

# Protrombintid (PT-INR) på AvoSure fra Orion

## Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag</b> .....	2
<b>Planlegging</b> .....	4
<b>Analysemetodene</b> .....	6
<i>AvoSure</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>Prøvetaking og prøvebehandling på legekantor</i>	
<i>Prøvebehandling</i>	
<i>Batch-til-batch variasjon</i>	
<i>Produktinformasjon</i>	
<b>Mål for analytisk kvalitet</b> .....	9
<b>Resultater</b> .....	10
<i>Intern kvalitetskontroll, AvoSure</i> .....	10
<i>Vurdering</i>	
<i>Presisjon</i> .....	10
<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 betingelser</i>	
<i>Korrelasjon på to legekantor</i>	
<i>Vurdering</i>	
<i>Vurdering av metodeforskjeller</i> .....	21
<b>Evaluering av brukervennlighet</b> .....	23
<b>Vedlegg</b> .....	24
<i>Vedlegg 1. Intern kvalitetskontroll, AvoSure</i>	
<i>Vedlegg 2. Rådata, pasientprøver, DSH</i>	
<i>Vedlegg 3. Rådata, pasientprøver, legekantor A</i>	
<i>Vedlegg 4. Rådata, pasientprøver, legekantor B</i>	

## Sammendrag

### **Bakgrunn**

AvoSure er et nytt instrument for måling av protrombintid beregnet for bruk på legekantor og til pasienters egenmåling. AvoSure 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 på AvoSure. Det trengs kun en dråpe kapillærblod (ca. 25 µl) til analysen, og svaret foreligger i løpet av 1 – 4 minutter. Måleområdet er 0,7 – 7,1 INR, med varsel ”high” hvis resultatet er over 7,1 INR.

### **Formål**

- Teste presisjonen på AvoSure under kontrollerte forsøksbetingelser på et klinisk kjemisk laboratorium, samtidig som presisjonen også undersøkes på to laboratorier i primærhelsetjenesten.
- Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert PT-INR metode.
- Undersøke om det er forskjeller på kapillære og venøse resultater (presisjon og riktighet).
- Vurdere eventuelle metodeforskjeller.
- Evaluere systemet med hensyn til brukervennlighet og pålitelighet.

### **Metode**

- Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 118 venøse prøver og 40 kapillære prøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på laboratoriet, Diakonissehjemmets Sykehus, Haraldsplass (DSH) i Bergen. Innen-serie presisjonen ble også bestemt på to legekantor, vha 40 kapillære prøver hvert sted og 40 venøse prøver på det ene legekantoret.
- Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referansemåling.
- Eventuelle metodeforskjeller ble vurdert ved at resultatene fra fire ulike instrumenter samlet ble sammenlignet med referansemålingene (samme prøvemateriale).

### **Resultat**

Under kontrollerte forsøksbetingelser er presisjonen innen serie ca. 9% for kapillære prøver, og ca. 6% for venøse prøver. Resultatet for venøse prøver tilfredsstillende et krav om at analytisk upresisjon på protrombintid-analysen ikke bør overstige 6%.

På de to legekantorene er presisjonen innen serie ca. 10 og 13% på kapillære prøver, og ca. 7% på venøse. AvoSures kvalitetskontroll har en presisjon på ca. 10%.

Resultatene på AvoSure viser ikke systematiske avvik fra referansemålingene av klinisk betydning. Ca. 20% av resultatene gir et tilfeldig avvik > 15%. Det er ikke påvist at det er forskjellen mellom Quick- og Owren-basert metode som er hovedårsak til de observerte avvik. Sammenlignet med referansemålingene, får de to legekantorene tilnærmet like resultater, og resultatene skiller seg ikke vesentlig fra det som ble oppnådd under kontrollerte betingelser.

***Evaluering av brukervennlighet***

AvoSure er et lite apparat som er enkelt å bruke. Resultatet foreligger raskt. Vedlikehold av instrumentet er enkelt, og brukermanualen er god og lett å finne frem i. Prøvetakingen og applisering av kapillærprøver kan være vanskelig.

