

# Protrombintid (PT-INR) på Rapidpoint Coag fra Bayer

## Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag</b> .....	2
<b>Planlegging</b> .....	4
<b>Analysemetodene</b> .....	6
<i>Rapidpoint Coag</i>	
<i>Referansemetoden</i>	
<i>Retningslinjer for kalibrering av protrombintid-analysen</i>	
<b>Gjennomføring</b> .....	7
<i>Prøvetaking og innsamling av prøvemateriale</i>	
<i>Prøvetaking på DSH</i>	
<i>Prøvebehandling på DSH</i>	
<i>Prøvebehandling på legekantorene</i>	
<i>Batch-til-batch variasjon</i>	
<i>Produktinformasjon</i>	
<b>Mål for analytisk kvalitet</b> .....	9
<b>Resultater</b> .....	10
<i>Intern kvalitetskontroll, Rapidpoint</i> .....	10
<i>Vurdering</i>	
<i>Presisjon</i> .....	11
<i>Under kontrollerte forsøksbetingelser</i>	
<i>På to legekantor</i>	
<i>Vurdering</i>	
<i>Riktighet</i> .....	12
<i>Referansemåling</i>	
<i>Ekstern kvalitetskontroll av referansemetoden</i>	
<i>Vurdering</i>	
<i>Korrelasjon under kontrollerte forsøksbetingelser</i>	
<i>Korrelasjon på to legekantor</i>	
<i>Venøse prøver i forhold til kapillære prøver</i>	
<i>Vurdering av metodeforskjeller</i> .....	25
<i>Holdbarhetsforsøk Rapidpoint</i> .....	27
<b>Evaluering av brukervennlighet</b> .....	28
<b>Vedlegg</b> .....	29
<i>Vedlegg 1. Intern kvalitetskontroll, Rapidpoint</i>	
<i>Vedlegg 2. Rådata, pasientprøver, legekantor A</i>	
<i>Vedlegg 3. Rådata, pasientprøver, legekantor B</i>	
<i>Vedlegg 4. Rådata, kapillære pasientprøver, DSH</i>	
<i>Vedlegg 5. Rådata, venøse pasientprøver, DSH</i>	
<i>Vedlegg 6. Rådata, holdbarhetsforsøk, Rapidpoint</i>	
<i>Vedlegg 7. Kommentarer fra Bayer AS</i>	

## Sammendrag

### **Bakgrunn**

Rapidpoint er et nytt instrument for måling av protrombintid-INR beregnet for bruk på legekantor. Rapidpoint er basert på Quicks metode for måling av protrombintid. Metodene som er i bruk på norske sykehus er basert på Owrens metode. Det kan benyttes både kapillærblod, venøst citratblod og citratplasma til analysing på Rapidpoint. Det trengs kun 1 dråpe kapillærblod (30-35 µl) til analysen og svaret foreligger innen 3 minutter. Måleområdet er fra 6 - 150 sekunder (tilsvarende ca. 0,3 – 7,8 INR ± 0,5). Hvis resultatet er utenfor måleområdet viser instrumentet ” > 150 sec”.

### **Formål**

- Teste presisjonen på Rapidpoint på to laboratorier i primærhelsetjenesten og under kontrollerte forsøksbetingelser på et klinisk kjemisk laboratorium.
- Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert PT-INR-metode.
- Undersøke om det er forskjeller på kapillære og venøse resultater (presisjon og riktighet).
- Evaluere systemet med hensyn til brukevennlighet og pålitelighet.
- Vurdere eventuelle forskjeller mellom Quick-baserte og Owren-baserte metoder.

### **Metode**

Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 118 venøse prøver og 32 kapillære prøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på laboratoriet, Diakonissehjemmets Sykehus (DSH) i Bergen. Innen-serie presisjon ble også bestemt på to legekantor vha. 40 kapillære prøver på hvert sted og 40 venøse prøver på det ene legekantoret. Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referansemåling. Alle målinger på Rapidpoint ble utført med samme lotnummer på teststrimlene.

Eventuelle forskjeller mellom Quick-baserte og Owren-baserte metoder ble vurdert ved at resultatene fra fire ulike instrument samlet ble sammenlignet med referansemålingene (samme prøvemateriale).

### **Resultat**

Under kontrollerte forsøksbetingelser er innen-serie presisjonen ca. 8 % for kapillære prøver (n = 31) og 5,5 % for venøse prøver, n = 118.

På de to legekantorene er presisjonen ca. 10 % for kapillære prøver (2x n = 40) og 5,4 % for venøse prøver (n = 40).

For venøse prøver tilfredsstilles et krav om at upresisjonen på protrombintid-analysen ikke bør overstige 6 %.

Rapid QC kvalitetskontroll viser en presisjon på ca. 7% under kontrollerte forsøksbetingelser. Resultater fra venøse prøver på Rapidpoint viser systematisk avvik fra referansemålingene i hele måleområdet. Venøse prøveresultat ligger høyere enn referansemetoden og 50% av resultatene har avvik på > +15% fra referansen. Enkeltprøver ligger mer enn 1,0 INR for høyt.

Kapillære prøver viser bedre samsvar med referansemetoden.

### **Evaluering av brukervennlighet**

Rapidpoint er lett å håndtere og enkel i bruk. Brukermanual er oversiktlig. Apparatet trenger minimalt med vedlikehold. Det er nyttig at teststrimlene kan sjekkes visuelt etter applisering av bloddråpen. Apparatet gir fra seg sjenerende lydsignaler. Dette kan slås av/på av brukeren selv.

***Konklusjon***

Rapidpoint egner seg til pasientnær testing av PT-INR på venøse prøver både i primærhelsetjenesten og på sykehuslaboratorier. Presisjonen på Rapidpoint venøse prøver tilfredsstillende analytisk mål for protrombintid-analysen. PT analysert i kapillært prøvemateriale viser større upresisjon. Venøse prøver på Rapidpoint ligger systematisk høyere enn referansemotoden. Rapidpoint kan kalibreres mot en valgt referansemotode. Store avvik på enkeltprøver er et generelt problem og skyldes mest sannsynlig en samlet påvirkning av flere faktorer, og ikke bare forskjell mellom Quick- og Owren-baserte metoder. Kontrollmaterialet har en variasjon som er noe større enn variasjonen for venøse prøver.

## Planlegging

Det har lenge vært interesse for en utprøving i regi av SKUP av flere av de nye koagulasjonsinstrumentene beregnet for primærhelsetjenesten. Bayer v/Marit Åssveen henvendte seg til SKUP om en utprøving av protrombintid på Rapidpoint i desember 1999. SKUP påtok seg oppdraget og sendte skriftlig tilbud med et foreløpig forslag til organisering av utprøvingen i begynnelsen av januar 2000. Det ble inngått muntlig avtale om utprøvingen umiddelbart etterpå. Utprøvingen skulle følge retningslinjer gitt i boken *Utprøving av analyseinstrumenter*, utgitt på Alma Mater Forlag høsten 1997. Dette innebærer en større utprøving på et klinisk kjemisk laboratorium og en utprøving på minst ett legekantor.

Protrombinanalysen på Rapidpoint bygger på Quickmetoden og er følsom for koagulasjonsfaktorene II, V, VII, X og fibrinogen. "Referansemetoden" er basert på Owrens metode med et reagens som er tilsatt faktor V og fibrinogen (kombinert reagens). Denne metoden er mer selektiv og kun følsom for nedsatt aktivitet av, eller mangel på, koagulasjonsfaktorene II, VII og X. Utprøvingen av Rapidpoint gjøres samtidig med en utprøving av fire andre metoder/instrumenter for måling av protrombintid. De fem utprøvingene gjøres parallelt, på klinisk kjemisk laboratorium, på samme pasientmateriale og mot samme "referansemetode". På denne måten kan de forventede forskjeller mellom Quickbasert metoden og "referansemetoden" overvåkes ved å vurdere måleresultatene fra utprøvingsinstrumentene samlet mot "referansemetoden".

I foreløpige samtaler mellom SKUP og Bayer var det enighet om at utprøvingen skulle omfatte følgende:

### *Utført på klinisk kjemisk laboratorium*

Innen-serie presisjon  
Korrelasjon med en "referansemåling"  
Kapillære/venøse prøver  
Evaluering av brukervennlighet  
Holdbarhetsforsøk, citratblod

### *Utført på to legekantor*

Innen-serie presisjon  
Korrelasjon med en "referansemåling"  
Kapillære/venøse prøver  
Evaluering av brukervennlighet

For å planlegge utprøvingen kalte SKUP inn til møte i Bergen 15. mars. På møtet deltok:

Marit Åssveen, Bayer

Representanter for andre firma som også har instrumenter med i utprøvingen

Berit Stølsnes og Tove Zakariassen, Laboratoriet, DSH

Jørn Schneede, Institutt for farmakologi, AHH

Nina Gade Christensen, NOKLUS

Grete Monsen, SKUP

På møtet ble vi enige om følgende:

Sverre Sandberg (NOKLUS/SKUP) og Grete Monsen har ansvaret for utprøvingen. Grete Monsen skriver protokoll for utprøvingsarbeidet. Hovedutprøvingen utføres på laboratoriet på Diakonissehjemmets Sykehus, Haraldsplass (DSH) i Bergen. Berit Stølsnes administrerer utprøvingen på DSH og har ansvar for at den gjennomføres i følge protokoll. I samarbeid med en av laboratoriekonsulentene i Akershus, Anne Lise Fossum, utvelges to legekantor i hennes ansvarsområde. Bayer besøker de tre utprøvingsstedene, leverer ut instrument og forbruksvarer, og gir opplæring i bruken av Rapidpoint så snart det er klart for oppstart.

