

INNHOLDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN FOR UTPRØVINGEN.....	3
FORMÅL MED UTPRØVINGEN.....	3
METODE.....	3
RESULTAT.....	3
KONKLUSJON.....	3
BAKGRUNN	4
PLANLEGGING	5
FORESPØRSEL OM UTPRØVING.....	5
FORMÅL MED UTPRØVINGEN.....	5
METODE.....	5
ANALYSEOPPSETT.....	5
ANALYSEMETODENE	7
THROMBOTEST OG NYCOTEST PT PÅ THROMBOTRACK.....	7
RUTINEMETODEN PÅ DSH.....	7
PRODUKTINFORMASJON.....	7
KONTAKTADRESSER.....	8
KALIBRERING	9
THROMBOTEST.....	9
NYCOTEST PT.....	9
EQUALIS-KALIBRATORER.....	9
CALIBRATION SET.....	9
KALIBRERING MED EQUALIS-KALIBRATORER OG CALIBRATION SET.....	9
GJENNOMFØRING	11
REKONSTITUERING AV REAGENS OG AK-KONTROLL.....	11
PRØVETAKING OG PRØVEBEHANDLING.....	11
<i>Lipemi og hemolyse</i>	12
<i>Hematokrit</i>	12
RESULTATER	13
KVALITETSKONTROLL.....	13
<i>Intern kvalitetskontroll på Thrombotrack</i>	13
<i>Intern kvalitetskontroll på PT-metoden på StaCom</i>	13
<i>Ekstern kvalitetskontroll</i>	13
<i>Vurdering, ekstern kvalitetskontroll</i>	14
PREISJON.....	15
SAMMENLIGNING AV PT-INR NIVÅ.....	16
<i>Gjennomsnittlig PT-INR og gjennomsnittlig avvik</i>	16
<i>Signifikante forskjeller</i>	16
<i>Korrelasjon</i>	19
<i>Vurdering, differanseplott Thrombotest</i>	20
<i>Oppsummering og konklusjon</i>	26
REFERANSER	27

VEDLEGG.....28

- VEDLEGG 1. FØLGEBREV
- VEDLEGG 2. RÅDATA, KALIBRERING
- VEDLEGG 3. RÅDATA, PASIENTPRØVER
- VEDLEGG 4. RÅDATA, AK-KONTROLL
- VEDLEGG 5. BEREGNEDE INR-VERDIER
- VEDLEGG 6. SAMMENLIGNINGSTABELL

Sammendrag

Bakgrunn for utprøvingen

Etter overgangen til INR-enhet i Norge høsten 1999, er det fra flere hold rapportert om systematiske forskjeller mellom PT-INR verdier målt med Thrombotest-reagens (tidligere kalt TT-analysen) i primærhelsetjenesten og verdier målt med ulike PT-reagens i sykehuslaboratorier. Ulike PT-reagens i kombinasjon med forskjellige typer kalibratorer gir også ulike verdier.

Formål med utprøvingen

Undersøke ulike reagens- og kalibreringsforskjeller, for om mulig å kunne slå fast om kalibrering eller reagens er mest avgjørende for INR-nivået.

Metode

Det ble analysert 34 venøse citrat-prøver i duplikat med ulike kombinasjoner av reagens og kalibrator. Reagensene var Thrombotest og Nycotest PT fra Axis-Shield, samt SPA-reagens fra Stago. Kalibratorene som ble brukt var Calibration Set fra Axis-Shield og kalibratorer fra EQUALIS. Thrombotest-metodene er prekalibrert fra produsent.

Prøvene ble analysert både i fullblod og i plasma med Thrombotest. De andre målinger ble gjort i plasma. All analysering ble utført på Thrombotrack 1.

Prøvene ble i tillegg analysert på rutinemetoden på Laboratoriet, Diakonissehjemmets Sykehus, Haraldsplass, i Bergen. Her benyttes SPA-reagens og EQUALIS-kalibratorer, og analysen utføres på instrumentet StaCompact fra Stago.

Resultat

Det er signifikant forskjell i INR-verdi på prøver analysert med ulike reagens- og kalibrator-kombinasjoner. Mellom enkelte metoder ses betydelige forskjeller (mellom 0,4 og 0,8 PT-INR).

Forskjellene er ikke konstante gjennom måleområdet, men øker med økende PT-INR.

Det er i hovedsak valg av kalibrator, og ikke reagens, som er utslagsgivende.

De høyeste INR-verdiene oppnås med Thrombotest-metoden for fullblod, etterfulgt av Thrombotest plasmametode. Det laveste INR-nivået oppnås for ulike metoder/reagens som er kalibrert med EQUALIS-kalibratorene.

Konklusjon

Observerte forskjeller i INR-verdi skyldes i hovedsak ulik kalibrering. Thrombotest-metoden gir de høyeste INR-verdiene. EQUALIS-kalibratorene gir lavere verdier enn Calibration Set fra Axis-Shield. Størst forskjell i INR fremtrer mellom typiske norske sykehusresultat analysert i plasma med SPA-reagens kalibrert med EQUALIS kalibrator og målinger i fullblod med Thrombotest-reagens, som er en utbredt metode i primærhelsetjenesten.

Bakgrunn

I november 1999 gikk man i Norge over til å utgi protrombintid (PT) i INR-enheter. På sykehuslaboratoriene benyttet man denne anledningen til å skifte tromboplastinreagens for å eliminere heparin-sensitivitet, og for å erstatte Normotest (NT) og Thrombotest (TT) fra Axis-Shield med et felles reagens. Sykehuslaboratoriene ble samtidig anbefalt en felles kalibrering basert på to frysetørkede kalibrаторer fra EQUALIS i Sverige. Nesten alle sykehuslaboratorier har fulgt denne anbefalingen og benytter i dag kalibrаторer fra EQUALIS.

Etter overgangen til INR-enheten ble det fra flere hold rapportert om systematiske forskjeller mellom INR-verdier målt med TT-reagens i fullblod i primærhelsetjenesten og PT-reagens i plasma i sykehuslaboratorier. Diskusjonen om forskjeller på INR-resultat med ulike metoder pågår fremdeles.

Sommeren 2000 ble Thrombotest-analysen på Thrombotrack 1 prøvd ut i regi av SKUP, som en av fem alternative metoder for måling av protrombintid i primærhelsetjenesten. De fem metodene ble sammenlignet med typiske, norske sykehusverdier, representert ved metoden på Laboratoriet på Diakonissehjemmets Sykehus, Haraldsplass (DSH), i Bergen. Metoden på DSH er kalibrert med kalibrаторer fra EQUALIS, det benyttes SPA-reagens fra Stago, og analysen utføres på instrumentet StaCom fra Stago.

Både SKUPs utprøving og ekstern kvalitetsvurdering i regi av NOKLUS har vist at resultatene med Thrombotest ligger systematisk høyere enn norske sykehusresultat.

Det har i tillegg vist seg at de ulike PT-reagens som benyttes på norske sykehuslaboratorier, i kombinasjon med forskjellige kalibrаторer, heller ikke gir samsvarende INR-verdier.

Etter at rapportene fra SKUPs utprøving av PT-INR var offentliggjort, ble det i slutten av januar -01 avholdt et møte mellom Medinor, som forhandler Axis-Shields PT-reagens og kalibrатор, og SKUP for å diskutere resultatene. På møtet deltok Tore Janson fra forskningsavdelingen på Axis-Shield, Kim Rørmark fra Medinor, og Anne Stavelin, Nina Gade Christensen og Grete Monsen fra NOKLUS og SKUP. På dette møtet ble muligheten for en oppfølgende utprøving diskutert. Fra SKUPs side ble det gitt positive signaler til å gjennomføre en oppfølgingsstudie.