Det ene legekantoret hadde tekniske problemer med instrumentet i utprøvningsperioden, og måtte skifte instrument etter noen uker.

***Konklusjon***

AvoSure egner seg til pasientnær testing av PT-INR på venøse prøver, utført av trent laboratoriepersonale. For venøse prøver tilfredsstillende presisjonen analytiske mål for protrombintid-analysen. Variasjonen på kapillære prøver er for stor.

Resultatene på AvoSure viser ikke systematiske avvik av betydning fra referansen. Ca. 20% av resultatene gir et tilfeldig avvik større enn 15%. Det er ikke forskjellen mellom Quick- og Owren-basert metode som er hovedårsaken til dette. Store avvik på enkeltprøver er et generelt problem, og skyldes mest sannsynlig en samlet påvirkning av flere faktorer.

Fordi kontrollmaterialet har en variasjon som er større enn variasjonen for venøse prøver, kan kontrollmaterialet kun avsløre større endringer av analysekvalitet.

## Planlegging

Det har lenge vært interesse for en utprøving i regi av SKUP av flere av de nye koagulasjonsinstrumentene beregnet for primærhelsetjenesten. SKUP henvendte seg til Orion med et skriftlig tilbud om utprøving av AvoSure i begynnelsen av mars 2000. Orion aksepterte SKUPs tilbud. 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 i tillegg en mindre utprøving på minst ett legekantor.

AvoSure bygger på Quickmetoden som 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 derfor mer selektiv og kun følsom for nedsatt aktivitet av, eller mangel på, koagulasjonsfaktorene II, VII og X.

Utprøvingen av AvoSure gjøres samtidig med en utprøving av fire andre metoder/instrumenter for måling av protrombintid. Fire av instrumentene har metoder basert på Quick. Det femte instrumentet er basert på Owrens metode. Under kontrollerte betingelser gjøres de fem utprøvingene parallelt, på samme pasientmateriale og mot samme "referansemetode". På denne måten kan de forventede forskjeller mellom Quick-baserte metoder og "referansemetoden" overvåkes ved å vurdere måleresultatene fra utprøvningsinstrumentene samlet mot "referansemetoden".

I foreløpige samtaler mellom SKUP og Orion 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

*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:

Jan Ekornrød, Orion Diagnostica  
 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 utprøvningsarbeidet. 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 Oslo, Kjersti Hveding, utvelges ett legekantor i Oslo-området til å være med på utprøvingen. Det andre legekantoret velges ut via SKUP i Danmark. Orion besøker de tre utprøvningsstedene, leverer ut instrument og forbruksvarer, og gir opplæring i bruken av AvoSure så snart det er klart for oppstart.

Det praktiske arbeidet med utprøvingen skal foregå i perioden mai – juli (måtte senere endres til juni – august), og bearbeiding av data og skriving av rapport gjøres umiddelbart etter at det praktiske arbeidet er avsluttet. Et første utkast til rapport diskuteres med Orion, og eventuelle endringer og tilføyelser gjøres før utprøvingssoppgaven er ferdig.

Detaljert protokoll for utprøvingen ble skrevet og godkjent i april, og kontrakt om utprøvingen ble undertegnet 3. mai.

#### *Citrat-konsentrasjon*

For venøse prøver til AvoSure anbefalte produsenten opprinnelig å tappe på glass med 3,8% citrat. Anbefalingen ble senere endret til glass med 3,2% citrat. I Norge er både 3,2 og 3,8% citratglass i bruk. I følge produsenten av AvoSure, har citrat-konsentrasjonen bare betydning hvis det er plasma som analyseres.

