

# Protrombinkomplexmätning bör anges som en kvot, inte i procent

**En svensk övergång under året, från att uttrycka resultat av protrombinkomplexmätning i procent av normal koagulationsaktivitet till att uttrycka resultaten som en kvot, INR, rekommenderas av en arbetsgrupp inom kvalitetssäkringsorganet Equalis. Detta innebär en anpassning till internationell praxis samtidigt som en förenklad och förbättrad kalibrering av metoden möjliggörs. Därmed uppnås en större överensstämmelse mellan mätvärden från olika laboratorier. Övergången innebär inget metodbyte, men alla som kommer i kontakt med protrombinkomplexmätningar måste bli medvetna om att höga INR-värden motsvaras av låga procentvärden i dagens mätskala.**

Närmare en procent av befolkningen i landet behandlas med antivitamin K-läkemedel (AVK-läkemedel, främst warfarin). AVK-läkemedel ges som så-

## Författare

**NILS EGBERG**

universitetslektor, överläkare, avdelningen för klinisk kemi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

**ANDREAS HILLARP**

docent, kemist, avdelningen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**HANS JOHNSON**

docent, överläkare, medicinska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

**TOMAS LINDAHL**

docent, överläkare, avdelningen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset, Linköping

**LENNART STIGENDAL**

överläkare, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

väl primär som sekundär prevention mot främst venös men även arteriell tromboembolism (patienter med t ex mekanisk hjärtklaffprotes, vid förmaksflimmer).

## Styrmedel vid antivitamin K-behandling

För att styra AVK-behandlingen behöver man kunna mäta koagulationsförmågan. Mätning av protrombintid med ett enkelt test, där antikoagulerad plasma (citratsplasma) blandades med en koagulationsaktivator (vävnadstromboplastin) varefter koagulationstiden registrerades, introducerades redan 1935 av Armand Quick. I Sverige används sedan många år en modifikation av detta test, som benämns protrombinkomplex (PK, även PT och PTK förekommer). Testet är ett av de allra vanligaste bland dem som utförs på våra sjukhuslaboratorier, och det utförs också på många vårdcentraler runt om i Sverige.

Testet togs ursprungligen fram för att mäta olika typer av koagulationsdefekter men har fått sin största användning vid kontroll av behandlingssintensiteten under pågående behandling med AVK-läkemedel. Inom leverdiagnostiken används PK-metoden också flitigt. Att analysens användningsområde är så stort beror på att den mäter den samlade aktiviteten av de s k vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna II (protrombin), VII och X. Funktionen av dessa proteiner reduceras kraftigt vid behandling med AVK-läkemedel eller vid leverpåverkan, vilket reflekteras av en förlängd koagulationstid mätt med PK-metoden.

Resultaten man får med ursprungsmetoden (Quick-metoden), som fortfarande används i de flesta länder, är mycket beroende av typ av reagens och instrumentering. Man noterade därför tidigt stora skillnader i resultaten mellan olika laboratorier, vilket orsakade problem vid bedömningen. Ett omfattande standardiseringsarbete resulterade 1983 i en rekommendation från Världshälsoorganisationen (WHO) att testresultatet skall anges med en internationellt normaliserad kvot (INR = International Normalised Ratio), där den i provet uppmätta koagulationstiden delas

med koagulationstiden för normal plasma. Denna kvot justeras därefter med en korrektionsfaktor som är specifik för det reagens man använder (se även ruta »Vad är INR?»).

Med den modifierade metoden, som används i Sverige, anges PK i procent av normal koagulationsaktivitet (PK%). Orsaken till detta är att PK-reagenset innehåller samtliga plasma-komponenter utom de vitamin K-beroende proteinerna, vilket gör det möjligt att späda plasma och åsätta spädningen en aktivitet uttryckt i procent av normal aktivitet (normal = 100 procent). En nackdel med att ange resultaten från PK-analysen i procent är att detta inte är internationellt gångbart. Internationella riktlinjer för bl a AVK-behandling ges endast som INR-värden, som med dagens tillvägagångssätt inte är direkt överförbara till PK%.

## Motivering för svensk övergång till INR

Sedan 1995 har Equalis (External quality assurance in laboratory medicine in Sweden, samägt av Landstingsförbundet 52 procent, Svenska Läkarsällskapet 24 procent och Institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap, IBL, 24 procent) erbjudit ett program för att kontrollera kvaliteten av olika koagulationsanalyser. Till detta program har ett 90-tal sjukhuslaboratorier och ca 250 primärvårdslaboratorier anslutit sig. Mätresultaten för PK-analysen har visat en alltför stor spridning mellan laboratorierna inom landet (variationskoefficient, CV, ca 10 procent).