Planlegging

Forespørsel om utprøving

Medinor tok kontakt med SKUP i februar 2001 med en forespørsel om en tilleggsutprøving av ulike reagens- og kalibratorkombinasjoner for analysing av PT-INR. Det ble holdt et møte i Bergen 29. mars 2001 for å diskutere hvordan en slik utprøving kunne gjennomføres. På møtet deltok Kim Rørmark fra Medinor, og Camilla Eide Jacobsen og Grete Monsen fra SKUP.

SKUP sendte et utprøvingstilbud til Medinor i mai. Det ble inngått en avtale med laboratoriet, Diakonissehjemmets Sykehus, Haraldsplass (DSH), i Bergen, om at det praktiske arbeidet med utprøvingen kunne gjøres der. Det var klart til oppstart av utprøvingen i juni, men av ulike årsaker ønsket Medinor å utsette oppstarten til over ferien. På grunn av at det praktiske arbeidet ble forskjøvet, ble arbeidet utført på laboratoriet på NOKLUS, i stedet for på DSH.

Følgende, vedlegg 1.

På bakgrunn av diskusjon og vedtak på planleggingsmøtet og per telefon, ble det utarbeidet en detaljert protokoll for utprøvingen.

Det var enighet om følgende:

Formål med utprøvingen

Hensikten med utprøvingen er å se nærmere på ulike kombinasjoner av reagens og kalibratører til analyse av protrombintid, for om mulig å kunne slå fast om kalibrering eller reagens er mest avgjørende for INR-nivået.

De ulike reagens- og kalibratorkombinasjoner sammenlignes innbyrdes ved analysing av et felles pasientmateriale. I tillegg sammenlignes verdiene med PT-metoden på Laboratoriet, DSH.

Det er kun innbyrdes metodeforskjeller som belyses. Det er *ikke* denne utprøvingens formål å avgjøre hvilke verdier som er mest riktige. Det vil derfor ikke bli gjort forsøk på å etablere et sett med "sanne" verdier.

Metode

Det tas prøver av 30 pasienter som får peroral antikoagulasjonsbehandling. Prøvene tas i poliklinikken på Laboratoriet, DSH. Prøvene analyseres på Thrombotrack 1 og på rutinemetoden på laboratoriet, DSH.

Før oppstart kalibreres Nycotest PT-reagens og SPA-reagens både med Calibration Set fra Medinor og kalibratører fra EQUALIS for analysing med fortennet plasmametode (sluttfortynning 1:21) på Thrombotrack.

Analyseoppsett

Det tas to citratprøver av hver pasient. Det ene prøveglasset er til rutineanalysing på DSH. Det andre prøveglasset skal først benyttes til analyse av Thrombotest i fullblod, deretter til analyse i plasma med de andre kombinasjonene av reagens og kalibrator. Utførlig beskrivelse av prøvetaking, prøvebehandling og rekonstituering av reagens og kontroller finnes i avsnittet "Gjennomføring". Prøvene analyseres i duplikat i følge oppsett i tabell 1 på neste side.

Tabell 1. Oppsett for analysering.

Analysering	Instrument	Reagens	Kalibrering *	Prøvemateriale
1	StaCom	SPA	EQUALIS	Citrat-plasma sluttfortynning 1:21
2	Thrombotrack	Thrombotest	Medfølgende korrelasjonstabell	Citrat-fullblod Vanlig metode sluttfortynning 1:6
3	Thrombotrack	Thrombotest	Medfølgende korrelasjonstabell	Citrat-plasma Vanlig metode sluttfortynning 1:9,33
4	Thrombotrack	Nycotest PT	a) EQUALIS b) Calibration Set	Citrat-plasma sluttfortynning 1:21
5	Thrombotrack	SPA	a) EQUALIS b) Calibration Set	Citrat-plasma sluttfortynning 1:21

* Kalibreringen av de ulike metodene er forklart i eget avsnitt.

Analysemetodene

Thrombotest og Nycotest PT på Thrombotrack

Thrombotest-reagenset er frysetørret og inneholder standardisert tromboplastin fra bovin hjerne og adsorbert bovint plasma, som kilde for faktor V og fibrinogen. Thrombotest er sensitivt for koagulasjonsfaktorene II, VII og X, og for PIVKA-faktorene. Tromboplastinet i Thrombotest ekstraheres fra norsk storfe. Tromboplastinet i Nycotest PT-reagenset ekstraheres fra kaninhjerne. I likhet med Thrombotest inneholder Nycotest PT adsorbert bovint plasma og er i tillegg ufølsomt for heparin. Nycotest PT er sensitivt for koagulasjonsfaktorene II, VII og X. Begge reagensene er såkalte kombinerte reagens.

I denne utprøvingen er analyseringen gjort på Thrombotrack 1. På Thrombotrack 1 roterer stålkulen i kyvetten med en fart på 250 rpm. I denne rapporten vil instrumentet heretter kalles Thrombotrack.

Noen viktige momenter for analysering på Thrombotrack:

- Riktig avlesningstabell må benyttes, dvs. tabell for manuell metode for Thrombotest.
- Riktig oppløsning og oppbevaring av reagens er avgjørende for et riktig resultat.
- Pipettene som brukes må kvalitetssikres, f.eks. ved veiing av volum.
- Stålkulene skal holdes borte fra magnetfelt.

For detaljert veiledning henvises til brukermanualen.

Rutinemetoden på DSH

PT-INR på laboratoriet på DSH analyseres med SPA-reagens på instrumentet StaCom fra Stago. SPA er et kombinert reagens. Analysen kalibreres vha. EQUALIS-kalibratører, i følge anbefaling fra laboratoriekomiteen for overgang til INR i Norge. For tiden har kalibratorene INR-verdi rundt 1,0 og 2,9. Som intern kvalitetskontroll benyttes Scandinorm og Scandipath fra Stago daglig. Laboratoriets krav til reproduserbarhet på kontrollresultatene er CV under henholdsvis 3 % og 6 %, avhengig av nivå. Innen samme batch av reagens er variasjonen på DSH på kontrollresultatene ca. 2 % og 4 %. Metodens presisjon i utprøvsperioden er presentert i eget avsnitt under "Resultat".

Produktinformasjon

Produsent Axis-Shield, forhandler Medinor

Thrombotest: Batch nr. 308008

Nycotest PT: Batch nr. 602009

Nycotest PT, rekonstitueringsreagens: lot nr. 10098230

Dilution Liquid NPT: batch nr. 10097732

Calibration Set: batch 1D8300Z

Control Plasma AK (AK-kontroll): Batch nr. 2 A1 100N

Thrombotrack serienummer: Instrument nr. 1501-2 ble brukt til all analysering. For å øke kapasiteten ved oppvarming av reagens og prøver ble varmeblokken i et annet instrument (serienummer 1865) benyttet i tillegg.

Produsent Stago

SPA 50, reagens og diluent: Lot nr. 003271

Owren-Koller, buffer til prøvefortynning: lot. nr. 001613

Produsent Biopool AB/EQUALIS

EQUALIS kalibrator: lot nr. 05 med INR 0,94 og lot nr. 07 med INR 2,93

EQUALIS kontroll: lot nr. 06, INR $2,37 \pm 0,24$

Kontaktadresser

Medinor ASA
v/Kim Rørmark
PB 94 Bryn
0611 Oslo

Tlf. 22 07 65 00

SKUP, Norge
NOKLUS
v/Grete Monsen
Seksjon for allmenntmedisin
Universitetet i Bergen
Ulriksdal 8c
5009 Bergen

Tlf. 55 58 67 02

Kalibrering

Thrombotest

Thrombotest er kalibrert fra leverandør. For hver batch av reagens medfølger en tabell som korrelerer koagulasjonstid fremkommet med manuell vippeteknikk, INR og prosent av normal aktivitet. I tillegg er det gitt ISI-verdi og middelverdi av koagulasjonstid for normale. Etablering av ISI for hver batch av Thrombotest følger retningslinjer gitt av WHO. En husreferansebatch av Thrombotest er kalibrert mot det internasjonale referansepreparatet OBT/79. Nye batcher av Thrombotest kalibreres mot husreferansebatchen.