Det praktiske arbeidet med utprøvingen skal foregå i perioden mai – juli, og bearbeiding av data og skriving av rapport gjøres i løpet av sommeren. Et første utkast til rapport diskuteres med Bayer, og eventuelle endringer og tilføyelser gjøres før utprøvingsoppdraget er ferdig.

Detaljert protokoll for utprøvingen ble skrevet og godkjent i april, og kontrakt om utprøvingen ble undertegnet 14. april.

#### *Utprøving i primærhelsetjenesten*

Utprøvingen i primærhelsetjenesten gjøres på Sørumsand legesenter og Torshov legesenter.

Anne Lise Fossum veileder legekantorene og tilrettelegger arbeidet for dem.

Sørumsand legesenter har totalt 4 medarbeidere, 1 legesekretær og 3 sykepleiere. Alle er involvert i legekantorets daglige laboratoriearbeid som blant annet omfatter analysering av TT-INR (venøse prøver) på Thrombotrack. De har ikke kjennskap til Rapidpoint forut for utprøvingen. Alle de 4 medarbeiderne deltar i utprøvingsarbeidet.

Torshov legesenter har 2 medarbeidere som er helsesekretærer. Begge to utfører laboratoriearbeid som blant annet omfatter analysering av TT-INR (venøse prøver) på Thrombotrack. De har ikke kjennskap til Rapidpoint fra før og deltar begge i utprøvingsarbeidet.

## Analysemetodene

### **Rapidpoint Coag**

Rapidpoint Coag er et koagulasjonsinstrument som måler Protrombintid (PT) i kapillærblod, venøst citratblod og citratplasma. Apparatet kan brukes både med strøm og batteri (oppladbare, innebygde batterier). Rapidpoint kan kalibreres mot en valgt referansemetode.

PT-testen er en Quick-basert metoden hvor testkortets reagens inneholder humant placenta tromboplastin, kalsiumklorid (kun PT-ONE kort), buffer, stabilisator og paramagnetiske jernoksidpartikler.

Testen er følsom for på faktorene II, V, VII, X og fibrinogen.

Det finnes to typer PT-testkort: PT-NC testkort til analyse av kapillærblod og PT-ONE testkort til analyse av citratplasma/citratblod. Prøvevolum er minimum 30-35 µl og for kapillære prøver benyttes bloddråpe nummer 2. Når bloddråpen appliseres på testkortet fylles reaksjonskammeret vha kapillærkraft og blodet løser opp reagenset. En elektromagnet slår seg av og på hvert sekund. Jernoksidpartiklene reiser seg når magneten er på og legger seg når magneten går av.

Partikkelbevegelsen måles fotometrisk vha. lys i området 800-2500 nm. Etersom blodet koagulerer vil partikkelbevegelsen minske og til slutt stoppe. Tiden fra blodprøven appliseres til koagulasjon inntreffer måles og konverteres til INR.

Den opprinnelige Quickmetoden benytter en prøvefortynning på 1:3, mens blodet appliseres ufortynnet på teststrimmelen til Rapidpoint.

Normaltid (MNPT) og ISI-verdi er lagret på testkortets magnetstripe og er beregnet hos produsenten (CVDI) i USA. Det er forskjellig ISI-verdi og normaltid ut fra hvilken citratkonsentrasjon man har i prøveglasset; 3,2 % eller 3,8 % citrat.

Både ISI-verdi og MNPT-verdi kan endres hvis ønskelig. ISI-verdi og MNPT-verdi i denne utprøvingen er oppgitt fra leverandør. ISI-verdi er tilnærmet lik 1,0 både for kapillært og venøst kort. MNPT-verdi er 16,0 sek for venøst kort og 11,0 sek for kapillært kort.

### **Referansemetoden**

Laboratoriet på Diakonissehjemmets Sykehus analyserer PT-INR på instrumentet StaCom med SPA-reagens fra Stago. Metoden er basert på Owrens metode med kombinert reagens.

Sluttfortynningen i prøven er 1:21. Metoden er følsom for nedsatt aktivitet av koagulasjonsfaktorene II, VII og X, og den er ikke følsom for heparin. PT-analysen kalibreres vha. to kalibratorene fra EQUALIS, i følge anbefaling fra laboratoriekomiteen for overgang til INR i Norge.

### **Retningslinjer for kalibrering av PT-INR**

I følge WHO's retningslinjer skal en kalibrering av protrombinmetoden gjøres vha. 20 normalplasma og 60 AK-plasma. Dette er ikke praktisk gjennomførbart for rutineanalyser.

SKUP er blitt lovet 27 sertifiserte kalibratorene (7 normalplasma og 20 AK-plasma) fra *European Concerted Action for Anticoagulation (ECAA)* v/prof. Poller i Manchester. Fordi disse kalibratorene først er leveringsklare i september/oktober, gjøres utprøvingen av Rapidpoint i to trinn. I første omgang er Rapidpoint sammenlignet med en EQUALIS-kalibrert "referansemetode". Pasientmaterialet som inngår i utprøvingen er frosset ned i minus 80 graders frys. Høsten 2000 vil SKUP/ Haraldsplass samkjøre EQUALIS og ECAA-kalibratorene. Basert på resultatene av denne samkjøringen blir det skrevet en tilleggsrapport.

## Gjennomføring

### *Prøvetaking og innsamling av prøvemateriale*

Prøvene til utprøvingen ble tatt av pasienter som skulle ha sin PT-verdi analysert i en vanlig rutinekontroll. Pasientene deltok frivillig i prosjektet og undertegnet et samtykkeskriv før prøvetaking. I utgangspunktet ble alle pasienter der PT-INR var rekvirert inkludert, men det ble ikke tatt prøver av pasienter som ble behandlet med heparin.

Rapidpoint analyserer protrombintid på kapillærblod, venøst citratblod og citratplasma. Ved kapillær prøvetaking skal andre bloddråpe benyttes til analysering.

DSH brukte Safety Lancet med stikkedybde 2,25 mm til kapillær prøvetaking. Legekontor A og legekontor B benyttet seg av Minilansett (Bayer).

Både kapillærblod og citratblod ble analysert i duplikat på Rapidpoint. I følge Rapidpoints bruksanvisning for måling av fullblodsprøver, bør prøven analyseres innen 3 timer fra prøvetaking. Under denne utprøvingen ble tidsfristen satt ned til 1 time pga videre behandling av prøven. Det ble tatt prøver av 118 pasienter på DSH, og av 40 pasienter på hvert av legekontorene.

### *Prøvetaking på DSH*

Prøvetakingen på DSH ble standardisert. Før prøvetaking satt alle pasientene rolig i minst 15 minutter. Pasientenes fingre ble varmet opp med en varmepose for å bedre

blodgjennomstrømmingen. Først ble kapillærprøve nummer 1 tatt. Deretter ble venepreven tatt med moderat stase fra samme side (høyre/venstre) som den kapillære prøven. Veneprevene ble tappet på Vacutainer 4,5 ml rør med blå kork. Rørene inneholder 3,8 % citrat. Det ble benyttet ”grønne og gule” nåler, med G mellom 21 og 19. Det ble ikke benyttet ”kasteglass”.

Hvis andre prøver var rekvirert i tillegg til PT-INR, ble prøveglasset til koagulasjon tatt som glass 2 eller 3. Til slutt ble kapillærprøve nummer 2 tatt fra motsatt side (den siden som ikke hadde stase). Total prøvetakingstid var under 15 minutter.

### *Prøvebehandling på DSH*

Kapillærprøvene ble analysert umiddelbart på Rapidpoint. Det ble benyttet minipipette 35µl for overføring av blodet til testkort både for kapillære og venøse prøver. Citratprøvene ble blandet forsiktig rett etter prøvetaking ved å vende dem tre til fire ganger. De ble analysert på Rapidpoint innen 1 time og blandet godt før analysering. Deretter ble prøvene sentrifugert 15 minutter ved 2500 g (ikke senere enn to timer fra prøvetaking). Prøvene ble analysert i duplikat på ”referansemetoden” og deretter ble plasma overført til et kryorør av ikke-aktiverende materiale innen to timer fra sentrifugering. For avpipettering av plasma ble det benyttet plastikkpipette. Rørene ble korket og frosset ned i minus 80 graders frys til nye forsøk senere (bl.a. samkjøring med ”Poller-kalibratorer”).

De frosne plasmaprøvene fra legekontorene ble hurtig tint i 37 graders vannbad og analysert umiddelbart på ”referansemetoden. Prøvene fra hvert legekontor ble analysert i serie.

