



## Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via [www.manusnett.no](http://www.manusnett.no)

# Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten

Effekten av peroral antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister, bestemmes ved måling av protrombintid. I noen tilfeller kan det forekomme forholdsvis store forskjeller mellom målinger utført på sykehus og i primærhelsetjenesten. En nasjonal komité nedsatt etter initiativ fra Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus og Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi, har nå kommet med nye anbefalinger for protrombintidsanalysen.

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

Peroral antikoagulasjonsbehandling med warfarin er i dag et av de viktigste og mest kostnadseffektive medisinske behandlingstilbud. Selv om nye medikamenter er under utvikling og introduksjon, vil warfarinbehandling forbli et viktig behandlingstilbud. På grunn av smalt terapeutisk vindu og stor variasjon i det individuelle dose-responsforholdet, er god monitorering av behandlingen avgjørende. Effekten av warfarin rapporteres som en normalisert ratio mellom pasientens koagulasjonstid og koagulasjonstid i normalplasma. Enheten kalles internasjonal normalisert ratio (International Normalized Ratio (INR)) og i Norge kalles analysen PT-INR. Da INR-enheter ble innført i Norge i 1999, ble sykehuslaboratoriene anbefalt å standardisere analysen med kalibratorer fra Extern kvalitetssikring inom laboratoriemedicin i Sverige (EQUALIS) (1–3). Metoder som brukes i primærhelsetjenesten kan gi til dels store avvik i forhold til de EQUALIS-kalibrerte metodene (4). Det er viktig å holde PT-INR i ønsket nivå for å minske risiko for blødning eller residiv av tromboembolisk sykdom (5–8). PT-INR-resultatet viser intensitet av antivitamin K-effekten på ko-

gulasjonsfaktorene II (protrombin), VII og X. Selv om PT-INR-målinger i teorien skal gi samme verdi uavhengig av reagens eller metode, viser det seg i praksis at det kan foreligge systematiske forskjeller mellom metodene. I Sverige har man dokumentert god presisjon og stabilt PT-INR-nivå ved bruk av kalibratorer fra EQUALIS både i sykehus og i primærhelsetjenesten (9, 10).

PT-INR-måling er resultatet av en komplisert kaskade av reaksjoner mellom koagulasjonsfaktorer. Pasienter kan få ulike prøvesvar med forskjellige målemetoder som kan være av klinisk betydning. Internasjonalt er dette også et problem som spesielt er knyttet til bruk av instrumenter for pasientnær analysering, men også til metoder brukt ved sykehuslaboratorier (11, 12).

Målet i Norge er så langt som mulig å få likt nivå for PT-INR-målinger enten de utføres på sykehus eller i primærhelsetjenesten. Nivået bør også være likt det som er

i Norden og Europa for øvrig. Det pågår et nordisk samarbeid om dette, og i en fersk studie er det vist at nivået mellom sykehus i Norden er forholdsvis ensartet (upublisererte data). En nasjonal PT-INR-komité nedsatt etter initiativ fra NOKLUS og Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi, har nå kommet med anbefalinger når det gjelder PT-INR-analysen. Alle sykehuslaboratorier og større laboratorier som utfører målingene i plasma, bør bruke EQUALIS-kalibrering av sine metoder. På grunnlag av publisert litteratur, resultater fra ekstern kvalitetskontroll og fra studier og erfaringer, har komiteen kommet med følgende anbefalinger for metoder og instrumenter som brukes i primærhelsetjenesten.

### Anbefalinger

Alle metoder som brukes i primærhelsetjenesten, bør være evaluert av en leverandøruavhengig instans, for eksempel Skandinavisk utprøving av laboratoriestyr for primærhelsetjenesten (13). Det må legges vekt både på analytisk kvalitet og brukervennlighet.

**Tabell 1**

Metode	Thrombotest-reagens <sup>1</sup>	Coagu-Chek	Hemochron Jr. Signatur	ProTime
<i>Prøvemateriale</i>				
Plasma	Ja	Nei	Nei	Nei
Venefullblod	Ja	Nei	Ja	Nei
Kapillærfullblod	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Analysekvalitet</i>				
Presisjon, variasjonskoeffisient ≤ 5 %	Ja	Ja	Nei	Ja
Totalt avvik innenfor ± 20 %	Nei, for stor andel høye verdier	Ja	Nei, for stor andel høye og lave verdier	Nei, for stor andel høye og lave verdier
<i>Kontrollmulighet</i>				
Intern kvalitetskontroll	Ja	Nei	Ja	Nei
Ekstern kvalitetskontroll	Ja	Ja	Ja	Nei