I utprøvingen skal kapillærblod og citrert fullblod benyttes på AvoSure, mens ”referansemetoden” benytter plasma. Fordi prøvematerialet i utprøvingen er felles for alle instrumentene, ble det på planleggingsmøtet bestemt å benytte prøveglass med 3,8% citrat. Samtidig tas en ekstra blodprøve av alle pasientene, tappet på glass med 3,2% citrat, og plasma fra disse prøvene fryses ned i minus 80 graders frys. Det vil bli gjort en sammenligning på ”referansemetoden” mellom 3,2 og 3,8% citratplasma etter at hovedutprøvingen er avsluttet.

#### *Utprøving i primærhelsetjenesten*

Utprøvingen i primærhelsetjenesten gjøres på Tåsen legesenter i Oslo og på lægehuset Bondovej i Odense, Danmark. Kjersti Hveding veileder Tåsen legesenter og tilrettelegger arbeidet for dem. Tåsen legesenter har tre legestillinger og tre stillinger for medarbeidere. De er ikke kjent med AvoSure fra før, men analyserer TT-INR på Thrombotrack i egen rutine. Utprøvingssoppgaven ble gjort av en av medarbeiderne.

Lægehuset Bondovej har 5 legestillinger og 13 stillinger for medarbeidere. To bioanalytikere deltok i utprøvingen. De hadde ikke kjennskap til AvoSure fra før. Legekontoret analyserer ikke PT-INR i egen rutine.

## Analysemetodene

### *AvoSure*

AvoSure™ PT PRO+ er et lite instrument med teststrimler for måling av protrombintid. Kapillærblod fra et fingerstikk kan appliseres direkte på teststrimmelen. Første bloddråpe benyttes til måling. Det kan også benyttes citratblod og citratplasma (glass med 3,2% citrat er anbefalt). Minimum prøvevolum er en stor, hengende dråpe kapillærblod, 15 µl venøst citrert fullblod eller 10 µl citrert plasma (oppgitt av produsent).

Teststrimmelen inneholder kanintromboplastin med ISI-verdi på ca. 1,5, trombinsubstrat med rodamin, calciumclorid, polybren og stabilisatorer. Når prøven appliseres på et oppmerket område på teststrimmelen, detekterer instrumentet et fall i elektrisk motstand mellom to aluminiumselektroder på strimmelen. Dette starter ”klokken” i instrumentet. En polysulfonmembran separerer de røde blodlegemene fra plasma. Membranen inneholder reagenser nødvendig for å starte det eksterne koagulasjonssystemet. Trombinet som dannes (klottet) reagerer med et trombinsubstrat som inneholder rodamin. Det frigjøres fritt rodamin som fluoriserer. Reaksjonen forløper til maksimal fluorescens-utvikling, og tiden registreres. 10% av denne tiden anvendes som protrombintid.

Metoden er basert på Quicks metode og er følsom for faktorene II, V, VII, X og fibrinogen (I). Applikasjonen på AvoSure er ufølsom for heparin. Den opprinnelige Quick-metoden benytter en prøvfortynning på 1:3, mens blodet appliseres ufortynnet på teststrimmelen på AvoSure. Kalibreringen er sporbar til referansetromboplastin BCT/253 og rTF/95.

### *Referansemetoden*

Laboratoriet på DSH analyserer PT-INR på instrumentet StaCom med SPA-reagens fra Stago. Metoden er basert på Owrens metode med kombinert reagens. Metoden er følsom for nedsatt aktivitet av koagulasjonsfaktorene II, VII og X, og den er ufølsom for heparin. Sluttfortynningen av citratprøven er 1:21. 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 oktober/november, gjøres utprøvingen i to trinn. I første omgang korreleres AvoSure til en EQUALIS-kalibrert ”referansemetode”. Pasientmaterialet som inngår i utprøvingen er frosset ned i minus 80 graders frys. Høsten 2000 vil SKUP/ DSH 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. Det ble tatt prøver av 119 pasienter på DSH og av 40 pasienter på hvert legekantor.