### *Prøvebehandling på legekontorene*

Utprøvingen skulle avspeile hverdagen på legekontoret og medarbeideren skulle følge vanlige rutiner.

De to kapillære prøvene ble tatt først med to stikk – ett i hver hånd, og analysert umiddelbart på Rapidpoint. Det ble benyttet 50µl kapillærrør og ballong (Bayer) for overføring av blodet til testkortet. Deretter ble venepreven tatt etter samme prosedyre som ved DSH (se over). Prøven (citratblod) ble umiddelbart analysert på legekontorets rutinemetode for PT og i tillegg i duplikat på Rapidpoint. Så ble prøven sentrifugert i 15 minutter ved 2500g og citratplasma ble avpipettert

vha plastikkpipette og overført til et rør av ikke-aktiverende materiale som korkes. Plasmaprøvene ble frosset ned i minus 20 graders frys på legekantoret. En gang per uke ble de frosne prøvene sendt til det lokale sentrallaboratorium og oppbevart i minus 80 graders frys frem til analysering på ”referansemetoden”.

### ***Batch-til-batch variasjon***

Batch-til-batch variasjon fremtrer som oftest som forskjeller i nivå (riktighet) på analyseresultater fra ulike produksjoner av reagens og teststrimler, men kan også gi seg utslag i varierende presisjon. Kvalitetsforskjell mellom batcher er et analytisk problem hvis forskjellen mellom batchene blir stor. Batch-til-batch variasjon kan i de fleste tilfeller overvåkes vha. intern kvalitetskontroll.

Denne utprøvingen er utført på *en* produksjonsbatch av reagensstrimler. Resultatene fra utprøvingen gjelder kun for denne batchen. Batch-til-batch variasjon er ikke undersøkt.

### ***Produktinformasjon***

Under utprøvingen har følgende utstyr og forbruksvarer vært benyttet:

Sta Compact:

SPA-reagens lot nr: 992791

EQUALIS kalibrator (INR 0,95) lot nr: 01

EQUALIS kalibrator (INR 4,03) lot nr: 02

Kontroll Scandinorm lot nr: 992075, fasit = 0,96 INR

Kontroll Scandipath lot nr: 992102, fasit = 2,74 INR

Rør til citratplasma : 1,5 ml kryorør for koagulasjonsanalyser fra Tamro, SCT-150-C

Rapidpoint:

Instrument serienr: 04004 (legekantor A), 04001 (legekantor B), 03997 (DSH)

PT-NC kort lot nr: 307010002 (alle tre utprøvningsstedene)

PT-ONE kort lot nr: 308119903 (legekantor A + DSH)

Kontroll PT-NC Level 1 lot nr: 221020001

Kontroll PT-NC Level 2 lot nr: 222010001

Kontroll PT-ONE Level 1 lot nr: 219020001

Kontroll PT-ONE Level 2 lot nr: 220089901

Utstyr til applisering av kapillær blod: 50µl kapillærrør og ballong (Bayer); legekantor A og B

Minipipette 35 µl; DSH

Opplysninger om pris fåes ved å kontakte leverandør.



## Mål for analytisk kvalitet

Det finnes foreløpig ikke felles anbefalte kvalitetsmål for protrombintidanalysen.

Det kan stilles krav til en analyses presisjon og riktighet ut fra biologisk variasjon. På bakgrunn av tillatt upresisitet og uriktighet kan det beregnes 95% toleransegrenser for et maksimalt tillatt avvik fra referanseverdi [1].

Den intra-individuelle biologiske variasjon av PT-INR hos pasienter under antikoagulasjonsbehandling er i to ulike publikasjoner oppgitt til henholdsvis 10% [2] og 14% [3].

Basert på dette bør den tilfeldige analytiske variasjon for PT-analysen isolert sett ikke overstige 5 - 7%, og et systematisk avvik bør være mindre enn 4 - 5%.

I vurdering av ekstern kvalitetskontroll i regi av DEKS (Danmark), Lab Quality (Finland), NEQAS (England) og NOKLUS/NKK i Norge, stilles krav om at tillatt maksimalt avvik på protrombintid-resultater ikke skal overstige  $\pm 15\%$ . Ut fra dette kravet *kan* det derfor tolereres en analytisk upresisitet opp til 7,5%, hvis bias er null (ikke realistisk i lengden). Påvises systematiske avvik fra referanseverdi, må upresisiteten være mindre.

1. Fraser og Hyltoft Petersen, Scand J Clin Lab Invest, 1993
2. Kjeldsen, Flensted, Hyltoft Petersen og Brandslund, Clin.Chem., 1997
3. Lassen, Brandslund og Antonsen, Clin. Chem., 1995

### *Konklusjon*

Hvis målet om maksimalt avvik mindre enn  $\pm 15\%$  på PT-resultat skal kunne oppnås, bør den analytiske upresisiteten på protrombinanalysen ikke overstige 6%, hvis det i tillegg skal være rom for et systematisk avvik på opp til 5%.

## Resultater

### *Intern kvalitetskontroll Rapidpoint*

De tre utprøvningsstedene har hatt samme lot nummer på kontrollmaterialet. Kvalitetskontrollresultater fra legekantor A og B er behandlet hver for seg fordi det ene legekantoret benyttet kontroll tilhørende PT-NC kort og det andre benyttet kontroll til PT-ONE kort.

Kontrollmaterialet er levert av Bayer og består av engangssampuller som er ferdig til bruk.

Ampullene inneholder en glasskapsel med frysetørret humant plasma og en løsning. I kontrollen til PT-NC kortet er løsningen tilsatt kalsiumklorid og i kontrollen for PT-ONE kortet består løsningen av deionisert vann. Når glasskapselen knekkes må kontrollen for PT-NC kort brukes straks og kontrollen for PT-ONE kort må brukes innen 5 minutter. Rapidpoint utgir kontrollresultater i "sekunder". Dette er ikke reelle klokkesekundverdier. Det er ikke oppgitt PT-verdier på kontrollene.

I kolonner merket med stjerne (\*) er det ikke regnet presisjon pga for få data.

Resultater for PT-NC kontroll er vist i tabell 1 og 2.

Resultater for PT-ONE kontroll er vist i tabell 3 og 4.

Rådata, vedlegg nr. 1.

Tabell 1. Resultater. Rapidpoint INR kontroll PT-NC level 1 fra Bayer.

INR Kontroll Oppgitt verdi	Analysested	"sek" Gjennomsnittsverdi	CV% med 95% konfidensintervall	n
8 – 14 "sek"	DSH	8,6	4,5 (3,3 – 7,0)	15
	Legekantor B	9,0	*	6

Tabell 2. Resultater. Rapidpoint INR kontroll PT-NC level 2 fra Bayer.

INR Kontroll Oppgitt verdi	Analysested	"sek" Gjennomsnittsverdi	CV% med 95% konfidensintervall	n
35 – 70 "sek"	DSH	58,6	7,0 (5,1 – 11,0)	15
	Legekantor A	72,1	*	5
	Legekantor B	61,7	*	6

Tabell 3. Resultater. Rapidpoint INR kontroll PT-ONE level 1 fra Bayer.

INR Kontroll Oppgitt verdi	Analysested	"sek" Gjennomsnittsverdi	CV% med 95% konfidensintervall	n
8 – 14 "sek"	DSH	8,6	6,1 (4,3 – 11,3)	10
	Legekantor A	8,3	*	5

Tabell 4. Resultater. Rapidpoint INR kontroll PT-ONE level 2 fra Bayer.

INR Kontroll Oppgitt verdi	Analysested	"sek" Gjennomsnittsverdi	CV% med 95% konfidensintervall	n
43 – 72 "sek"	DSH	59,3	6,7 (4,7 – 12,5)	10

### Vurdering

Dag-til-dag variasjonen på kontrollmaterialet er mellom 4,5 og 7,0 % under kontrollerte forsøksbetingelser, og er beregnet på bakgrunn av oppgitte ”sekund”-verdier. Disse ”sekund”-verdiene samsvarer ikke med klokkesekunder. Det er ikke oppgitt PT-verdier på kontrollene til Rapidpoint, fordi PT-verdiene er avhengig av hvilken ISI- og MNPT-verdi som benyttes. Den høye kontrollen bruker over 150 klokkesekunder på å koagulere. En kontroll i dette området er ikke egnet til overvåking av analysekvalitet.

### Presisjon

#### Utprøving under kontrollerte forsøksbetingelser

Innen-serie presisjon ble beregnet fra 32 kapillære og 118 venøse prøver analysert i duplikat. Av totalt 41 kapillære prøver finnes det kun enkeltmåling på 7 stykker. I tillegg var en prøve over måleområde på Rapidpoint og en prøve manglet svar fra Rapidpoint.

PT-verdiene ble gruppert i to nivå, og beregninger ble gjort på hvert nivå. Presisjonen ble også beregnet for alle data samlet. Det ble påvist en slenger i det samlede datamaterialet.

I datamaterialet for venøse prøver (n = 118) ble det ikke påvist slengere. Av totalt 119 prøver falt et prøveresultat ut pga at målingen var over måleområde på Rapidpoint. Materialet ble også her gruppert i to nivå, og beregninger ble gjort på hvert nivå.