Att kalibrera PK-metoden enligt föreslagna INR-modell har i förstudier, genomförda av en arbetsgrupp inom Equalis (författarna till denna artikel), visat sig leda till förbättrad samstämmighet mellan olika laboratorier (CV ca 4 procent).

En övergång till INR medför en anpassning till internationell praxis när det gäller svarsrutiner för protrombinkomplex och är i överensstämmelse med rekommendationer från WHO och även från Socialstyrelsen.

## Kliniska konsekvenser med INR istället för procent

## Vad är INR?

Enligt definitionen är INR en kvot mellan ett patientprovts koagulationstid och koagulationstiden för normal plasma mätt med ett referensreagens som WHO tagit fram. Eftersom det inte är möjligt för alla att använda det primära referensreagenset har sekundära reagens tagits fram, som är kalibrerade mot det primära WHO-reagenset. För att kvoten skall bli densamma, oavsett vilket reagens och instrument som används på laboratoriet, använder man en korrektionsfaktor, som justerar den framtagna kvoten. Korrektionsfaktorn, som kallas ISI (International Sensitivity Index), används alltså för att standardisera kvoten. En korrekt beräkning av INR ser ut enligt följande:

$INR = (KT_{prov}/KT_{normal})^{ISI}$ , där INR = International Normalised Ratio,  $KT_{prov}$  = koagulationstiden för provet i sekunder,  $KT_{normal}$  = koagulationstiden för normal plasma i sekunder och ISI = reagens-/instrumentspecifik korrektionsfaktor (International Sensitivity Index).

Det är viktigt att väldefinierade värden för ISI och normal koagulationstid används vid beräkningen av INR. Därför måste varje laboratorium lokalt bestämma sina egna värden för ISI och normal koagulationstid, för att INR-beräkningarna skall bli korrekta. Samtliga laboratorier och vårdcentra-

ler som utför PK-analysen kommer under 1999 via Equalis att erhålla nationella kalibratorer och protokoll för korrekt beräkning av INR.

### Förstudier

Undersökningar 1996 och 1997 visar att kalibreringen av protrombinkomplexmetoden kan ha »glidit» under årens lopp. Poolad normalplasma, som definitionsmässigt skall ha en protrombinkomplexaktivitet av 100 procent, har idag vanligen en protrombinkomplexaktivitet som är högre. De kalibratorer som används idag har således ofta en felaktigt låg protrombinkomplexaktivitet. Orsaken till detta är oklar.

Förstudier har även visat att korrelationen mellan resultat med alla i Norden förekommande PK-reagens är mycket god,  $r^2$  mycket nära 1,0. Även korrelationen mellan resultat med PK-reagens och resultat med Quick-reagens är god, i vart fall lika god som korrelationen mellan resultat erhållna med olika Quick-reagens,  $r^2$  ca 0,9. Detta visar att INR fungerar bra för att jämföra mätningar vare sig de är utförda med PK- eller med Quick-reagens, även om INR är framtaget främst för att ge en god jämförelse mellan mätningar med olika Quick-reagens. Även internationella studier har visat att mätningar med PK- och Quick-re-

agens kan jämföras via INR.

Till följd av den goda korrelationen mellan PK- och Quick-metoderna har det varit möjligt att ta fram en formel för överföring av PK% till INR och vice versa. Formeln kan uttryckas som  $PK\% = 1/(0,028 \times INR - 0,018)$  eller som  $INR = [1/PK\% + 0,018]/0,028$ . Tabell I är framtagen med hjälp av denna formel och visar ett fast förhållande mellan INR och PK% efter att kalibrering skett gentemot de nationella kalibratorerna (se även Figur 1).

Trots en god korrelation mellan PK-metoden och Quick-metoden är de två metoderna delvis olika, vilket visas av att de ger klart olika mätresultat hos ca 10 procent av patienterna. Orsaken till detta är oklar. Undersökningar utförda av oss visar att PK-metoden har stora fördelar framför Quick-metoden. Det skulle därför enligt vår uppfattning vara olyckligt om övergången till INR skulle leda till större användning av Quick-reagens. I Danmark, där man för några år sedan övergick till INR, har man behållit PK-reagensen, och i Norge, där man planerar övergång till INR under hösten 1999, kommer man att arbeta för att behålla PK-reagensen. Vi i arbetsgruppen rekommenderar således att terapinivån skall styras med PK-metod i de fall då mätningar med Quick-reagens kan komma ifråga.

Tabell I. Förhållandet mellan PK enligt INR och PK%.