### *Prøvetaking på DSH*

Prosedyren for prøvetakingen på DSH ble standardisert og tilpasset en utprøving av flere ulike instrumenter parallelt. Før prøvetaking satt alle pasientene rolig i minst 15 minutter. Til kapillærprøvene ble Safety Lancet med stikkedybde 2,25 mm benyttet, for å sikre tilstrekkelig blødning. Pasientenes fingre ble varmet opp i en varmepose for å bedre blodgjennomstrømningen. Først ble kapillærprøve nr. 1 tatt. Deretter ble venepróven tatt med moderat stase fra samme side (høyre/venstre) som kapillærprøve nr. 1 ble tatt. 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. Venepróven ble tappet på vacutainer 4,5 ml rør med 3,8% citrat. Det ble i tillegg tatt en venepróve på 3,2% citrat. Til slutt ble andre kapillærprøve tatt fra motsatt side (den siden som ikke hadde stase). Kapillærprøvene ble overført til teststrimmelen vha. en 30 µl minipipette, fordi dette forenklet appliseringen av blod på flere instrumenter parallelt. Total prøvetakingstid var under 15 minutter.

### *Prøvebehandling på DSH*

Kapillærprøvene ble analysert umiddelbart på AvoSure. Citratprøvene ble blandet forsiktig umiddelbart etter prøvetaking ved å vende dem tre til fire ganger. Venepróven ble analysert på AvoSure innen en time, og de ble blandet godt før analysering. Deretter ble prøvene sentrifugert i 15 minutter ved 2500 g. Prøvene ble analysert i duplikat på ”referansemetoden”, og deretter ble plasma overført til et rør av ikke-aktiverende materiale, ikke senere enn to timer fra prøvetaking. 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 som var tilsendt fra legekantorene, ble hurtig tint i 37 graders vannbad og analysert i serie umiddelbart på ”referansemetoden”.

### *Prøvetaking og prøvebehandling på legekantorene*

Utprøvingen skulle avspeile hverdagen på legekantoret, og medarbeiderne skulle følge legekantorets vanlige rutiner. Prøvetaking ble utført etter generelle retningslinjer og i følge den opplæring de fikk av leverandør i forkant av utprøvingen. På legekantorene ble det ikke benyttet varmepose for oppvarming av pasientens fingre.

På legekantor A ble kapillærsticket gjort med Ames minilett, som er den lansetten kontoret er kjent med fra egen rutine. Legekantor B benyttet Haemolance. Kapillærprøvene ble dryppet direkte på teststrimmelen, uten bruk av pipette. Venepróvene til ”referansemetoden” 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.

De to kapillærprøvene ble tatt først, med to stikk. Prøvene ble analysert umiddelbart på AvoSure. Deretter ble venepróven tatt, etter samme prosedyre som på DSH. Venepróven ble analysert på AvoSure på legekantor A. Etter sentrifugering ble citratplasma avpipettert vha. plastpipette og overført til et plastglass som så ble korket. Plasmaprøvene ble frosset ned i minus 20 graders frys på legekantoret. En gang per uke ble de frosne prøvene hentet av, eller 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 analyse-resultater fra ulike produksjoner av reagens og teststrimler, men kan også gi seg utslag i varierende presisjon på batchene. Kvalitetsforskjell mellom batcher er et analytisk problem hvis forskjellen mellom batchene blir stor. Batch-til-batch variasjon kan i mange 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. Fordi kontrollmaterialet til AvoSure viser dårligere presisjon enn pasientprøvene kan det bli et problem å avsløre eventuelle kvalitetsforskjeller på ulike batcher vha. kontrollmaterialet.

**Produktinformasjon**

Under utprøvingen har følgende utstyr og forbruksvarer vært benyttet:

AvoSure

Serienummer på instrument: 3812 (DSH), 3836 (Tåsen) og 3801(Lægehuset Bondovej)

Teststrip: C 12124

Liquid Controll lot nr. D 03129 (DSH og Tåsen) og D 06119 (Bondovej)

Opplysning om pris fåes ved henvendelse til leverandør.