Resultatene er vist i tabell 5.

Rådata, pasientprøver, vedlegg 4 og 5.

Tabell 5. Presisjon på Rapidpoint kapillære og venøse prøver. Resultater fra klinisk kjemisk lab.

Gjennomsnitt INR	Range INR	Prøvemateriale	CV % innen-serie med 95% konfidensintervall	n
1,53	(0,9 – 2,2)	kapillærblod	9,7 (7,1 – 15,0)	16
3,06	(2,3 – 4,9)	kapillærblod	8,6 (6,3 – 13,2)	16
Alle data samlet		kapillærblod	7,6 (6,0 – 10,1)	31*
2,02	(1,0 – 2,6)	venøst citratblod	6,1 (5,2 – 7,5)	57
3,66	(2,7 – 6,3)	venøst citratblod	5,0 (4,2 – 6,1)	61
Alle data samlet		venøst citratblod	5,5 (4,9 – 6,4)	118

\* Påvist en slenger.

#### Utprøving på to legekantor i primærhelsetjenesten

Innen-serie-presisjonen er beregnet etter at 40 kapillærprøver er målt i duplikat (to stikk pr. pasient) på legekantor A og B. PT-verdiene ble gruppert i to nivå etter resultater < 2,0 INR og resultater > 2,0 INR. Beregninger ble gjort på hvert nivå.

I tillegg er det på legekantor A beregnet innen-serie-presisjon på 40 venøse prøver (citrattblod) målt i duplikat. PT-verdiene ble også her gruppert i to nivå, og beregningene ble gjort på hvert nivå. Det ble ikke påvist slengere i noen av datamaterialene.

Resultatene er vist i tabell 6.

Rådata, pasientprøver, vedlegg 2 og 3.

Tabell 6. Presisjon på Rapidpoint. Resultater fra legekantor A og B.

Gjennomsnitt INR	Nivå, INR	Legekantor prøvemateriale	CV % innen-serie med 95% konfidensintervall	n
1,7	(1,4 – 1,9)	A kapillær	10,9 ( 8,2 – 16,7 )	17
2,5	(2,0 – 3,0)	A kapillær	9,4 ( 7,2 – 13,3 )	23
Alle data samlet		A kapillær	10,0 ( 8,1 – 12,7 )	40
1,7	(0,9 – 1,9)	B kapillær	10,2 ( 7,7 – 15,1 )	19
2,4	(2,0 – 3,6)	B kapillær	9,2 ( 7,1 – 13,3 )	21
Alle data samlet		B kapillær	9,7 ( 8,0 – 12,5 )	40
2,0	(1,5 – 2,4)	A venøst	5,2 ( 4,0 – 7,4 )	22
2,9	(2,4 – 3,8)	A venøst	5,4 ( 4,0 – 8,0 )	18
Alle data samlet		A venøst	5,4 ( 4,4 – 6,9 )	40

### Vurdering

Metoder for måling av PT-INR på sykehus og i primærhelsetjenesten bør ha en analytisk upresisjon som ikke overstiger 6%. PT analysert i veneblod har god presisjon, og ligger innen for kravet på 6% både for legekantor A og under kontrollerte forsøksbetingelser. PT analysert i kapillærblod viser en variasjon mellom 8 – 11% på Rapidpoint.

### Riktighet

#### Referansemåling

Laboratoriet på Diakonissehjemmets Sykehus analyserer PT-INR på instrumentet StaCom med SPA-reagens fra Stago. PT-analysen kalibreres vha. to kalibratorene fra EQUALIS, i følge anbefaling fra laboratoriekomiteen for overgang til INR i Norge. EQUALIS-kalibratorene har verdiene 0,95 og 4,03. Kalibratorene er sporbare til referanse-tromboplastin RBT/90 fra WHO. Fire svenske og to norske laboratorier deltar i arbeidet med å sette INR-verdier på kalibratorene. De gitte verdier verifiseres i Linkjøping og Stockholm ved analysing direkte mot referanse-tromboplastinet fra WHO, og i følge WHO's retningslinjer om 20 + 60 kalibrering. Verdiene viser meget godt samsvar.

Som intern kvalitetskontroll benyttes Scandipath fra Stago daglig. Laboratoriets krav til dag-til-dag presisjon på kontrollresultatene er en CV under 3% og 6% på henholdsvis normalt og høyt nivå. Innen samme batch er variasjonen mindre. I utprøvningsperioden var innen-serie presisjon på referansemetoden 1,5 %, beregnet på bakgrunn av pasientprøvene som inngikk i utprøvingen. Dag-til-dag presisjonen beregnet på bakgrunn av resultater fra intern kvalitetskontroll var 2% på INR-nivå = 1 og 3,8% på INR-nivå = 2,7. Resultater fra intern kvalitetskontroll var tilfredsstillende under hele utprøvingen.

#### Ekstern kvalitetskontroll av referansemetoden

På vegne av Lab Quality, har NOKLUS i samarbeid med Norsk kvalitetskontroll (NKK) overtatt utsendelsene av ekstern kvalitetskontroll til koagulasjonsanalyser på norske sykehus. Det har vært tre utsendelser av til sammen fem ulike PT-kontroller så langt dette året, i mars, juni og august. Kontrollene har ikke fasit fra en referansemetode. Det etableres et metodegjennomsnitt for hver kombinasjon av reagens/kalibrator som er i bruk på norske sykehus. Resultatene på

hvert laboratorium vurderes mot dette gjennomsnittet. Laboratoriet, DSH, deltar i dette kontrollprogrammet. SKUP fikk anledning til å benytte disse kontrollene i utprøvningsarbeidet. I Danmark kalibreres protrombin-analysen vha. en dansk nasjonal ISI-kalibrator på normalt og terapeutisk nivå, fremstilt hos Karin Kynde i Roskilde. Normal kalibrator 99 er pr. definisjon satt til 1,00 INR, på bakgrunn av plasma fra 20 friske kvinner og 20 friske menn. ISI kalibrator 99 er bestemt til 2,49 INR av van Besselar, Leiden, Nederland, med manuell vippeteknikk og referansetromboplastin OBT/79. Karin Kynde har velvilligs stilt disse kalibratorene til disposisjon for SKUP til bruk i utprøvingen, der de har vært benyttet som kontroller med fasit. Resultater fra ekstern kvalitetskontroll er fremstilt i tabell 7.

Tabell 7. Ekstern kvalitetskontroll på StaCom

Kontroll/ Kalibrator	SPA/EQUALIS Norsk gjennomsnittsverdi INR	Fasit INR	Definert verdi INR	StaCom DSH INR	n
NOKLUS/NKK Kontroll 10200	1,00			0,94	8
NOKLUS/NKK Kontroll 20300	2,41			2,30	10
NOKLUS/NKK Kontroll 30500	4,10			3,74	4
NOKLUS/NKK Dansk kontroll 1	0,97			0,90	2
NOKLUS/NKK Dansk kontroll 2	2,58	2,61		2,54	2
Dansk normal-kalibrator 99			1,00	0,94	12
Dansk ISI-kalibrator 99		2,49		2,25	12

### Vurdering

StaCom på DSH gir PT-verdier som ligger litt i underkant av det norske landsgjennomsnittet for tilsvarende metoder (metoder med SPA-reagens og EQUALIS-kalibratører). Verdiene ligger også i underkant av fasitverdier på danske kontroll- og kalibratormaterialer. For verdier rundt 1 INR er avviket ubetydelig. Verdier mellom 2 og 4 INR ligger i gjennomsnitt ca. 0,15 INR-enheter lavere enn landsgjennomsnittet og/eller fasit. Dette har ingen klinisk betydning, men vil bli tatt med under vurdering av spredningsdiagram og differanseplott i sammenligning av Rapidpoint og referansemetoden.

### *Korrelasjon under kontrollerte forsøksbetingelser*

Korrelasjon ble gjort med 118 venøse og 40 kapillære prøver på Rapidpoint. Referansemålingene er utført i citratplasma. Korrelasjonen er fremstilt i spredningsdiagram og differanseplott. Det er utført enkel lineære regresjonen hvor punkt med residual som ligger utenfor  $0 \pm m \cdot SD_{\text{residual}}$  defineres som slenger. Faktoren  $m$  er avhengig av testens signifikansnivå (her 5%) og antall prøver som inngår i regresjonen. For kapillær prøvene er  $m = 3,22$  ( $n = 40$ ) og for de venøse prøvene er  $m = 3,52$  ( $n = 118$ ).

### Spredningsdiagram

Til lineær regresjon benyttes gjennomsnittet av duplikatmålingene både på x-akse (StaCom resultater) og y-akse (Rapidpoint resultater). Dette gir mindre usikkerhet i regresjonsparameterene og spredningsdiagrammet vil bedre illustrere eventuelle forskjeller mellom de to metodene. For 8 kapillærprøver finnes bare enkeltmåling på Rapidpoint, men disse resultatet er likevel tatt med i spredningsdiagrammet.

### Differansplott

I differanseplottet representerer x-aksen gjennomsnittet av referansemålingene og y-aksen viser differansen mellom Rapidpoint første måling og gjennomsnittet av referansemålingene. Differanseplottet avspeiler dermed Rapidpoint-resultatenes totale målefeil (både tilfeldig og systematisk avvik).