<sup>1</sup> Thrombotest-reagenset brukes på instrumentene Thrombotrack (Axis-Shield/Medidor, Norge), Amelung (Medidor, Norge) og med manuell vippemetode

Thrombotest (Axis-Shield/Medidor, Norge), Hemochron Jr. Signatur (ITC, USA), ProTime (ITC, USA), CoaguChek (Roche Diagnostics, Tyskland). De fleste sykehuslaboratorier bruker SPA-reagens (Diagnostica Stago, Frankrike) eller Nycotest PT-reagens (Axis-Shield/Medidor, Norge).

**Anbefalte krav til analysekvalitet**

Det bør kunne dokumenteres en variasjonskoeffisient (ett standardavvik) i terapeutisk område på  $\leq 5\%$ . Det vil si at ved gjentatte målinger i samme prøve, bør forskjellen mellom gjennomsnittsverdien og det enkelte prøveresultat være mindre enn  $\pm 10\%$ . Ved sammenlikning med EQUALIS-kalibrerte metoder, bør minst 95% av målingene være innenfor  $\pm 20\%$ . Dette er i overensstemmelse med tilsvarende anbefalinger i Danmark (14).

**Kvalitetsovervåking**

Ved valg av instrument bør man, foruten analysekvalitet og brukervennlighet, ta hensyn til om det finnes kontrollmaterialer som er egnet til intern kvalitetskontroll og om det er mulig å delta i eksterne kvalitetskontrollprogrammer. Det må utføres regelmessig overvåking av egen metode ved bruk av egnede kontrollmaterialer. Hvis dette ikke er mulig, bør man ta kontakt med laboratoriekonsulent i NOKLUS for nærmere veiledning.

**Oppfølging**

Det er viktig at man til vanlig monitorerer pasienten med en og samme metode. Det bør vurderes om pasienter som krever en *spesielt nøyaktig* PT-INR-innstilling, skal få utført målingene med EQUALIS-kalibrert metode.

**Metoder brukt i primærhelsetjenesten**

Tabell 1 oppsummerer hvilket prøvemateriale som kan benyttes og hvilke kvalitetsmål som synes å være oppfylt for de pasientnære PT-INR-instrumentene som er i bruk i Norge. Ved nye produksjonsnummer av reagens, strimler og kyvetter kan analysekvaliteten endre seg noe.

Thrombotest, utført i kapillær- eller venefullblod, er den mest brukte metoden i primærhelsetjenesten i Norge. En studie fra Skandinavisk utprøving av laboratoriestyr for primærhelsetjenesten i 2002 viste at Thrombotest (fullblodsmålinger) i gjennomsnitt lå ca. 25% høyere enn en EQUALIS-kalibrert metode (citratplasma). Høsten 2004 gjennomførte produsenten av Thrombotest en rekalkibrering av Thrombotest-reagens tilpasset EQUALIS-kalibreringen. Det rekalkibrerte reagenset har vært levert fra desember 2004. Foreløpige undersøkelser har imidlertid vist at fullblodsmetoden fremdeles viser 15–20% høyere verdier i terapeutisk område sammenliknet med sykehusmetoder. Dette betyr at behandlingseffekten av warfarin blir overestimert og pasientene tilsvarende kan bli underdosert. Det er mindre avvik mellom Thrombotest målt i plasma og sykehusmetodene. Presisjonen til Thrombotest er like god som for metoder brukt i sykehus. Det finnes gode kontrollmaterialer både til intern og eksterne kvalitetskontroll av Thrombotest.

CoaguChek (kapillærfullblod) har vist den beste overensstemmelsen med EQUALIS-kalibrerte metoder. Presisjonen til CoaguChek er god. En ulempe med denne metoden er at det ikke kan benyttes veneprov for analyse. Dette kan for eksempel være et problem dersom legekontoret analyserer PT-INR for hjemmesykepleien. En annen ulempe er at det ikke finnes gode interne kontrollmaterialer til instrumentet. CoaguChek er i andre land mye brukt til egenmåling.

Hemochron Jr. Signatur (kapillær- og venefullblod) er nylig vurdert i en rapport fra Skandinavisk utprøving av laboratoriestyr for primærhelsetjenesten (13). Resultatene viste en dårligere presisjon enn anbefalt (stor variasjon ved gjentatte målinger av samme prøve), og det var for høy andel av resultater utenfor grensene på  $\pm 20\%$  sammenliknet med sykehusmetoden.