Nycotest PT

Nycotest PT er prekalibrert fra leverandør, på tilsvarende måte som Thrombotest. Til hver batch av reagens hører en korrelasjonstabell som angir prosent aktivitet, INR-verdi og batchens ISI-verdi for manuell metode.

EQUALIS-kalibratorene

Kalibratorene fra EQUALIS består av to frysetørkede plasmapooler som leveres av Biopool AB i California, USA. Innholdet av K-vitaminavhengige faktorer i den ene poolen er senket kunstig. Kalibratorene er sporbare til referansetromboplastin RBT/90. 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 analysering direkte mot referanse-tromboplastinet fra WHO, og i følge WHO's retningslinjer. Verdiene viser godt samsvar. EQUALIS oppgir INR-verdier for reagenser av typen SPA og Nycotest PT. Det er ikke oppgitt verdi for Thrombotest.

Calibration Set

Calibration Set fremstilles av Axis-Shield PoC og består av tre forskjellige frysetørkede referanseplasmaer. Et av plasmaene er en normal plasmapool og de to andre er pool-plasmaer fra pasienter på peroral antikoagulasjonsbehandling. De tre plasmaene blir tillagt INR-verdi hos leverandør, ved å benytte husreferansebatchene for de forskjellige reagensene. Et referanselaboratorium i Holland deltar i etableringen av disse verdiene. Reagensspesifikke INR-verdier etableres for Thrombotest, Nycotest PT og Nycoplastin.

Kalibrering med EQUALIS-kalibratorene og Calibration Set

Før det praktiske arbeidet med pasientprøvene startet opp, ble Nycotest PT-reagenset og SPA-reagenset kalibrert med Calibration Set og kalibratorene fra EQUALIS for analysering med fortynnet plasmametode på Thrombotrack. Alle reagens og kalibratorene ble nylaget til kalibreringsarbeidet. Det ble gjort 5 målinger parallelt av hver kalibrator med de to reagensene. Alle målingene ble utført i løpet av to timer. Det ble ikke foretatt noen kalibrering av Thrombotest. INR-verdiene ble avlest fra tabellen for manuell metode.

Kalibreringene ble utført av Grete Monsen, SKUP. Karin Strøm fra Kontrollavdelingen på Axis-Shield PoC, og Kim Rørmark fra Medinor, var tilstede da kalibreringene ble utført.

Kalibreringene gir normaltid (MNPT) og ISI-verdi for utregning av INR for de aktuelle reagens- og kalibratorkombinasjoner.

Kalibreringsresultatene er vist i tabell 2.
Rådata fra kalibreringene er vist i vedlegg 2.

Tabell 2. Normaltid og ISI-verdier for utregning av INR.

Batch nummer	EQUALIS		Calibration Set	
	Normaltid	ISI	Normaltid	ISI
Nycotest PT 602009	23,3	1,044	22,59	1,115
SPA 003271	25,1	0,902	24,55	0,991

Kalibreringene ble kontrollert med AK-kontroll fra Medinor og kontrollen som medfølger EQUALIS-kalibratorene. EQUALIS-kontrollen har ikke oppgitte verdier for Calibration Set. Resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3. Kontroll av kalibrering.

Kalibrator	Reagens	AK-kontroll INR	AK-kontroll Oppgitt verdi INR	EQUALIS- kontroll INR	EQUALIS-kontroll Oppgitt verdi INR
EQUALIS	Nycotest PT	2,79	2,87 (2,58-3,16)	2,27	2,37 ± 0,24
	SPA	2,64		2,29	
Calibration Set	Nycotest PT	3,10	3,04 (2,74-3,34)	2,49	
	SPA	2,97		2,54	

Gjennomføring

Rekonstituering av reagens og AK-kontroll

Thrombotest (11 ml) løses i 11 ml romtemperert CaCl₂ og rystes godt. Reagenset skal stå i 5 minutter før bruk. I følge pakningsvedlegget er rekonstituert reagens holdbart i 3 dager i kjøleskap. I utprøvingen ble reagenset nylaget til hver analysedag, og oppbevart i kjøleskap mellom hver analysering.

Nycotest PT løses ved at ett glass romtemperert rekonstitueringsvæske helles over i ett glass reagens, som også skal ha romtemperatur. Blandingen rystes godt. Reagenset skal stå i 5 minutter før bruk. I følge pakningsvedlegget er rekonstituert reagens holdbart i 3 dager i kjøleskap. I utprøvingen ble reagenset nylaget til hver analysedag og oppbevart i kjøleskap mellom hver analysering.

SPA-reagens løses ved at innholdet av en flaske med 10 ml romtemperert diluent helles over i en flaske SPA 50. Blandingen ristes forsiktig til den er homogen. I følge pakningsvedlegget er reagenset holdbart i tre døgn i kjøleskap. I utprøvingen ble reagenset nylaget til hver analysedag og oppbevart i kjøleskap mellom hver analysering.

Control AK løses i 0,6 ml destillert vann (til 30 µl plasmametode for *Thrombotest*). Kontrollen skal stå i 15 minutter før bruk. Holdbarheten er 8 timer. Kontrollen ble nylaget hver analysedag.

Prøvetaking og prøvebehandling

All prøvetaking og prøvebehandling ble utført i følge anbefalinger fra *The National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS [1].

INR er definert for stabiliserte pasienter. I følge retningslinjer fra WHO [2] er dette pasienter som har vært antikoagulasjonsbehandlet i minst 6 uker. I praksis måles INR også ved innstilling av dose. Prøvene som inngikk i utprøvingen ble tatt av polikliniske pasienter som møtte til rutinekontroll av PT-INR på poliklinikken på Laboratoriet, DSH. Pasientene deltok frivillig i prosjektet, ved å gi muntlig samtykke til at det ble tatt ett ekstra citrat-glass. Dette ekstraglasset ble benyttet til alle målinger på *Thrombotrack*, mens ”rutineglasset” ble brukt til referansemålingen.

Før prøvene ble tatt, satt pasientene rolig i poliklinikkens venterom i ca. 15 minutter. Prøvene ble tatt på vacutainer 4,5 ml rør med 0,5 ml 3,8 % citrat. Det ble benyttet nåler mellom 21 og 19 G, ”grønne og gule nåler”.

Alle prøvene ble sjekket visuelt for koagler ved at prøveglasset ble vendt forsiktig. Prøveglasset til rutineanalysing på lab. DSH ble sentrifugert i 15 minutter v/2500 g og analysert innen to timer fra prøvetaking.

All analysing på *Thrombotrack* ble utført av Grete Monsen, SKUP, på utprøvlingslaboratoriet på NOKLUS. Ekstraglasset med citratblod ble blandet forsiktig umiddelbart etter prøvetaking.

Fullblodsprøven til *Thrombotest* ble målt i duplikat på *Thrombotrack* innen en halv time.

For at ekstraglasset skulle kunne sentrifugeres umiddelbart etter at fullblodsmålingen var gjort, ble en bordsentrifuge innleid til dette formål og installert på NOKLUS. Denne sentrifugen ga en

sentrifugeringseffekt på ca. 2200 g, som er noe lavere enn anbefalt. Alle analyseringer i plasma ble utført umiddelbart etter sentrifugering.