Grensene i differanseplottet er basert på de to metodenes dag-til-dag presisjon beregnet fra intern kvalitetskontrollmaterialet.  $CV_{\text{dag-til-dag}}$  på Rapidpoint er beregnet til 6,2% (gjennomsnitt CV fra to kontrollnivå) og dag-til-dag presisjonen på referansemetoden er 3,8% (PT-nivå = 2,7).

Beregnet CV for differansen mellom de to metodene blir 7,3%. Dette gir toleransegrenser på  $\pm 14,5\%$ . Det forventes at 95% av punktene skal falle innenfor disse grensene hvis det ikke er systematisk avvik mellom de to metodene.

I differanseplottet er toleransegrenser på  $\pm 15\%$  tegnet inn. Disse grensene samsvarer med grensen for totalt avvik som benyttes av NOKLUS i bedømmelsen av resultater på ekstern kvalitetskontroll.

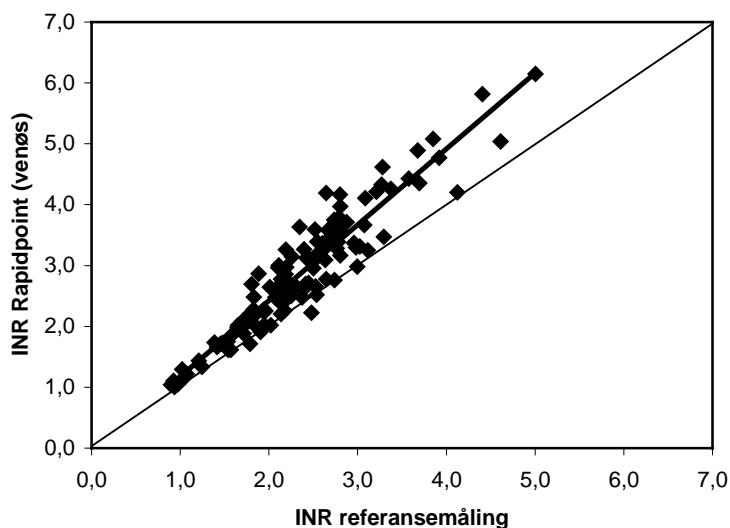
### Resultater, korrelasjon under kontrollerte forsøksbetingelser

Resultater fra korrelasjon med 118 venøse prøver er vist i spredningsdiagram, figur 1 og i et differanseplott, figur 2.

Resultatene fra korrelasjon med 40 kapillære prøver er vist i et spredningsdiagram, figur 3, og i et differanseplott, figur 4.

Resultater fra lineær regresjon er samlet i tabell 8 og tabell 10, og avvik mellom metodene er vist i tabell 9.

### Venøse prøver fra DSH



Figur 1. Spredningsdiagramm med trendlinje og ideel linje, n = 118.  
Venøse prøver på Rapidpoint, citratplasma på StaCom.

Tabell 8. Lineær regresjon DSH. Rapidpoint venøseprøver vs StaCom.

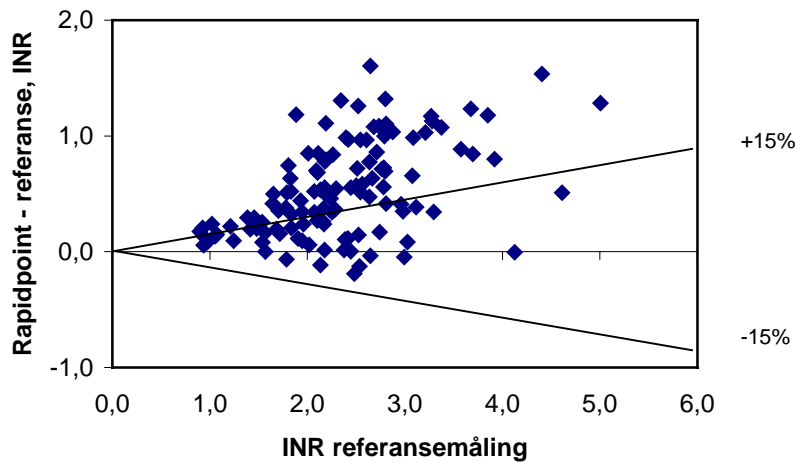
Regresjonsligning:  $y = 1,25x - 0,07$   
 Determinasjonskoeffisienten:  $R^2 = 0,90$   
 Standardfeil SE/x: 0,33  
 Antall observasjoner: 118  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, SEa: 0,04  
 Usikkerhet ved beregnet intercept, SEb: 0,10  
 Vinkelkoeffisient a er signifikant  $\neq 1$ ,  $p \ll 0,001$   
 95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,26 – 0,13;  
 skjæringspunkt b er ikke signifikant  $\neq 0$

Tabell 9. Avvik (bias) mellom metodene.

Nivå INR	INR, Rapidpoint – referanse Gjennomsnittsdifferanse med 95% konfidensintervall	SD for differansene	Antall differanser
2,04 (1,0 – 2,6)	0,25 (0,20 – 0,30)	0,19	57
3,61 (2,7 – 6,3)	0,75 (0,66 – 0,84)	0,35	61

### Vurdering

Det er bedre samsvar mellom Rapidpoint og referansemålingene for PT-verdier < 2,7 INR enn for verdier > 2,7 INR. Rapidpoint-målingene ligger generelt høyere enn referansemålingene. I område < 2,7 INR ligger Rapidpoint resultatene ca. 0,3 enheter høyere, og for verdier > 2,7 INR er forskjellen øket til 0,8 INR-enheter. Enkeltprøver viser større avvik og vil bli vurdert i avsnittet om metodeforskjeller. Hvis referansemetoden justeres opp 0,1 INR-enheter i forhold til resultatene på ekstern kvalitetskontroll, gir ikke dette utslag av betydning for vurderingen.



Figur 2. Differanseplott med resultater fra duplikatmålinger fra StaCom på x-aksen, og forskjellen mellom Rapidpoint, venøse prøver, og referansen på y-aksen. n = 118. DSH.

### Vurdering

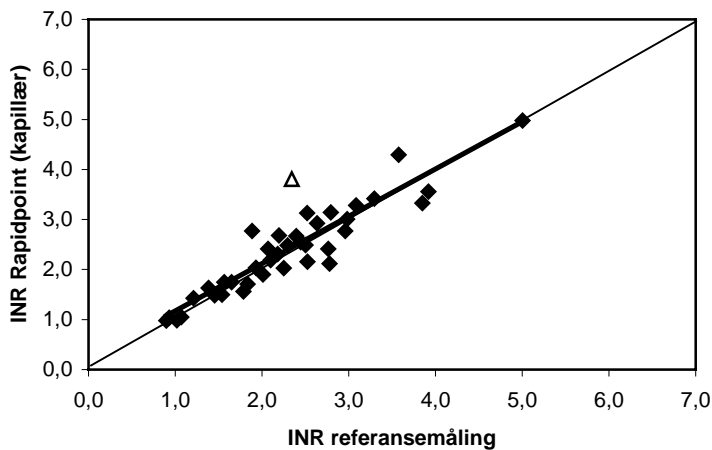
PT på Rapidpoint ligger systematisk høyere enn referansemålingene. Avviket øker med økende PT-verdi. 58% av resultatene (68 av 118) faller utenfor grensen +15%. Tolkningen av differanseplottet blir ikke annerledes om referansemetoden justeres opp med 0,1-enheter INR på bakgrunn av resultatene fra ekstern kvalitetskontroll. Enkeltprøver på Rapidpoint viser avvik opp mot 1,0 – 1,5 INR-enheter fra referansen. Resultater med stort avvik vil bli vurdert nærmere i et eget avsnitt om metodeforskjeller.



### Kapillære prøver fra DSH

Totalt var det 39 kapillære prøver som ble analysert på Rapidpoint og sammenlignet med citratplasma analysert på StaCom. Ett resultat utelukkes fordi målingen falt utenfor måleområdet til Rapidpoint instrumentet. I tillegg falt ett målepar ut pga at det manglet analysesvar fra Rapidpoint. I syv av resultatparene forelå det kun et prøvesvar fra Rapidpoint. Vi har valgt å ta disse med i spredningsdiagrammet og i utregningen av lineær regresjon.

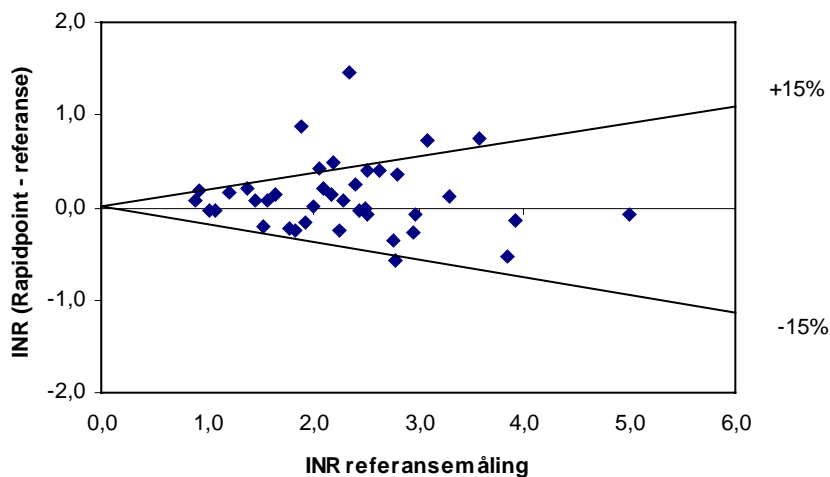
Det ble påvist en slenger som er markert med trekantsymbol i spredningsdiagrammet.



