

Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten

Det er påvist til dels store forskjeller på protrombintid (PT-INR) målt med ulike fullblodsmetoder i primærhelsetjenesten og PT-INR målt med plasmametoder i sykehuslaboratoriene. Et ekspertmøte innkalt av NOKLUS/FOKLUS resulterte i en konsensusuttalelse som gjengis nedenfor.

Det er viktig å være klar over at protrombintid (PT-INR) er en komplisert laboratorieanalyse. Det er ikke én komponent som måles, men et helt kaskadesystem, som balanseres av ulike koagulasjonsfaktorer/-aktivatorer og koagulasjonshemmere. Hver komponent i dette kaskadesystemet kan ikke kvantiteres direkte, men blir registrert summarisk som det antall sekunder det tar fra et koagulasjonsutløsende reagens tilsettes en prøve til koagulasjonen inntreffer. I tillegg til de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene (faktor II, VII, IX, X, protein S og C) som hemmes ved warfarinbehandling, blir PT-INR også påvirket av andre faktorer, som f.eks. måleprinsipp og type instrument, reagens (tromboplastinet som starter koagulasjonskaskaden) og grad av prøvfortynning under målingen. De ulike metodene og reagensene som er i bruk, avspeiler til en viss grad ulike sider av koagulasjonssystemet, og kan derfor ikke forventes å gi helt samsvarende PT-INR-verdier. Utfordringen blir å avgjøre hvilket målesystem som best gjenspeiler pasientens koagulasjonsstatus *in vivo*. Det blir således den terapeutiske effekten og forekomst av alvorlige blødningstilfeller som er avgjørende for om pasienten er

blitt behandlet og kontrollert korrekt. Det trengs mer klinisk erfaring med metodene for å kunne avgjøre hvilke av disse som er best egnet for å finne den optimale balansen mellom risiko og nytte av antikoagulasjonsbehandlingen.

Her omtales kun analytiske forhold. Vi kommer ikke inn på aspekter som f.eks. viktigheten av adekvat pasientinformasjon eller generelle fordeler og ulemper ved analyse i primærhelsetjenesten versus forsendelse til et sykehuslaboratorium.

Systematiske forskjeller mellom metodene

For enkelte metoder sees et systematisk avvik som skyldes forskjeller i standardisering av metodene. Et eksempel på dette er forskjellene mellom plasmametodene på sykehuslaboratoriene og den mest utbredte metoden i primærhelsetjenesten: trombotest (TT) målt i fullblod. Både SKUPs utprøving og ekstern kvalitetsvurdering i regi av NOKLUS har vist at trombotestresultatene ligger høyere enn sykehusnivå. I terapeutisk område sees et gjennomsnittlig avvik på 0,4 til 0,8 INR-enheter. Enkeltprøver kan avvike mer enn dette. Enkelte av de andre metodene som brukes i primærhelsetjenesten vil også kunne ha systematiske avvik opp til samme størrelsesorden som trombotest.

Store avvik på enkeltprøver

For alle metoder gjelder at enkelte pasientprøver kan vise store avvik fra sykehusnivå, i noen tilfeller er forskjellene flere INR-enheter. Store avvik opptrer også mellom de ulike metodene i primærhelsetjenesten, og

skyldes i mange tilfeller verken brukerfeil eller at den ene metoden måler riktigere enn den andre. Det dreier seg ofte om repeterbare forskjeller som pga. metode- og reagensforskjeller slår sterkere ut i enkelte pasientprøver enn andre.

Metodene som anvendes ved norske sykehuslaboratorier, er mer ensartet standardisert enn metodene som brukes i primærhelsetjenesten. Analyseringen gjøres ofte i plasma, mens man i primærhelsetjenesten analyserer i fullblod. Sykehusmetodene har som oftest en høy fortynning av prøven. Det er sannsynlig at disse metodene avspeiler den isolerte funksjonen av de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene bedre enn metoder som benyttes i primærhelsetjenesten, bl.a. fordi effekten av andre faktorer i prøven «fortynnes bort». Det er imidlertid ikke sikkert at de avspeiler den totale koagulasjonsstatus *in vivo* bedre enn metodene som brukes i primærhelsetjenesten.

Anbefalinger

Kontroll av antikoagulasjonsbehandling og måling av PT-INR kan foretas i primærhelsetjenesten ved legekontorer der man er interessert i dette, dersom det tas hensyn til punktene nedenfor.

Krav til analysekvalitet

For instrumentene bør det kunne dokumenteres en variasjonskoeffisient i det terapeutiske området på < 6% og et totalavvik fra «sant»resultat på < 15% for det prøvematerialet man har valgt å benytte. Det bør velges instrument som har vært evaluert i legepraksis.