”Referansemetoden”

EQUALIS-kalibrator lot. nr. 01 med INR-verdi 0,95, lot. nr. 02 med INR-verdi 4,03

SPA-reagens lot. nr. 992791

Scandinorm lot. nr. 992075 med fasit = 0,96 INR

Scandipath lot. nr. 992102 med fasit = 2,74 INR

7 ml plastrør fra Sarstedt, 60.550.100 (til innsending fra legekantor)

1,5 ml kryorør for koagulasjon fra Tamro, SCT-150-C (til senere forsøk)



## 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 AvoSure*

Til AvoSure-systemet finnes både en elektronisk og en flytende kontroll på to nivå. Den elektroniske kontrollen benyttes ved mistanke om feil på instrumentet og hvis PT på pasientprøver er uvanlig lave eller høye. AvoSure "Flytende Kontroll" inneholder ikke-humant plasma med grenser for akseptable PT-verdier. Den flytende kontrollen anbefales benyttet når det tas i bruk ny forsendelse av teststrimler, når det åpnes ny lot av strimler, hvis man er usikker på om strimlene har vært oppbevart og håndtert korrekt, og ved uvanlig lave og høye PT-resultater (pasientprøver).

Resultat fra intern kvalitetskontroll er vist i tabell 1.  
Rådata, vedlegg 1.

Tabell 1. Resultater, AvoSure "Flytende Kontroll"

AvoSure "Flytende Kontroll" Tillatt range	Analysested	INR Gjennomsnittsverdi	CV% med 95% konfidensintervall	n
Level I 1,0 – 1,8	DSH	1,4	11,4 (8,2 – 18,4)	14
Level II 2,5 – 4,7	DSH	3,6	10,9 (7,9 – 17,5)	14
Level I 1,0 – 1,8	Legekontor A	1,4	*	3
Level II 2,5 – 4,7	Legekontor A	3,9	*	4
Level I 1,0 – 1,5	Legekontor B	1,3	11,2 (7,0 – 27,4)	6
Level II 4,1 – 5,5	Legekontor B	3,8	8,6 (5,5 – 18,8)	7

\* CV blir ikke regnet ut pga. få data

### *Vurdering*

Variasjonen på kontrollresultatene er større enn variasjonen på venøse prøver, og vil derfor kun avsløre større endringer i analysekvalitet.

### *Presisjon*

#### *Utprøving under kontrollerte forsøksbetingelser*

Innen-serie presisjonen ble beregnet fra 38 kapillære prøver analyser i duplikat (to stikk per pasient) og fra 118 venøse prøver analysert i duplikat. En prøve utgikk fordi den var utenfor måleområdet på AvoSure (ble markert med \* high).

INR-verdiene ble gruppert i to nivå, og beregningene ble gjort på hvert nivå. Presisjonen ble også beregnet for alle data samlet. Det ble ikke påvist slengere i datamaterialet.

Resultatene er vist i tabell 2.

Rådata, pasientprøver DSH, vedlegg 2.

Tabell 2. Presisjon på AvoSure. Resultater fra klinisk kjemisk lab.

Nivå INR	Gjennomsnitt INR	Prøvemateriale	CV % innen-serie med 95% konfidensintervall	n
0,9 – 2,0	1,35	kapillærblod	8,1 (6,0 – 12,3)	17
2,1 – 5,0	2,90	kapillærblod	9,1 (7,0 – 13,1)	21
alle data samlet		kapillærblod	9,5* (7,7 – 12,2)	38
0,9 – 2,3	1,75	venøst citratblod	6,2 (5,3 – 7,6)	62
(2,4 – 6,4)	3,15	venøst citratblod	5,8 (4,9 – 7,1)	56
alle data samlet		venøst citratblod	6,0 (5,3 – 6,9)	118

\* har størst %-vis variasjon, men nivå 2 har størst standardavvik

#### Utprøving på to legekantor i primærhelsetjenesten

Det ble tatt kapillære prøver av 40 pasienter (to stikk per pasient) på hvert legekantor. Innen-serie presisjonen er beregnet på bakgrunn av henholdsvis 40 og 37 kapillærprøver målt i duplikat. På legekantor B gikk to målinger tapt pga. feilmelding på AvoSure, og en måling utgår fordi den var utenfor måleområdet på AvoSure (ble markert med \* high). Legekantor A har i tillegg til de kapillære prøvene analysert 32 venøse prøver.

