. Thrombosis and haemostasis. **91**: 225-32.
- SKUP (2007). CoaguChek® XS A system for measurement of prothrombin time [P—PT (INR)] manufactured by Roche Diagnostics. Report from an evaluation. Bergen, Norway, SKUP (Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care): 30.
- Soliman Hamad, M. A., E. van Eekelen, et al. (2009). "Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **35**(2): 265-269.
- Statens-legemiddelverk (2011). Bivirkningsrapport 2010. Oslo, Statens legemiddelverk. **2011**.

Bergen, 04.11.11

Elisabeth Sellevoll Løkkebø