Tabell 1 Resultater fra SKUP-utprøvingen

Instrument ¹	Prøvemateriale	Variasjon i terapeutisk område (%)	Kommentar til variasjon	Avvik i terapeutisk område fra sykehusnivå ²
CoaguChek	Kapillærblod	4	OK	Ja. Høyere verdier
ProTime	Kapillærblod	6	OK	Ja. Både høyere og lavere verdier
Rapidpoint	Kapillærblod	9	For stor	–
	Veneblod	5	OK	Ja. Høyere verdier. Rekalibreres av Bayer
Thrombotrack (TT)	Kapillærblod	Ikke testet her	–	–
	Veneblod	3	OK	Ja. Høyere verdier

¹ AvoSure fra Orion er ikke tatt med i tabellen, fordi dette instrumentet ikke lenger er i salg

² De påviste avvik gjelder i forhold til et typisk norsk sykehusresultat. Det er ikke gitt at sykehusverdiene representerer «sannheten», men sykehusmetodens riktighet er dokumentert ved hjelp av flere typer standarder og kontroller

Tabell 2 Materialer til kvalitetskontroll

Instrument	Prøvemateriale	Egnet materiale til intern kvalitetskontroll?	Egnet materiale til ekstern kvalitetskontroll?
CoaguChek ProTime	Kapillærblod	Nei. For stor variasjon	Tja. Noe høy variasjon
Rapidpoint	Kapillærblod	Nei. Ikke i terapeutisk område	Nei
	Veneblod	Ja	Ja
Thrombotrack (TT)	Kapillærblod	Ja	Ja
	Veneblod	Ja	Ja

Kvalitetskontroll

Ved valg av instrument bør man ta hensyn til om det finnes kontrollmaterialer som er egnet til intern kvalitetskontroll, og om det er mulighet for å delta i eksterne kvalitetskontrollprogrammer.

Pasienter som langtidsbehandles med warfarin har som oftest meget stabile INR-verdier. Dersom det hos disse pasientene forekommer plutselig endring i INR-verdi, uten at man har en klinisk forklaring på dette, bør man mistenke et analyseproblem.

Vi anbefaler at man så snart pasienten har oppnådd stabilt PT-INR-nivå, får utført minst én parallellanalyse ved et sykehuslaboratorium.

Håndtering av store avvik

Ved funn av store forskjeller (mer enn 1,5 INR-enheter, avhengig av INR-nivå) i prøveresultatene mellom sykehus og primærhelsetjenesten bør man først gjenta målingen for å utelukke eventuelle målefeil. Resultatet sammenholdes med klinisk bilde og tid-

ligere måleresultat. Dersom avviket bekrefte ved fornyet analyse og man ikke finner en forklaring på de store forskjellene, bør man drøfte tilfellet med en fagperson med spesiell interesse for denne problematikken. FOKLUS kan ev. formidle kontakt.

Spesielle problemer

Det er viktig at man stort sett monitorerer pasienten med en og samme metode. Dersom pasienten skal behandles i sykehus (f.eks. elektrokonvertering av atrieflimmer), bør man parallellanalysere minst én prøve fra den aktuelle pasienten med sykehuset før innleggelsen. Hvis man finner klinisk betydningsfullt avvik mellom metodene, bør man forholde seg til sykehussvaret i perioden før innleggelsen.

Vurdering av instrumentene

Skandinavisk utprøving av laboratoriestyr for primærhelsetjenesten (SKUP) testet i fjor instrumentene til PT-INR som er beregnet for bruk i primærhelsetjenesten.

SKUPs utprøvinger omfatter også en evaluering i legepraksis. Det er sendt sammendrag av SKUP-utprøvingene til alle legekontorer i Norge som deltar i NOKLUS/FOKLUS. Sammendragene og fullstendige utprøvningsrapporter finnes på nettstedet www.uib.no/isf/noklus/skup/. De viktigste resultatene fra SKUP-utprøvingen er sammenfattet i tabell 1.

Det er ikke lett å finne egnede kontrollmaterialer til de nye metodene. Noen av kontrollene som har vært prøvd, gir en variasjon som er større enn variasjonen på pasientprøver og kan derfor kun avsløre større endringer i analysekvalitet. Noen kontroller dekker ikke det terapeutiske området. Firmaene og NOKLUS arbeider stadig med å finne frem til nye og bedre kontrollmaterialer, både til intern og ekstern kvalitetskontroll. Status per i dag er oppsummert i tabell 2. Ved innkjøp av nytt instrument kan man ev. ta kontakt med FOKLUS eller NOKLUS for oppdatering.

Sverre Sandberg
på vegne av arbeidsgruppen
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Konsensusmøtet bestod av representanter fra medisinske avdelinger, koagulasjonslaboratorier, klinisk-kjemiske laboratorier, farmakologiske miljøer, allmennpraksis, FOKLUS og NOKLUS. Henvendelser kan rettes til noklus@isf.uib.no.

Annonse