Hver plasmaprøve ble analysert i duplikat på Thrombotrack med Thrombotest-reagens. Deretter ble det laget plasmafortynninger (1:21) til analysering på Thrombotrack med Nycotest PT-reagens og SPA-reagens, i følge oppsettet i tabell 1. Plasmafortynningene ble analysert innen to timer.

Det ble tatt prøver av i alt 37 pasienter, med 34 tellende resultat. To resultat ble tatt ut fordi de var uinteressante for denne utprøvingen (PT-INR <1), og ett resultat ble tatt ut fordi det var over øvre deteksjonsgrense på StaCom (nærmere 20 INR på Thrombotrack). De 34 resultatene dekker det terapeutiske området for PT-INR.

Rådata, pasientprøver, er vist i vedlegg 3.

Lipemi og hemolyse

Lipemi kan påvirke måling av protrombintid. Prøvene ble derfor inspisert for lipemi etter sentrifugeringen. I følge NCCLS [1], kan hemolyse gi en mulig aktivering av koagulasjonsfaktorer. Det ble ikke påvist lipemi eller hemolyse i noen av prøvene.

Hematokrit

Protrombintid målt i fullblod avhenger av prøvens hematokritverdi. Hvis prøvens EVF er forskjellig fra 0,45, kan Thrombotest-resultatet korrigeres ved å multiplisere resultatet (oppgitt i prosent aktivitet) med en faktor, i følge en tabell i pakningsvedlegget. Korrigering for EVF anbefales ved sterk anemi eller polycytemi, men utføres neppe i praksis, fordi EVF som regel er ukjent når protrombintiden måles. Man bør likevel være oppmerksom på at INR-resultater i fullblod *er* avhengig av EVF, f.eks. når forskjeller mellom ulike metoder skal tolkes og forklares.

Det ble ikke tatt prøve til hematokrit av pasientene som deltok i denne utprøvingen. Prøvenes hematokrit ble derfor inspisert visuelt. Prøver som kunne antas å ha en EVF lavere enn 0,20 eller høyere enn 0,60 skulle i følge protokoll ekskluderes fra utprøvingen. Det ble ikke påvist noen slike prøver.

Resultater

Kvalitetskontroll

Intern kvalitetskontroll på Thrombotrack

Control Plasma AK fra Medinor ble analysert på Thrombotrack hver analysedag. Kontrollen ble analysert med Thrombotest, Nycotest PT og SPA-reagens. Kontrollen har oppgitte verdier for Thrombotest og Nycotest PT, men ikke for SPA-reagenset.

Resultatene på AK-kontrollen viste tilfredsstillende verdier i hele utprøvsperioden.

Resultat fra intern kvalitetskontroll på Thrombotrack er vist i tabell 4.

Rådata, vedlegg 4.

Tabell 4. Resultater AK-kontroll på Thrombotrack

Reagens	Kalibrator	Gjennomsnittsverdi PT-INR	Anbefalt range PT-INR	CV % med 95 % konfidensintervall	n
Thrombotest	Korrelasjonstabell	2,7	2,4 – 2,8	2,8 (1,8 - 6,9)	6
Nycotest PT	Calibration set	3,0	2,7 – 3,3	2,6 (1,6 – 6,3)	6
Nycotest PT	EQUALIS	2,8	2,6 – 3,2	2,4 (1,5 – 5,9)	6
SPA	Calibration set	3,0		4,2 (3,1 – 10,3)	6
SPA	EQUALIS	2,6		3,8 (2,4 – 9,4)	6

Intern kvalitetskontroll på PT-metoden på StaCom

Som daglig kontroll på PT-metoden på StaCom instrumentet på DSH benyttes Scandinorm og Scandipath. I utprøvsperioden var repeterbarheten mellom 1 og 2%, beregnet på bakgrunn av pasientprøvene som inngikk i utprøvsperioden. Reproducerbarheten var mellom 2 og 4%, beregnet på bakgrunn av resultatene fra kvalitetskontrollmaterialer.

Resultatene fra intern kvalitetskontroll var tilfredsstillende under hele utprøvsperioden.

Ekstern kvalitetskontroll

På vegne av Labquality, har NOKLUS, i samarbeid med Norsk kvalitetskontroll (NKK), overtatt utsendelsene av ekstern kvalitetskontroll til koagulasjonsanalyser på norske sykehus.

Kontrollmaterialet som NOKLUS benytter til dette formålet er ferskfrosset plasma fra pasienter i stabil antikoagulasjonsbehandling. Kontrollene har ikke fasit fra referansemetode. Det etableres et metodegjennomsnitt for hver kombinasjon av reagens/kalibrator som er i bruk. Resultatene fra hvert laboratorium vurderes mot gjennomsnittet for den aktuelle metode. Laboratoriet, DSH, deltar i dette kontrollprogrammet.

SKUP fikk anledning til å benytte to av NOKLUS-kontrollene; Gul 200901 og Rød 30900, i utprøvsperioden. Det er fjerde gang Rød 30900 er i bruk i en NOKLUS-utsendelse, noe som medfører at resultatene på denne kontrollen også kan sammenlignes med tidligere funn. Gul 20901 er en ny kontroll.

Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5. Resultater NOKLUS-kontroll gul 20901 og Rød 30900.

Kontroll	Reagens Kalibrator	Norsk gj.snittsverdi	n	Resultat i utprøvingen	n	StaCom DSH	n
		(nov.-01) PT-INR		PT-INR		PT-INR	
NOKLUS Gul 20901	SPA EQUALIS	2,69	37	2,56	2	2,67	4
	Nycotest PT EQUALIS	2,79	27	2,79	2		
	Nycotest PT Calibration Set	3,10	2	3,10	2		
	Thrombotest	2,98	12	2,89	2		
NOKLUS Rød 30900	SPA EQUALIS	3,22	37	3,10	2	3,26	4
	Nycotest PT EQUALIS	3,47	27	3,39	2		
	Nycotest PT Calibration Set	4,00	2	3,81	2		
	Thrombotest	4,04	12	3,89	2		

Vurdering, ekstern kvalitetskontroll

Kontrollresultatene i utprøvingen er tilfredsstillende for alle reagens- og kalibratorkombinasjoner. Noen resultater ligger litt under landsgjennomsnittet for metoden. En forklaring på dette kan være at alle reagenser som ble benyttet i utprøvingen ble nylaget hver dag. Reagensene kan oppbevares i 3 døgn i kjøleskap. I utprøvingen ble reagensene aldri oppbevart mer enn 6 timer i kjøleskap. Ferske reagens har maksimal aktivitet, noe som kan ha gitt noe raskere koagulasjon og dermed lavere INR. Laboratoriet på DSH har verdier helt i nærheten av landsgjennomsnittet for deres metodegruppe. NOKLUS-kontroll Rød 30900 fra november -01 gir samme resultat som ved tre tidligere utsendelser i regi av NOKLUS.

Presisjon

Repeterbarhet ble beregnet for de ulike metodene ved å benytte differansene mellom duplikate målinger av 34 venøse citratprøver. Resultatene ble inndelt i to nivå etter INR-verdi, og beregningene ble gjort på hvert nivå. Differansene ble testet for slengere på begge nivå i følge Burnetts modell [3], som tar hensyn til antall resultat som inngår i beregningen. Det ble ikke påvist noen slengere.

Presisjonen for de ulike metodene er god.

Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 6. Presisjon

Metode Reagens Kalibrator Instrument	Prøvemateriale	Nivå Gjennomsnitt og range PT-INR	Repeterbarhet, CV % med 95% konfidensintervall	n
SPA-reagens EQUALIS-kalibratører på StaCom (Lab. DSH)	plasma	2,0 (1,1 – 2,5)	1,5 (1,1 – 2,3)	17
		3,2 (2,5 – 4,9)	1,2 (0,9 – 1,8)	17
Thrombotest Korr. tabell Thrombotrack	fullblod	2,2 (1,4 – 2,8)	0,9 (0,7 – 1,4)	17
		3,9 (2,9 – 5,8)	1,0 (0,7 – 1,5)	17
Thrombotest Korr. tabell Thrombotrack	plasma	2,2 (1,3 – 2,7)	1,7 (1,3 – 2,6)	17
		3,7 (2,8 – 5,8)	1,2 (0,9 – 1,9)	17
Nycotest PT Calibration Set Thrombotrack	plasma	2,1 (1,1 – 2,7)	2,7 (2,0 – 4,1)	17
		3,7 (2,8 – 5,7)	3,4 (2,6 – 5,1)	17

Sammenligning av PT-INR nivå

For å sammenligne de ulike kombinasjoner av reagens og kalibrator, ble et felles prøvemateriale med 34 prøver benyttet. Målingene ble utført i både fullblod og plasma med Thrombotest, og i plasma for de andre metodene.

Beregnete INR-verdier er vist i vedlegg 5.

En tabell for sammenligning av alle INR-verdier er vist i vedlegg 6.

Gjennomsnittlig PT-INR og gjennomsnittlig avvik

Det er beregnet en gjennomsnittsverdi av de 34 duplikatmålingene for de ulike kombinasjoner av reagens og kalibratorene. Dette er et gjennomsnitt av 34 ulike verdier. Verdiene dekker hele det terapeutiske området for PT-INR, og variasjonen mellom de ulike resultat i måleserien er derfor stor. Et konfidensintervall omkring et slikt gjennomsnitt blir tilsvarende vidt, og er derfor ikke beste hjelpemiddel for vurdering av forskjeller mellom metodene. Det er derfor ikke oppgitt konfidensintervall for dette "metodegjennomsnittet". De beregnede gjennomsnittsverdiene kan likevel gi et visst inntrykk av nivåforskjeller mellom de ulike kombinasjoner av reagens- og kalibratorene.

Det er også beregnet en gjennomsnittsdifferanse mellom de ulike reagens- og kalibrator-kombinasjonene. Gjennomsnittsdifferansen oppgis med 95 % konfidensintervall.

Det må ikke legges for stor vekt på de beregnede gjennomsnittsverdiene. Forskjellen mellom de ulike måleseriene er ikke konstant i hele måleområdet, men øker med økende INR-verdi. Dette gjelder for de fleste sammenligninger som er gjort. Derfor er gjennomsnittsverdiene ikke det beste uttrykk for de reelle forskjellene mellom de ulike metodene.

Gjennomsnittlig INR-verdi er vist i tabell 7.

Gjennomsnittlig avvik mellom metodene er vist i tabell 8.

Signifikante forskjeller

Signifikant forskjeller mellom metodene er beregnet med parret t-test. Resultatene av testen må tolkes med forsiktighet. Forskjellen mellom de ulike måleseriene er ikke konstant i hele måleområdet, men øker med økende verdi av PT-INR. Således er en av forutsetningene for en parret t-test ikke oppfylt.

Resultatene ble ikke inndelt i nivå før beregningene, fordi dette ville resultert i små grupper og større usikkerhet. Måleområdet for PT-INR er forholdsvis snevert, og verdiene i denne utprøvingen faller i hovedsak innenfor det terapeutiske området. På bakgrunn av dette ble den parrede t-testen utført for alle 34 data samlet.

Resultatene er vist i tabell 9.

Differanseplott synliggjør metodeforskjeller på en måte som er lett å tolke.

Forskjellene mellom de ulike metodene er vist i ulike former for differanseplott, figur 1 - 9.

Tabell 7. PT-INR gjennomsnittsverdier for ulike kombinasjoner av reagens og kalibratorer.

Reagens og instrument					
PT-INR gjennomsnittsverdi av 34 duplikate målinger					
Kalibrator	SPA StaCom	Nycotest PT Thrombotrack	SPA Thrombotrack	Thrombotest Thrombotrack fullblod	Thrombotest Thrombotrack plasma
Medfølgende Korrelasjonstabell				3,05	2,93
Calibration Set		2,88	2,73		
EQUALIS	2,57	2,60	2,43		

Tabell 8. Gjennomsnittsdifferanse mellom INR-verdi oppnådd med ulike kalibrator- reagenskombinasjoner og rutinemethoden på lab. DSH.

Reagens/kalibrator Instrument	Avvik fra rutinemethoden på DSH (ulike reagens/kalibratorkombinasjoner – DSH) PT-INR gjennomsnittsdifferanse med 95 % konfidensintervall
SPA/EQUALIS Thrombotrack	- 0,14 (-0,18 - -0,09)
Nycotest PT/EQUALIS Thrombotrack	0,03 (-0,01 - 0,08)
SPA/Calibration Set Thrombotrack	0,16 (0,10 - 0,22)
Nycotest PT/Calibration Set Thrombotrack	0,32 (0,23 - 0,40)
Thrombotest plasma/Korrelasjonstabell Thrombotrack	0,37 (0,28 - 0,45)
Thrombotest fullblod/Korrelasjonstabell Thrombotrack	0,49 (0,38 - 0,59)

Vurdering

Gjennomsnittsverdien og gjennomsnittsavvik mellom metodene avslører forskjeller for de ulike reagens- og kalibratorkombinasjonene. Den største forskjellen ses mellom Thrombotest i fullblod og metodene med kombinasjonen SPA-reagens og EQUALIS-kalibratører (analysert på både Thrombotrack og StaCom). Gjennomsnittsverdiene og avvikene antyder også at valg av kalibrator er mer utslagsgivende enn valg av reagens. Det er en gjennomsnittlig forskjell på 0,3 INR-enhet når Nycotest PT-reagenset er kalibrert med EQUALIS og Calibration Set. Det er også i gjennomsnitt 0,3 INR-enhet forskjell når SPA-reagenset kalibreres med de to kalibratorene. Calibration Set gir de høyeste verdiene, EQUALIS de laveste. Gjennomsnittsverdiene gir et noe skjevt bilde av de reelle

metodeforskjellene. Forskjellene er ikke konstant i måleområdet, men øker med økende INR-verdi. Dette blir vist i ulike former for differanseplott.

Tabell 9. P-verdi for forskjellene mellom ulike kombinasjoner av reagens og kalibrator. Signifikante forskjeller på 1 % nivå er markert med uthevet skrift.

Reagens Kalibrering	SPA Cal.set	Nycotest PT EQUALIS	Nycotest PT Cal.set	Thrombotest Korr. tabell Plasmametode	Thrombotest Korr. tabell Fullblodsmetode
SPA EQUALIS (StaCom DSH)	< 0,001	0,14	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Thrombotest Korr. tabell Fullblodsmetode	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	
Thrombotest Korr. tabell Plasmametode	< 0,001	< 0,001	0,15		
Nycotest PT Cal.set	< 0,001	< 0,001			
Nycotest PT EQUALIS	< 0,001				

Vurdering

Det er signifikante forskjeller mellom de fleste kombinasjoner av reagens og kalibrator.

Det er ikke påvist forskjell mellom Thrombotest plasmametode og Nycotest PT, når Nycotest PT er kalibrert med Calibration Set. Nycotest PT og SPA-reagenset gir samsvarende verdier når begge reagensene er kalibrert med EQUALIS.