ProTime (kapillærfullblod) har i tidligere undersøkelser vist for stor andel av resultatene utenfor grensene på  $\pm 20\%$ . Målingene viser både for høye og for lave verdier sammenliknet med sykehusmetodene. Presisjonen har vist seg å være tilfredsstillende. Per dato tilbyr ikke NOKLUS eksterne kvalitetskontroller til dette instrumentet fordi det ikke finnes egnede kontrollmaterialer.

**Konklusjon**

Metoder for PT-INR-analyse bør tilfredsstillende definerte nasjonale kvalitetskrav. Per mars 2005 synes CoaguChek å tilfredsstillende disse kvalitetskravene. Thrombotest har god analytisk presisjon, men PT-INR-måling i fullblod i terapeutisk område er i gjennomsnitt 15–20% høyere enn målinger utført på sykehuslaboratorier. Hemochron Jr. Signatur har dårligere presisjon enn de andre instrumentene, og ProTime har størst andel for høye og for lave verdier i forhold til EQUALIS-kalibrert metode. God overvåking av kvaliteten er nødvendig for laboratorier som utfører PT-INR-målinger.

**Torleif Trydal**

Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) og Laboratorieavdelingen Sørlandet sykehus Kristiansand

**Bjørn Bolann**

Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi og Laboratorium for klinisk biokjemi Haukeland Universitetssykehus

**Frank Brosstad**

Indremedisinsk forskingssenter Rikshospitalet

**Sverre Sandberg**

sverre.sandberg@isf.uib.no  
NOKLUS  
Postboks 6165 Postterminal  
5892 Bergen  
og  
Laboratorium for klinisk biokjemi Haukeland Universitetssykehus

**Per Morten Sandset**

Hematologisk forskningslaboratorium Ullevål universitetssykehus

**Anne Stavelin**

NOKLUS

**Heidi Steensland**

Norsk klinisk-kjemisk kvalitetssikring Ullevål universitetssykehus

**Geir Thue**

NOKLUS

og

Oasen Legesenter Bergen

**Ole Rasmus Ødegaard**

Sentrallaboriet Aker universitetssykehus

**Oppgitte interessekonflikter:** Per Morten Sandset har mottatt honorar for foredrag/rådgivning fra AstraZeneca og for foredrag fra Nycomed. Sverre Sandberg har mottatt reise støtte til konferanse fra Roche. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

**Litteratur**

1. Ødegaard OR, Brosstad F, Hveding K et al. Nytt til medlemmene, Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi 1999; 2: 3.
2. www.equalis.se (28.4.2005).
3. Lindahl TL, Egberg N, Hillarp A et al. INR calibration of Owren-type prothrombin time based on the relationship between PT % and INR utilizing normal plasma samples. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1223–31.
4. Sandberg S. Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3435–6.
5. Sandset PM. Marevanbehandling. Oslo: Nycomed, 2004.
6. Reikvam Å, Sandset PM, red. Warfarinbehandling i praksis, tryggere antikoagulasjon. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling. Oslo: Den norske lægeforening, 2005.
7. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073–5.
8. Breen AB, Vaskinn TE, Reikvam Å et al. Warfarinbehandling og blødninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1835–7.
9. Hillarp A, Egberg N, Nordin G et al. Local INR calibration of the Owren type prothrombin assay greatly improves the intra- and interlaboratory variation. A three-year follow-up from the Swedish national external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 2004; 91: 300–7.
10. Hillarp A, Egberg N, Fagerberg I et al. Mer samstemmige laboratorieresultat etter overgangen til INR. Skillnaderna mellan sjukhus- och primärvårdslaboratorier utjämnade. *Läkartidningen* 2002; 99: 5068–74.
11. Murray ET, Greaves M. INRs and point of care testing. *BMJ* 2003; 327: 5–6.
12. Horsti J, Uppa H, Vilpo JA. Poor Agreement among prothrombin time international normalized ratio methods: comparison of seven commercial reagents. *Clin Chem* 2005; 51: 553–60.
13. www.skup.no (28.4.2005).
14. Kvalitetskrav og kvalitetsvurderingssystem for hyppigt udførte klinisk biokjemiske og klinisk mikrobiologiske analyser i almen praksis. Konsensumdokument. København: Praktiserende Lægers Organisasjon, 2003.