INR-verdiene ble gruppert i to nivå etter følgende kriterier: omtrent like nivå på de to legekantorene og noenlunde likt antall prøver i hver gruppe (likt nivå ble prioritert).

Beregningene ble gjort på hvert nivå. Det ble ikke påvist statistiske slengere i datamaterialet.

Resultatene er vist i tabell 3.

Rådata, pasientprøver, legekantor A, vedlegg 3.

Rådata, pasientprøver, legekantor B, vedlegg 4.

Tabell 3. Presisjon på AvoSure. Resultater fra to legekantor (A og B).

Nivå INR	Gjennomsnitt INR	Legekantor	CV % innen-serie med 95% konfidensintervall	n
1,1 – 2,0	1,6	A kapillær	7,9 (6,0 – 11,7)	19
2,1 – 3,4	2,3	A kapillær	9,9 (7,6 – 14,3)	21
Alle data samlet		A kapillær	9,6 (7,9 – 12,3)	40
0,8 – 2,2	1,6	B kapillær	13,6 (10,3 – 20,1)	19
2,3 – 5,5	3,2	B kapillær	11,5 (8,6 – 17,2)	18
Alle data samlet		B kapillær	12,6 (10,3 – 16,3)	37
1,1 – 2,0	1,6	A venøst	8,1 (6,0 – 12,3)	17
2,1 – 3,2	2,4	A venøst	5,9 (4,3 – 9,3)	15
Alle data samlet		A venøst	6,9 (5,5 – 9,1)	32

#### Vurdering

Metoder for måling av PT-INR på sykehus og i primærhelsetjenesten bør ha en analytisk upresisitet som ikke overstiger 6%. Dette kravet er på det nærmeste oppfylt for venøst blod analysert både under kontrollerte betingelser og på ett legekantor. Kapillærprøver på AvoSure gir en variasjon mellom 8 og 12%. Legekantor A fikk lavere CV enn legekantor B på begge nivå, men forskjellen mellom de to legekantor er ikke signifikant.

## Riktighet

### Referansemåling

Som referansemåling ble en PT-metode på StaCom instrument med SPA-reagens fra Stago valgt. Analysen kalibreres vha. kalibratorene fra EQUALIS, i følge anbefaling fra laboratoriekomiteen for overgang til INR i Norge. EQUALIS-kalibratorene har INR-verdiene 0,95 og 4,03 og 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 analysering direkte mot referanse-tromboplastinet fra WHO, og i følge WHO's retningslinjer om kalibrering. Verdiene viser meget godt samsvar.

Som intern kvalitetskontroll benyttes Scandinorm og Scandipath fra Stago daglig. Laboratoriets krav til dag-til-dag presisjon på kontrollresultatene er en CV under 3% og 6% på henholdsvis lavt og høyt nivå. Innen samme batch av reagens er variasjonen mindre.

I utprøvsperioden var innen-serie presisjonen på "referansemetoden" 1,5%, beregnet på bakgrunn av pasientprøvene som inngikk i utprøvsingen. Dag-til-dag presisjonen var mellom 2 og 4%, beregnet på bakgrunn av resultatene fra kvalitetskontrollmaterialer. Resultatene fra intern kvalitetskontroll var tilfredsstillende under hele utprøvsingen.

### 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 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 under utprøvsarbeidet.

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 velvilligst stilt disse kalibratorene til disposisjon for SKUP til bruk i utprøvsingen, der de har vært benyttet som kontroller med fasit.