Korrelasjon

Differanseplottene som presenteres illustrerer to forhold som fremstilles i to forskjellige typer differanseplott. Det første forholdet gjelder forskjellen mellom Thrombotest og typisk norske sykehusverdier av PT-INR (figur 1 til 3). Forskjellene er vist i ”tradisjonelle” differanseplott. Gjennomsnittet av duplikatmålingene på DSH-metoden er benyttet på x-aksen. Fordi det er metodeforskjeller som skal illustreres, og ikke enkeltmålingers totalfeil, er det brukt gjennomsnitt av duplikatmålinger også på y-aksene.

Det andre forholdet gjelder forskjeller mellom ulike kombinasjoner av reagens og kalibratorer. Først vises forskjellen mellom Thrombotest og Nycotest PT, når Nycotest PT kalibreres med Calibration Set og EQUALIS (figur 4 til 7). I hvert plott fremstilles både avviket for Thrombotest og Nycotest PT fra gjennomsnittsverdien for begge målingene. Plottene speiler forskjellen i INR i forhold til valg av reagens og kalibrator.

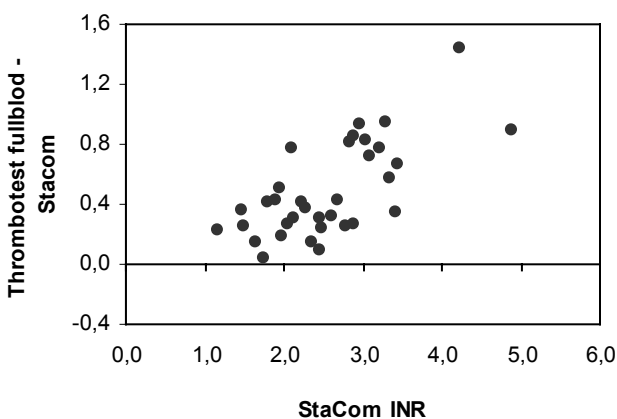
Deretter vises forskjellene som oppstår hvis Nycotest PT og SPA-reagenset kalibreres med Calibration Set eller EQUALIS (figur 8 og 9).

Gjennomsnittet av de to metodene som sammenlignes lagt på x-aksen.

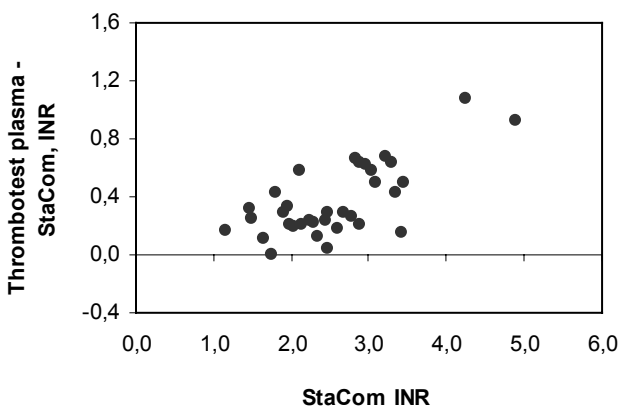
I figur 1 fremstilles forskjellen mellom fullblodsmålinger med Thrombotest på Thrombotrack og PT-metoden på Laboratoriet, DSH (SPA/EQUALIS-kombinasjon).

I figur 2 fremstilles forskjellen mellom plasmamålinger med Thrombotest og PT-metoden på Laboratoriet, DSH.

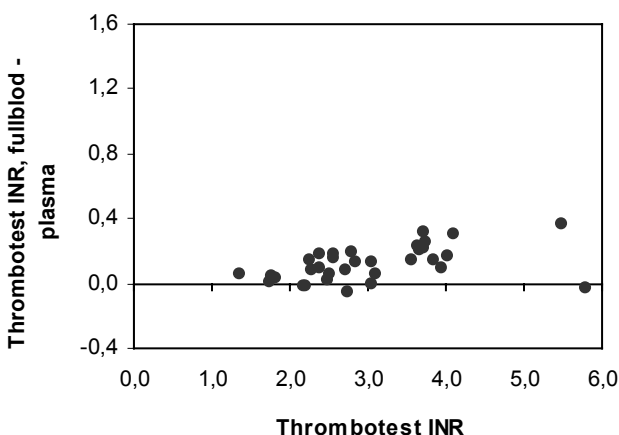
I figur 3 vises forskjellen mellom Thrombotest fullblod- og Thrombotest plasmametode.



Figur 1. Differanseplott med resultatene fra duplikate målinger i plasma på StaCom på x-aksen, og forskjellen mellom duplikate målinger i fullblod med Thrombotest på Thrombotrack og duplikate målinger i plasma på StaCom på y-aksen. n = 34



Figur 2. Differanseplott med resultatene fra duplikate målinger i plasma på StaCom (SPA/EQUALIS) på x-aksen, og forskjellen mellom duplikate målinger i plasma med Thrombotest (verdier avlest på medfølgende korrelasjonstabell) på Thrombotrack og duplikate målinger i plasma på StaCom på y-aksen. n = 34



Figur 3. Differanseplott med resultatene fra gjennomsnittet av duplikate målinger i fullblod og plasma med Thrombotest på Thrombotrack (avlest på medfølgende korrelasjonstabell) på x-aksen, og forskjellen mellom de to på y-aksen. n = 34

Vurdering, differanseplott Thrombotest

Thrombotest i fullblod og plasma gir høyere verdier enn typiske sykehusresultat. Forskjellen er avhengig av PT-verdi og øker med økende PT-INR. For verdier i det terapeutiske området, ligger Thrombotest i fullblod i gjennomsnitt 0,5 INR-enheter høyere enn verdiene på sykehuslaboratoriet. Plasmareultatene med Thrombotest er lavere enn fullblodsverdiene, men ligger likevel i gjennomsnitt 0,4 INR-enheter over metoden på DSH. Det kan synes som om forskjellen mellom fullblods- og plasmametoden med Thrombotest er avhengig av INR-verdi, med en svak økning med økende PT-INR. I det terapeutiske området er den gjennomsnittlige forskjellen mellom fullblodsmålinger og plasmamålinger på Thrombotrack vel 0,1 INR-enhet.

Det kan være flere forklaringer på disse forskjellene. Den mest nærliggende forklaring er at de observerte forskjellene mellom Thrombotest og sykehusnivå har med forskjeller i reagens og

standardisering å gjøre. Etter definisjonen avhenger INR av metodens ISI-verdi og normaltids. I tillegg vil fullblodsmetoder være avhengig av hematokritt.

Mean Normal Prothrombintid, MNPT

INR er per definisjon pasientens koagulasjonstid i forhold til normal koagulasjonstid (MNPT), opphøyd i en sensitivitesindeks (ISI), som justerer for tromboplastin-reagensets følsomhet i forhold til et referansetromboplastin. Målesystemets MNPT og ISI-verdi er derfor avgjørende for INR-resultatene på pasientprøver.

$$INR = \left(\frac{\text{koagulasjonstid}_{\text{pasient}}}{MNPT} \right)^{ISI}$$

For Thrombotest er normaltiden bestemt ved kalibrering mot husreferansebatchen. Normaltiden for husreferansebatchen er regnet ut etter retningslinjer gitt av WHO. WHO definerer MNPT som det geometriske gjennomsnitt av PT-resultatene fra 20 friske kvinner og menn. Koagulasjonstidene avleses med manuell PT-metode (vippeteknikk). Hver Thrombotest-batch kalibreres ved hjelp av husreferansebatchen, og normaltiden for hver batch beregnes.