INR	PK%	INR	PK%	INR	PK%	INR	PK%	INR	PK%
0,9	120–165	2,3	22	3,7	12	5,1	8	6,5	6
1,0	100	2,4	20	3,8	11	5,2	8	6,6	6
1,1	78	2,5	19	3,9	11	5,3	8	6,7	6
1,2	64	2,6	18	4,0	11	5,4	8	6,8	6
1,3	54	2,7	17	4,1	10	5,5	7	6,9	6
1,4	47	2,8	17	4,2	10	5,6	7	7,0	6
1,5	42	2,9	16	4,3	10	5,7	7	7,5	5
1,6	37	3,0	15	4,4	10	5,8	7	8	5
1,7	34	3,1	15	4,5	9	5,9	7	9	4
1,8	31	3,2	14	4,6	9	6,0	7	10	4
1,9	28	3,3	13	4,7	9	6,1	7		
2,0	26	3,4	13	4,8	9	6,2	6		
2,1	25	3,5	13	4,9	8	6,3	6		
2,2	23	3,6	12	5,0	8	6,4	6		

Den kliniska informationen med INR blir likartad med resultat angivna i procent. Känsligheten hos de PK-reagens som används i Sverige är anpassad för kontroll av AVK-behandling. Praktiskt innebär detta att antalet sekunder mellan varje procentsteg är störst vid PK under 25 procent. Detta illustreras väl av INR-

skalan, som ger bättre upplösning i det terapeutiska området än vad procentenheter ger (Tabell I). Således motsvaras PK 10 procent av INR 4,1–4,4 och 8 procent av INR 4,9–5,4. Inom området PK 30–70 procent motsvarar varje steg i INR flera procentsteg, t ex motsvaras INR 1,4 av PK 45–50 procent och INR

1,3 av PK 51–59 procent. I detta område ger INR alltså inte samma goda upplösning som procentenheter ger, men enligt konsulterade hepatologers mening är den information man får vid användning av INR tillräcklig för att i olika sammanhang bedöma leverfunktionen. Vid PK över 100 procent är precisionen med

INR dålig. Detta illustreras av att INR 0,9 omfattar PK 120 till 165 procent, vilket dock är av liten klinisk betydelse.

Det finns också en pedagogisk fördel med INR eftersom värdet anger hur många gånger koagulationstiden är förlängd. Exempelvis innebär ett INR-värde på 3,0 att koagulationstiden är förlängd ca 3 gånger jämfört med normal koagulationstid. Att patienter utan svårighet lär sig att använda INR-skalan visar två års erfarenhet från Göteborg där vissa patienter för egenkontroll av sin AVK-behandling använder ett personligt mätinstrument, som endast ger INR-värden. För både sjukvårdspersonal och patienter är det också lättare att förstå att ju kraftigare behandlingsintensiteten är, desto högre blir INR-värdet.

### Målvärden

Intensiteten i warfarinbehandlingen varierar med indikationen för behandlingen, och speciella hänsyn tas även till olika omständigheter hos den enskilde patienten. Regionala skillnader finns även.

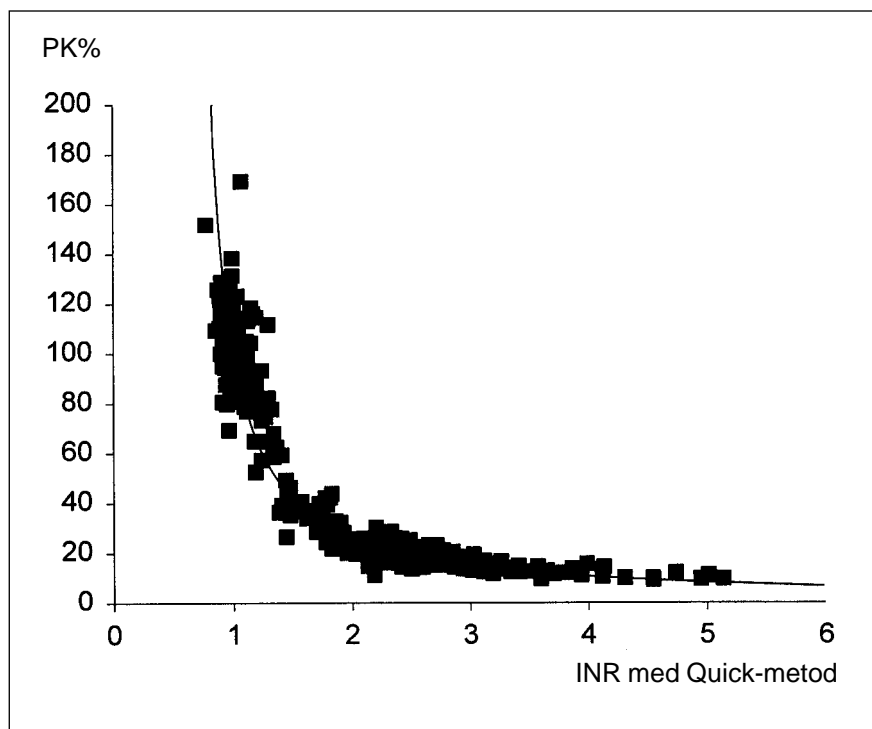
Vi vet att en betydande andel av de warfarinbehandlade patienterna drabbas av allvarliga blödningskomplikationer. Vi vet också att många allvarliga blödningskomplikationer inte rapporteras. Andelen blödningskomplikationer beror till stor del av behandlingsintensiteten men även av behandlingsindikationen och AVK-vårdens kvalitet.