Figur 3. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje, n = 38. Kapillær prøver på Rapidpoint vs citratplasma på StaCom. Punkt for slenger er markert med trekantsymbol.

Tabell 10 . Lineær regresjon DSH. Rapidpoint kapillære prøver vs StaCom.

<p>           Regresjonsligning: <math>y = 0,94x + 0,20</math>            Determinasjonskoeffisienten: <math>R^2 = 0,88</math>            Standardfeil SE/x: 0,316            Antall observasjoner: 38            Antall slengere: 1            Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, SEa: 0,06            Usikkerhet ved beregnet intercept, SEb: 0,14            95% konfidensintervall for vinkelkoeffisient: 0,83 – 1,06;            vinkelkoeffisient a er ikke signifikant <math>\neq 1</math>            95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,09 – 0,49;            skjæringspunkt b er ikke signifikant <math>\neq 0</math> </p>
--



Figur 4. Differanseplott med referansemåling (dobbelprøver) på x-aksen, og forskjellen mellom første kapillærprøve på Rapidpoint og referansemålingene på y-aksen, n = 39. DSH.

#### *Vurdering*

Det er større usikkerhet knyttet til lineær regresjon med et antall på 38 kapillære prøver. Likevel viser de kapillære prøvene bedre samsvar med referansemetoden enn for venøse prøver.

PT-verdier for kapillære prøver viser jevn spredning rundt null-linjen. 24% av resultatene (9 av 38) faller utenfor grensene på  $\pm 15\%$ .

Store avvik for enkeltprøver skyldes sannsynligvis en samlet påvirkning av flere faktorer. Dette blir diskutert under avsnittet om metodeforskjeller.

### *Korrelasjon og regresjon på legekantorene*

Korrelasjon ble gjort med 39 pasientprøver på hvert legekantor og er fremstilt i spredningsdiagram og differanseplott. En prøve falt vekk pga at referanseprøven manglet. Legekantor A har analysert både kapillære og venøse prøver. Legekantor B har analysert kapillære prøver. Referansemålingene er utført i citratplasma. Spredningsdiagrammet fra de to legekantorene har enkeltmålinger både på x- og y-aksen.

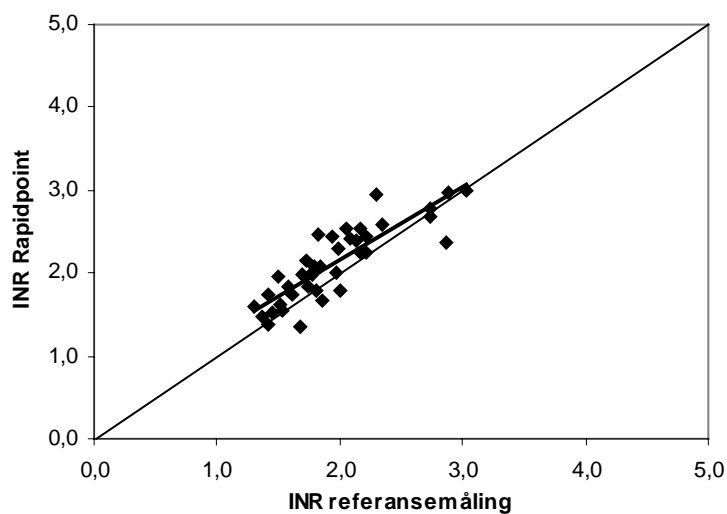
I den lineære regresjonen ble punkt med residual større/mindre enn  $0 \pm m \cdot SD_{\text{residual}}$  definert som slengere. Faktoren  $m$  er avhengig av testens signifikansnivå (her; 5%), og antall prøver som inngår i regresjonen. For kapillær/venøse prøver er  $m = 3,21$  ved  $n = 39$ . Det ble ikke påvist slengere i noen av datasettene.

### *Resultater*

Resultater av sammenligningen mellom PT utført på Rapidpoint på legekantor A (kapillær og venøs) og B (kapillær) mot PT utført på referanseapparatet StaCom er fremstilt i spredningsdiagram, figur 5, 7 og 9, og i differanseplott, figur 6, 8 og 10.

Resultater fra lineær regresjon er oppsummert i tabell 11 og 12 .

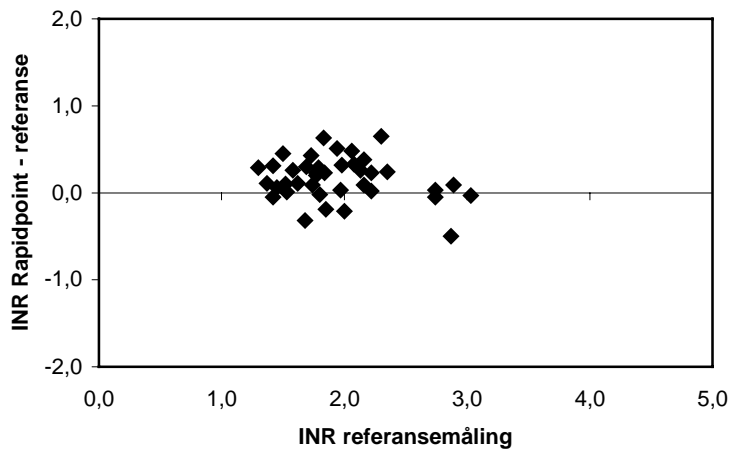
### *Legekantor A kapillære prøver*



Figur 5. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje på legekantor A (kapillære prøver),  $n = 39$ .

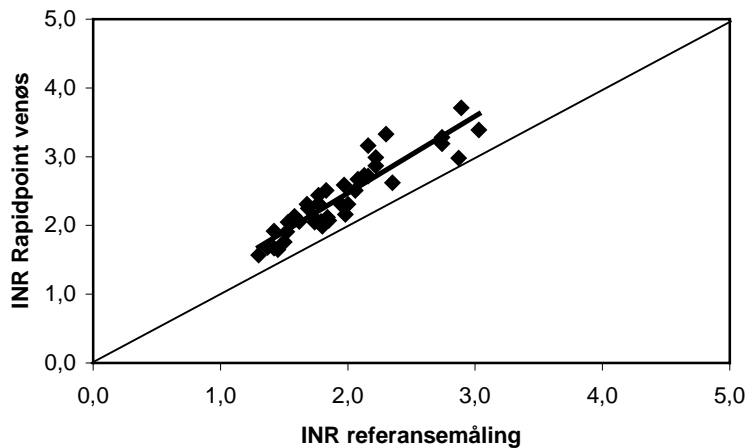
Tabell 11. Lineær regresjon, kapillære prøver legekantor A.

Regresjonsligning:  $y = 0,89x + 0,40$   
 Determinasjonskoeffisienten:  $R^2 = 0,73$   
 Standardfeil SE/x: 0,241  
 Antall observasjoner: 39  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, SEa: 0,09  
 Usikkerhet ved beregnet intercept, SEb: 0,18  
 95% konfidensintervall for vinkelkoeffisient: 0,70 – 1,06;  
 vinkelkoeffisient a er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall for skjæringspunktet: 0,04 – 0,76;  
 skjæringspunkt b er signifikant  $\neq 0$ , p-verdi = 0,03



Figur 6. Differanseplott med referansemålingene på x-aksen, og forskjellen mellom Rapidpoint på legekantor A (kapillære prøver) og referansemålingene på y-aksen,  $n = 39$ .

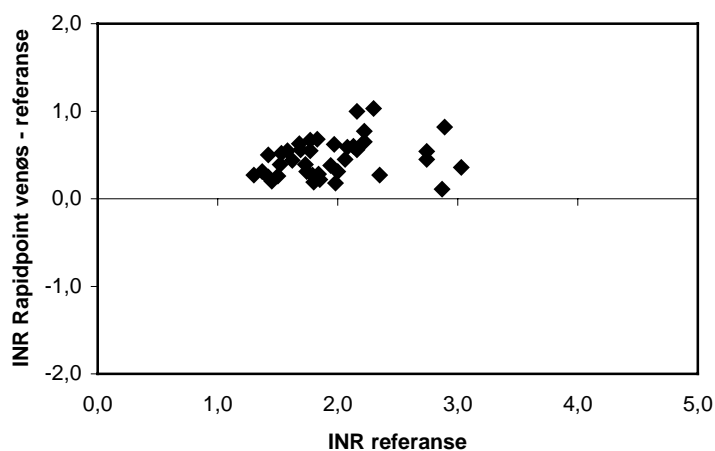
Legekantor A venøse prøver.