Normaltiden for reagensbatch 308008 ("utprøvningsbatchen") er oppgitt til 39,0 sekunder i korrelasjonstabellen. Dette er den samme batchen som var i bruk under SKUP-utprøvingen sommeren 2000. I utprøvingen ble den oppgitte normaltids for batchen undersøkt i følge retningslinjene fra WHO. Det ble tatt venøse citratprøver av 10 friske kvinner og 10 friske menn. Prøvene ble analysert i duplikat (i fullblod) på Thrombotrack. Forsøket ble utført på laboratoriet på NOKLUS. Geometrisk gjennomsnitt av de 20 duplikatmålingene i fullblod ga en normaltids på 41,0 sekunder. Dette er to sekunder mer enn den oppgitte normaltids. Hvis en normaltids på 41 sekunder hadde vært lagt til grunn for resultatene i denne utprøvingen, ville PT-verdier med f.eks. INR 2 og INR 4 blitt henholdsvis 0,1 og 0,2 INR-enheter lavere. Det systematiske avviket mellom Thrombotest og rutinemetoden på DSH ville blitt redusert tilsvarende.

Korrigeringsfaktor for EVF

I følge pakningsvedlegget til Thrombotest, bør PT-INR resultater i fullblod korrigeres for ekstreme verdier av EVF. En tabell i pakningsvedlegget viser korrigeringsfaktor for prosent aktivitet for enhver EVF forskjellig fra 0,45.

En EVF på 0,45 må anses som en høy verdi i forhold til referanseområdet for EVF. Gjennomsnittlig EVF på polikliniske pasienter på Laboratoriet, DSH, i perioden utprøvingen pågikk, var i underkant av 0,40 (manuell vurdering av datalister). Dette betyr at en eventuell korrigeringsfaktor (av prosent aktivitet) i forhold til EVF for de fleste av prøvene i utprøvingen skulle vært utført med en korrigeringsfaktor lavere enn 1. Den tilsvarende INR-verdien ville blitt høyere og således økt den observerte forskjellen i INR. Ingen av prøvene i utprøvingen hadde ekstreme EVF-verdier (vurdert med visuell inspeksjon), og fullblodsverdiene er ikke korrigert for EVF.

Figur 4 til 7 viser forskjellen mellom Thrombotest og Nycotest PT, når Nycotest PT kalibreres med Calibration Set (figur 4 og 5) og EQUALIS (figur 6 og 7). Thrombotest er benyttet til analysering både i fullblod (figur 4 og 6) og plasma (figur 5 og 7).

Plottene fremstiller resultatene med de to reagensene sett i forhold til gjennomsnittet av resultatene med begge reagens. Plottene er ikke tradisjonelle differanseplott der et resultat sammenlignes med en ”referansemetode”. Plottene gir et bilde av forskjell i INR avhengig av hvilket reagens og kalibrator som ble benyttet.

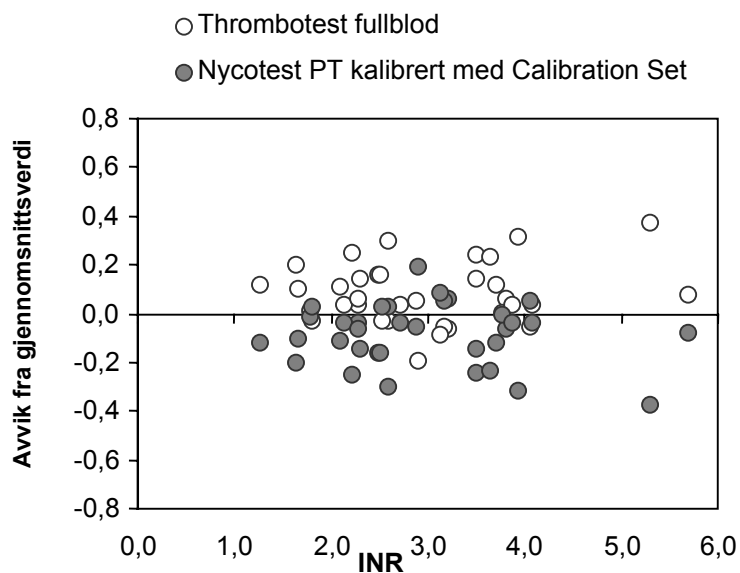
Figur 4 viser forskjellen mellom Nycotest PT, kalibrert med Calibration Set, og Thrombotest fullblod.

Figur 5 viser forskjellen mellom Nycotest PT, kalibrert med Calibration Set, og Thrombotest plasma.

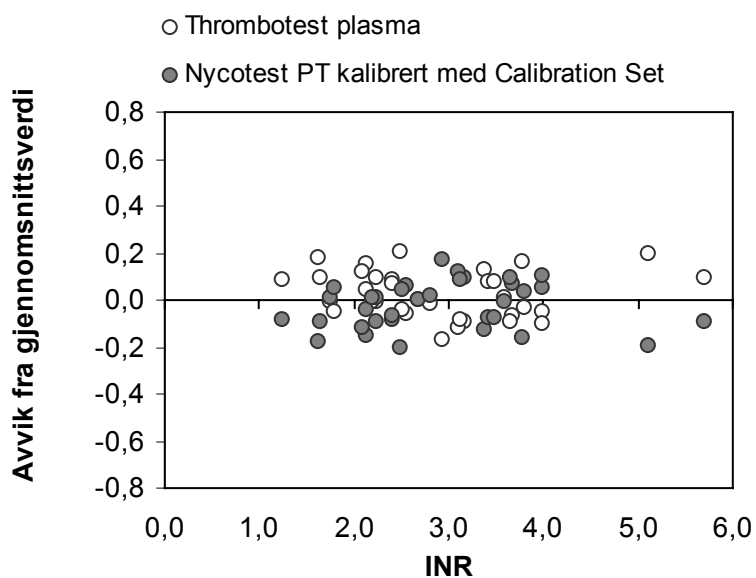
Figur 6 viser forskjellen mellom Nycotest PT, kalibrert med EQUALIS, og Thrombotest fullblod.

Figur 7 viser forskjellen mellom Nycotest PT, kalibrert med EQUALIS, og Thrombotest plasma.

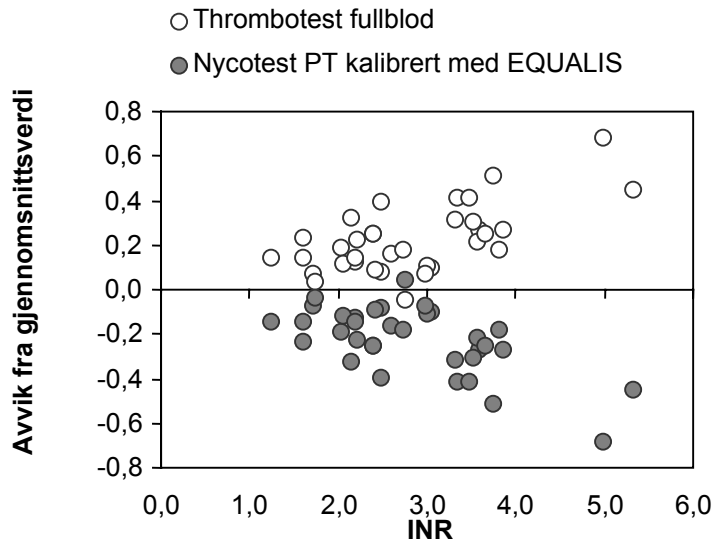
Figur 8 og 9 viser forskjellene som fremtrer når de to PT-reagensene Nycotest PT og SPA kalibreres med henholdsvis Calibration Set og EQUALIS.