Den planerade övergången till INR, med en samtidigt förbättrad överensstämmelse mellan PK-mätningarna inom landet, skulle kunna utnyttjas som ett tillfälle att ge nationella riktlinjer för behandlingsintensitet vid olika indikationer och för att initiera en bättre rapportering av behandlingskomplikationer. Situationen är lämplig för en förbättrad nationell utvärdering av AVK-behandlingen, vilket skulle kunna leda till en bättre AVK-vård.

Diskussioner pågår om man i samband med övergången till INR även skall börja rekommendera terapeutiska målvärden i stället för terapeutiska intervall. Möjligen skulle detta bli lättare för såväl patienter som behandlande personal att arbeta med. Man anger då gränser där olika åtgärder bör vidtas, dvs när INR stiger alltför kraftigt eller ligger för lågt.

Följande terapeutiska målvärden har diskuterats:

- Hög behandlingsintensitet: INR 3,0, t ex vid mekanisk mitralisklaff.
- Medelintensiv: INR 2,4, de flesta indikationer, djup ventrombos, lungemboli etc.
- Lågintensiv: INR 2,2, då viss försiktighet är motiverad.



Figur 1. Sambandet mellan PK% och INR.

Dosökning och eventuellt tillägg av lågmolekylärt heparin bör ordinerars när INR sjunker under specificerade riktvärden för patienten ifråga, beroende på indikation m m. Tablettuppehåll och eventuellt K-vitamin 1–2 mg bör ordinerars då INR stiger till 4,5 eller högre.

### Patientnära instrument

Små, patientnära instrument för mätning av PK har lanserats på marknaden. Till dessa används teststickor med färdigt reagens för analys av kapillärblod, och svaret ges som INR. Dessa teststickor är utrustade endast med Quick-reagens och är således inte helt kompatibla med vår vanliga PK-metod. Vidare är möjligheterna att kalibrera sådana instrument på egen hand oftast små. Instrumenten är avsedda främst för att användas hemma av patienterna själva, men från fabrikanternas sida ser man gärna att de får en bredare användning, i första hand på mindre mottagningar där man gör ett fåtal PK-analyser.

Equalis rekommenderar emellertid att endast patienter använder dessa instrument. Introduceras de i större skala på vårdcentraler och mottagningar kommer vi att få betydligt svårare att få en god överensstämmelse mellan olika laborerande enheter i landet.

### Genomförande av övergången

Eftersom Socialstyrelsen har som policy att förändringar av detta slag bör genomföras av professionen själv och inte på dekret från någon myndighet,

har arbetsgruppen inom Equalis utarbetat ett koncept för övergången till INR. Konceptet har granskats och godkänts av en referensgrupp där bl a representanter för olika specialistföreningar inom Svenska Läkaresällskapet liksom representanter för Svensk sjuksköterskeförening och IBL deltagit.

Målsättningen från Equalis sida är nu att sprida information kring övergången så att denna kan genomföras under 1999, någon gång mellan veckorna 16 och 38. Equalis rekommenderar också laboratorerna att under en övergångsperiod av tre till sex månaders längd lämna ut svar med PK både som INR och i procentenheter, dock längst till och med årsskiftet (se även [www.equalis.se](http://www.equalis.se)).

Rekommenderade beteckningar: P-protrombinkomplex (INR), kortnamn P-PK (INR), NPU01685 respektive P-protrombinkomplex (%), kortnamn P-PK (%), SWE05308. Kortnamnen bör endast undantagsvis användas i skrift. Sifferkoderna är internationella sk NPU-koder (Nomenclature of Properties and Units), som åsätts av IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Den flexibla övergången gör att det finns utrymme för lokala beslut om när och hur införandet av INR skall ske på bästa sätt. Intresserade som önskar få veta mera uppmanas ta kontakt med personal med ansvar för PK-analysen på närmaste större sjukhuslaboratorium eller AVK-mottagning. Equalis, liksom författarna, står även till tjänst med yt-