Figur 7. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje på legekantor A (venøse prøver), n = 39.

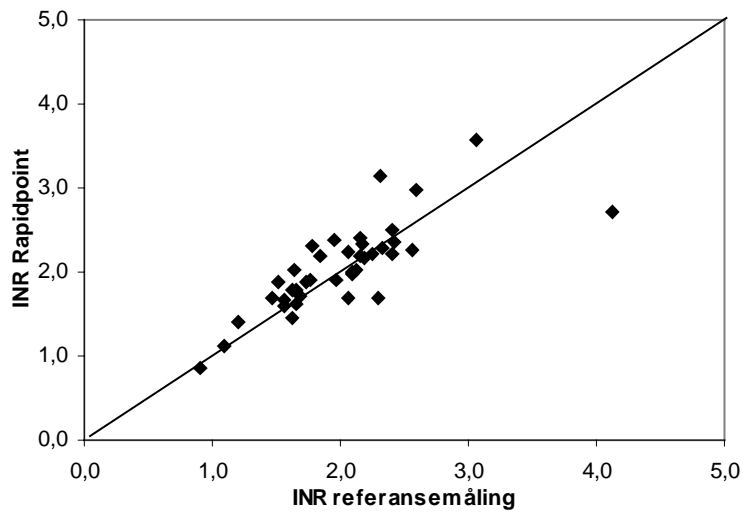
Tabell 12. Lineær regresjon, venøse prøver legekantor A.

Regresjonsligning:  $y = 1,12x + 0,23$   
 Determinasjonskoeffisienten:  $R^2 = 0,85$   
 Standardfeil SE/x: 0,216  
 Antall observasjoner: 39  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, SEa: 0,08  
 Usikkerhet ved beregnet intercept, SEb: 0,16  
 95% konfidensintervall for vinkelkoeffisient: 0,96 – 1,28;  
 vinkelkoeffisient a er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,09 – 0,55;  
 skjæringspunkt b er ikke signifikant  $\neq 0$



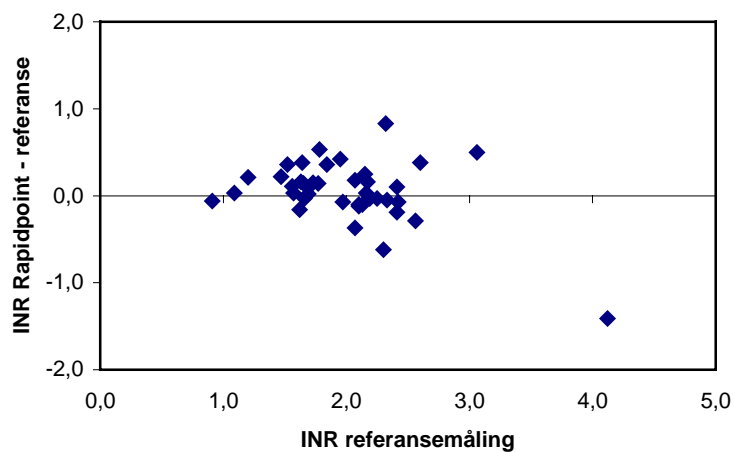
Figur 8. Differanseplott med referansemålingene på x-aksen, og forskjellen mellom Rapidpoint på legekantor A (venøse prøver) og referansemålingene på y-aksen, n = 39.

*Legekontor B kapillære prøver*



Figur 9. Spredningsdiagram med ideel linje på legekontor B (kapillære prøver), n = 39.

På grunn av dårlig lineær sammenheng er det ikke utført lineær regresjon på resultater fra legekontor B, kapillære prøver. Resultatene vurderes bedre i et differanseplott.



Figur 10. Differanseplott med referansemålingene på x-aksen, og forskjellen mellom Rapidpoint på legekontor B (kapillære prøver) og referansemålingene på y-aksen, n = 39.

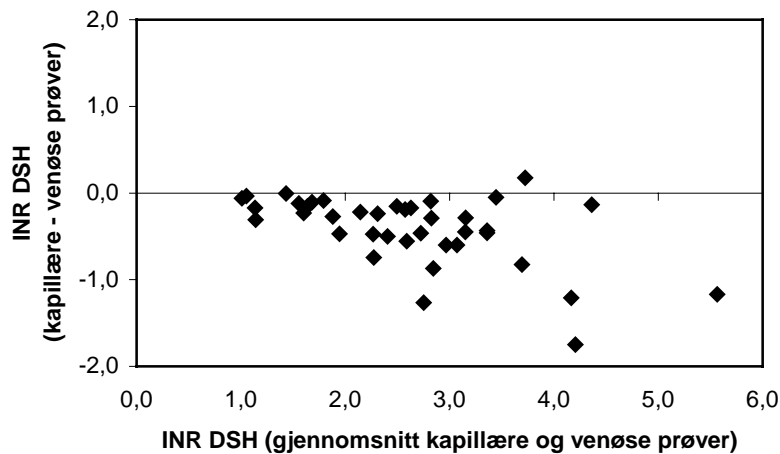
*Vurdering*

Korrelasjon og regresjon er utført med et mindre antall prøver på legekantorene enn på DSH, og det er benyttet enkeltmålinger i grafene og de statistiske beregningene. Resultatene er derfor beheftet med større usikkerhet enn under kontrollerte forsøksbetingelser. Dette vises tydelig ved å betrakte 95% konfidensintervall for vinkelkoeffisient og skjæringspunkt i grafen fra legekantor A. Konfidensintervallene er meget vide.

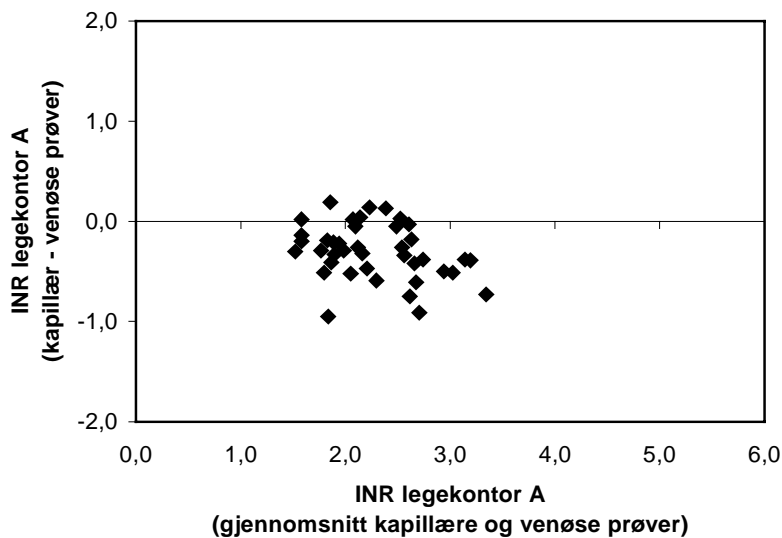
I hovedtrekk ser resultatene på kapillære prøver fra de to legekantorene ut til å stemme overens med hverandre, og med resultatene under kontrollerte betingelser. Når det gjelder venøse prøver viser legekantor A samme tendens som er observert under kontrollerte betingelser; PT analysert som venøsprøve på Rapidpoint ligger systematisk høyere enn referansemotoden.

*Sammenligning av venøse og kapillære prøver på Rapidpoint.*

På DSH og legekantor A er det analysert både kapillære og venøse prøver på Rapidpoint. De venøse og kapillære resultatene er sammenlignet med hverandre. På x-aksen ligger gjennomsnittet av kapillære og venøse prøveresultater (duplikater), og på y-aksen ligger differansen mellom gjennomsnittet av kapillære prøver og gjennomsnittet av venøse prøver. I syv av resultatparene fra DSH forelå det kun et prøvesvar fra kapillær analysering på Rapidpoint. Disse resultatene er tatt med i differanseplottet, figur 11. Resultatene fra legekantor A er vist i differanseplott, figur 12.



Figur 11. Differanseplott med gjennomsnittsverdier av Rapidpoint kapillære målinger og Rapidpoint venøse målinger på x-aksen, og forskjellen mellom kapillær- og venøsmåling på y-aksen, n = 39. DSH.



Figur 12. Differanseplott med gjennomsnittsverdier av Rapidpoint kapillære målinger og Rapidpoint venøse målinger på x-aksen, og forskjellen mellom kapillær- og venøsmåling på y-aksen, n = 40. Legekantor A.



### *Vurdering*

Diffplottene viser at venøst blod gir høyere analyseresultat enn kapillærblod. Forskjellen øker ved økende INR-verdi. Fra resultater vist tidligere i rapporten ser man at PT-resultater fra kapillært prøvemateriale ligger nærmere referansemetoden enn PT-resultater fra venøst prøvemateriale. Forskjellen mellom kapillært- og venøst prøvemateriale bekreftes i differanseplott 11 og 12.