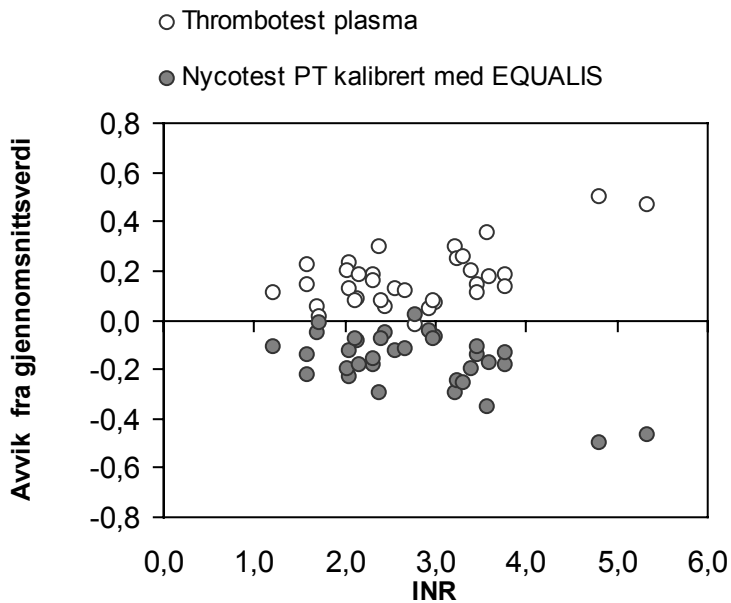
Figur 4. x-akse: gjennomsnittet av resultat med Nycotest PT, kalibrert med Calibration Set, og Thrombotest fullblod
y-akse: Thrombotest fullblod og Nycotest PT, avvik fra gjennomsnittet av målingene. n = 34



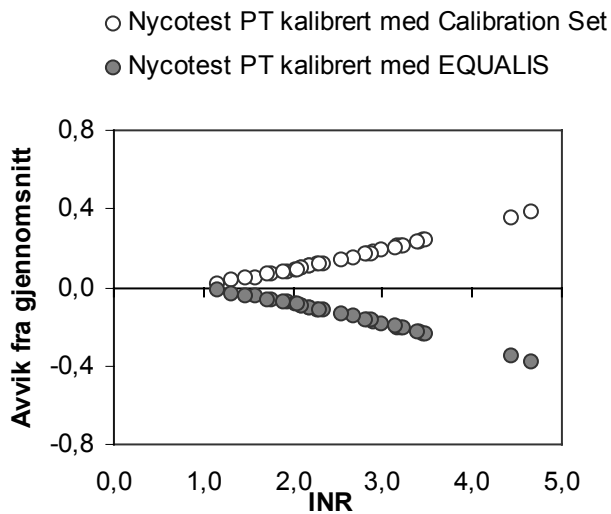
Figur 5. x-akse: gjennomsnittet av resultat med Nycotest PT, kalibrert med Calibration Set, og Thrombotest plasma.
y-akse: Thrombotest plasma og Nycotest PT sett i forhold til gjennomsnittet av målingene. n = 34



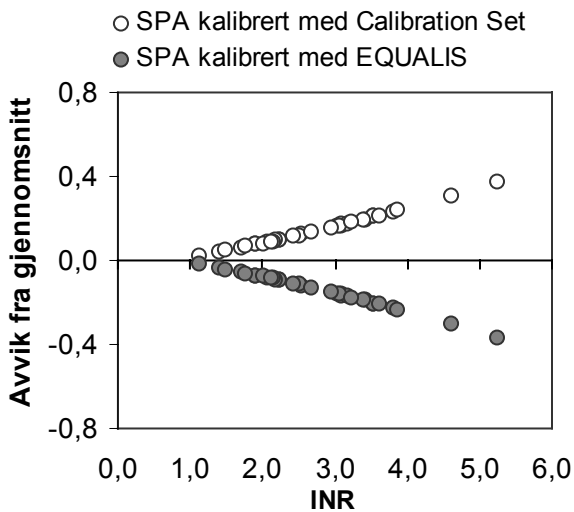
Figur 6. x-akse: gjennomsnittet av resultat med Nycotest PT, kalibrert med EQUALIS, og Thrombotest fullblod. y-akse: Thrombotest fullblod og Nycotest PT sett i forhold til gjennomsnittet av målingene. n = 34



Figur 7. x-akse: gjennomsnittet av resultat med Nycotest PT, kalibrert med EQUALIS, og Thrombotest fullblod. y-akse: Thrombotest fullblod og Nycotest PT, avvik fra gjennomsnittet av målingene. n = 34



Figur 8. x-akse: gjennomsnittet av resultat med Nycotest PT-reagens, kalibrert med Calibration Set og EQUALIS
y-akse: avviket fra gj.snittsverdien for resultat med Nycotest PT-reagens, kalibrert med Calibration Set og EQUALIS.
n = 34



Figur 9. x-akse: gjennomsnittet av resultat med SPA-reagens, kalibrert med Calibration Set og EQUALIS
y-akse: avviket fra gj.snittsverdien for resultat med SPA-reagens, kalibrert med Calibration Set og EQUALIS.
n = 34

Vurdering

Figurene 4 og 5 viser at INR-verdiene som fremkommer med Thrombotest og Nycotest PT samsvarer bra når Nycotest PT kalibreres med Calibration Set. Det er best overensstemmelse når det benyttes plasma på begge metodene. Thrombotest fullblod gir noe større forskjeller.

Figur 6 og 7 viser at forskjellene mellom Thrombotest og Nycotest PT øker hvis Nycotest PT kalibreres med EQUALIS.

Figur 8 og 9 viser at EQUALIS gir lavere verdier enn Calibration Set, både når Nycotest PT og SPA-reagenset er benyttet.

Forskjellen mellom INR-verdier er avhengig av INR-verdi og øker med økende verdi.

Oppsummering og konklusjon

- Ved analysering av protrombintid har det vist seg at INR-verdier bestemt med Thrombotest-reagens i primærhelsetjenesten er høyere enn INR-verdier bestemt med SPA-reagens eller Nycotest PT i norske sykehuslaboratorier. Den foreliggende studien bekrefter dette.
- Thrombotest fullblodsmetode gir noe høyere verdier enn Thrombotest plasmametode.
- Thrombotest plasmametode samsvarer bra med Nycotest PT når Nycotest PT kalibreres med Calibration Set.
- Calibration Set og EQUALIS tillegges INR-verdi ved forskjellige prosedyrer. Kalibrering med de to kalibratorene gir ikke samsvarende INR-verdier. EQUALIS gir lavere verdier enn Calibration Set.
- De observerte forskjellene er ubetydelige i lavt INR-nivå, men for noen kombinasjoner av reagens og kalibrator er forskjellene betydelige i øvre del av terapeutisk område.
- Thrombotest fullblod gir de høyeste verdiene, EQUALIS de laveste.
- Forskjellen mellom Thrombotest fullblodsmetode og andre metoder kan trolig reduseres noe hvis det benyttes en MNPT innkjørt i fullblod på Thrombotrack.
- De påviste nivåforskjellene er i hovedsak avhengig av valg av kalibrator, og ikke av hvilket reagens som benyttes.

Referanser

1. NCCLS Dokument H21-A2. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays.
2. WHO technical Report Series, No. 889,1999, Annex 3. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulation therapy.
3. R. W. Burnett, Accurate Estimation of Standard Deviations for Quantitative methods used in Clinical Chemistry, Clin Chem, vol. 21, No. 13, 1975, page 1935-1938.

Vedlegg

Vedlegg 1. Følgerev

Vedlegg 2. Rådata, kalibrering

Vedlegg 3. Rådata, pasientprøver

Vedlegg 4. Rådata, AK-kontroll

Vedlegg 5. Beregnede INR-verdier

Vedlegg 6. Sammenligningstabell