### *Vurdering av metodeforskjeller*

”Referansemetoden” er basert på Owrens metode med kombinert reagens. Sluttfortynningen av citratplasma på StaCom er 1:21. Metoden er følsom for nedsatt aktivitet av faktor II, VII og X. Protrombintid-metoden på Rapidpoint er en modifisert utgave av Quicks metode. Den er følsom for faktorene II, V, VII, X og fibrinogen (faktor I). Den opprinnelige Quickmetoden benytter en prøvefortynning på 1:3, mens blodet på Rapidpoint trekkes ufortynnet inn i teststrimmelen. På bakgrunn av metodeforskjellene kan det forventes forskjell i PT-verdi på enkeltprøver analysert på ”referansemetoden” og på Rapidpoint.

De forventede metodeforskjeller er vurdert ved en samlet sammenligning av måleresultatene fra fire ulike instrumenter, alle basert på Quicks metode, og ”referansemetoden”. I denne sammenligningen oppfattes metodene på de fire instrumentene som uttrykk for *en* og samme metode, Quickmetoden, selv om det også eksisterer forskjeller metodene innbyrdes. Metodeforskjellene mellom Quick- og Owren-baserte metoder er også vurdert i forhold til forskjellen mellom to ulike applikasjoner av Owrenmetoden.

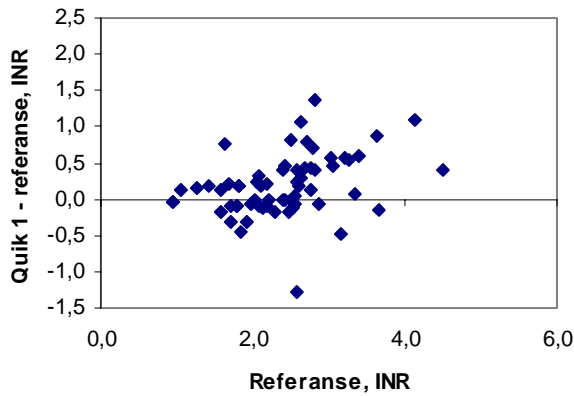
#### *Avvik mellom Quick-baserte metoder og referansemålingen.*

Alle avvik  $> 0,5$  INR-enheter mellom referansemålingene og de fire ”Quick-instrumentene” er vurdert. Kun *en pasientprøve* av totalt 71 viser et felles avvik  $> 0,5$  INR, dvs. at alle fire ”Quick-instrumentene” avviker i samme retning i forhold til referansemålingen. På denne prøven gir alle de fire ”Quick-instrumentene” høyere INR-verdi enn referansemålingene. Avviket er henholdsvis 1,14 INR, 1,89 INR, 0,92 INR og 0,64 INR for de fire instrumentene. Denne pasienten er sjekket for diagnose og eventuelt medikamentbruk, uten at dette ga en forklaring på avviket. Hvis avvik  $> 0,4$  INR vurderes på samme måte, har kun 2 av 71 prøver felles avvik.

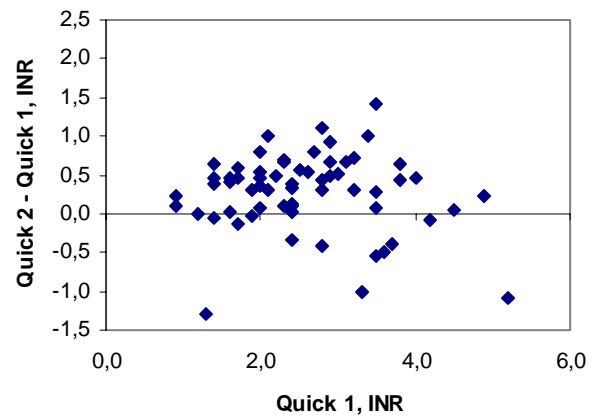
#### *Avvik mellom Quick-baserte metoder og referansemålingen i forhold til avvik mellom ulike ”Quick-metoder”.*

De eventuelle metodeforskjellene kan illustreres grafisk. Hvis de observerte avvikene hovedsakelig skyldes forskjeller mellom metodene Quick og Owren, vil en sammenligning av et ”Quick-instrument” mot et annet ”Quick-instrument” utligne disse forskjellene, forutsatt noenlunde lik upresisjon på metodene som sammenlignes.

I figur 13 vises differansen mellom et av de ”Quick-instrumentene” (her kalt Quick 1) og referansemetoden, og i figur 14 vises differansen mellom et annet ”Quick-instrument” (her kalt Quick 2) og Quick 1.



Figur 13. Differanseplott, Quick mot ”referansemetode”.



Figur 14. Differanseplott, Quick mot Quick.

### Vurdering

De fire ”Quick-instrumentenes” avvik fra referansemålingene samsvarer ikke. Forskjellen mellom en Quick-basert metode og referansen, og mellom to Quick-baserte metoder er tilnærmet lik. Spredningen reduseres heller ikke når referansemetoden sammenlignes med en annen metode basert på Owren (ikke vist her).

De største avvikene mellom Rapidpoint og referansemålingene (se figur 2) skyldes derfor ikke metodeforskjeller alene. Spredningen må også være forårsaket av andre faktorer (se nedenfor).

### Konklusjon

Det er ikke påvist at metodeforskjeller alene er årsak til de største avvikene mellom en protrombintid målt vha. en Quick-basert metode og en metode basert på Owren. De store forskjellene som observeres på enkeltprøver er et generelt problem, som mest sannsynlig skyldes en samlet påvirkning av faktorer som f.eks.:

- metodenes upresisitet
- prøvetaking og prøvetakingsteknikker
- prøvebehandling
- prøvematerialet (kapillært, venøst fullblod, plasma)
- matrix-effekter/ulik prøvefortynning
- pasient-til-pasient forskjeller (medikamenter, koagulasjonshemmere, andre koagulasjonsfaktorer)
- metode- og reagensforskjeller (både Quick/Owren, Quick/Quick og Owren/Owren)

### ***Holdbarhetsforsøk***

Etter ønske fra leverandør ble det satt opp et holdbarhetsforsøk for å få undersøkt om PT-INR verdien i citrat-fullblod er stabil i opp til 3 timer etter prøvetaking. Forsøket ble utført på laboratoriet, DSH.

20 pasientprøver (citratt-fullblod) ble analysert på Rapidpoint (enkeltprøver) umiddelbart etter prøvetaking. Prøvene ble reanalysert etter 1 time, 2 timer og 3 timer. Prøvene ble oppbevart i romtemperatur mellom hver analysering.

Det ble brukt parret t-test for påvisning av eventuelle avvik mellom de fire datasettene.

Rådata, pasientprøver, vedlegg 6.

### ***Resultat***

Det er ikke påvist signifikante forskjeller i INR-resultat når citrat-fullblod analyseres på Rapidpoint umiddelbart etter prøvetaking og hvis det analyseres etter 2 timer eller 3 timer. Analysering etter 1 time viser signifikant forskjell fra analysering umiddelbart etter prøvetaking. Gjennomsnittet for de to seriene (n = 20) er hhv. 2,47 INR analysert etter 0 timer og 2,38 INR analysert etter 1 time. Forskjell i analyseresultat fra 0 til 1 time er vurdert til ikke å ha klinisk betydning.

### ***Konklusjon***

Citrert fullblod til PT-INR kan analyseres på Rapidpoint i opp til 3 timer etter prøvetaking. Holdbarheten ut over 3 timer er ukjent.

## **Evaluering av brukervennlighet**

Det var ingen feil eller problemer med instrumentene i utprøvningsperioden. Førsteintrykk av instrumentet er registrert etter at ”gjør-deg-kjent-med-instrumentet”-fasen var over.

Brukervennlighet er evaluert i etterkant av utprøvingen, i følge spørreskjema i utprøvningsboken. De viktigste kommentarene er oppsummert her:

### *Utprøving på klinisk kjemisk lab.*

#### Positive kommentarer:

- God opplæring fra leverandør.
- Manual var lett å finne fram i og hadde godt faglig innhold.
- Nyttig at testrimlene kan sjekkes visuelt.

#### Negative kommentarer

- Ikke helt enkelt å betjene tastaturet, vanskelig å finne frem i menybilde.
- Ulempe med default funksjon.
- Mangler ”hurtig”utgave av manualen.
- Unødig høy lyd av apparatet.

### *Utprøving på to legekontor*

#### Førsteintrykk:

- Instrumentet virket avansert.
- Mye knapper å forholde seg til.
- Det viste seg å være enkelt å betjene når man hadde øvet litt.

#### Positive kommentarer:

- Ingen tillaging av reagenser. Testkortene ferdig til bruk.
- Instrumentet har minne-funksjon.
- Opplæring fra leverandør var super.
- Brukervennlig manual.
- Håndterbart og veldig brukervennlig instrument.
- Minimalt vedlikehold.

#### Negative kommentarer:

- For mye lyd som varsler at analyseringen er ferdig.
- Vanskelig å se om alt prøvemateriale i kontrollen hadde løst seg opp.

**Vedlegg 7. Kommentarer fra Bayer AS.**

1. Bayer AS presiserer at en av fordelene med Rapidpoint Coag er at den kan kalibreres mot en hvilken som helst referansemetode.
2. Bayer AS jobber med å etablere en ny MNPT-verdi for at venøse prøver skal samsvare bedre med referansemetoden som ble benyttet under dette forsøket; StaCom med SPA-reagens fra Stago.