Resultater fra ekstern kvalitetskontroll er fremstilt i tabell 4.

Tabell 4. 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-kalibratorer). Verdiene ligger også i underkant av fasitverdier på danske kontroll- og kalibratormaterialer. For verdier rundt 1 INR er avviket helt ubetydelig. Verdier mellom 2 og 4 INR er i gjennomsnitt ca. 0,15 INR-enheter lavere enn landsgjennomsnitt og/eller fasit. Dette har ingen klinisk betydning, men vil bli tatt med under vurderingen av spredningsdiagram og differanseplott i sammenligningen av AvoSure og ”referansemetoden”.

### Korrelasjon under kontrollerte forsøksbetingelser

Korrelasjonen ble gjort med 118 venøse og 40 kapillære prøver på AvoSure. Referansemålingene er utført i citratplasma. En prøve utgår fordi den var utenfor måleområdet på AvoSure (ble markert med \* high). Korrelasjonen er fremstilt i spredningsdiagram og differanseplott. I enkel lineær regresjonen ble punkt med residual utenfor  $0 \pm m \cdot SD_{\text{residual}}$  definert som slengere. Faktoren  $m$  er avhengig av testens signifikansnivå (her 5%) og antall prøver som inngår i regresjonen. For kapillærprøvene er  $m = 3,22$ , for de venøse prøvene er  $m = 3,52$ . Det ble påvist en slenger i det kapillære datasettet og en slenger i det venøse datasettet. Slengere vises i spredningsdiagrammet og på differanseplottet, men inngår ikke i beregning av lineær regresjon.

### Spredningsdiagram

I spredningsdiagrammet er gjennomsnittet av duplikatmålingene på AvoSure på DSH (y-aksen) sammenlignet med gjennomsnittet av duplikatmålingene på StaCom (x-aksen). Å benytte duplikatmålinger også på y-aksen, reduserer upesisheten og gir et bedre anslag av metodens riktighet og eventuelle metodeforskjeller. For to av kapillærprøvene finnes bare enkeltmåling, men også disse resultatene er tatt med.

### Differanseplott

Differanseplottet er tegnet med gjennomsnittet av duplikatmålingene fra ”referansemetoden” på x-aksen. Med AvoSures 1. måling minus gjennomsnittet av duplikatmålingen fra ”referansemetoden” på y-aksen, avspeiler dette AvoSure-resultatenes totale målefeil (både tilfeldige og systematiske avvik).

Grensene i differanseplottet for de venøse prøvene er basert på de to metodenes presisjon, og det er variasjonen fra dag-til-dag som skal legges til grunn. Pga usikre data for dag-til-dag presisjon på AvoSure (prøvematerialet er ikke holdbart, og det er få resultater fra intern kvalitetskontroll) er innen-serie presisjonen benyttet til beregningen. Denne er vanligvis noe bedre enn dag-til-dag variasjonen. Toleransegrenser (95%) for den prosentvise differansen mellom metodene settes derfor noe videre enn det som beregnes ut fra innen-serie presisjonen.

CV for det samlede datamaterialet (118 målinger på DSH) er 6,0% (innen-serie) for venøse prøver på AvoSure. Dag-til-dag presisjonen på referansemetoden er mellom 2 og 4%, avhengig av nivå. Beregnet CV for differansen mellom de to metodene er 6,7%. Dette gir toleransegrenser på vel  $\pm 13\%$ . Det forventes at 95% av punktene skal falle innenfor disse grensene hvis det ikke er systematiske avvik mellom metodene.

I differanseplottet er toleransegrenser på  $\pm 15\%$  inntegnet. Dette gir rom for at dag-til-dag variasjonen på AvoSure antas å være noe høyere enn den benyttede innen-serie CV.

15%-grensene er samtidig sammenfallende med grensen for totalt avvik som benyttes av NOKLUS/NKK i bedømmelsen av resultater på eksternt kvalitetskontroll.

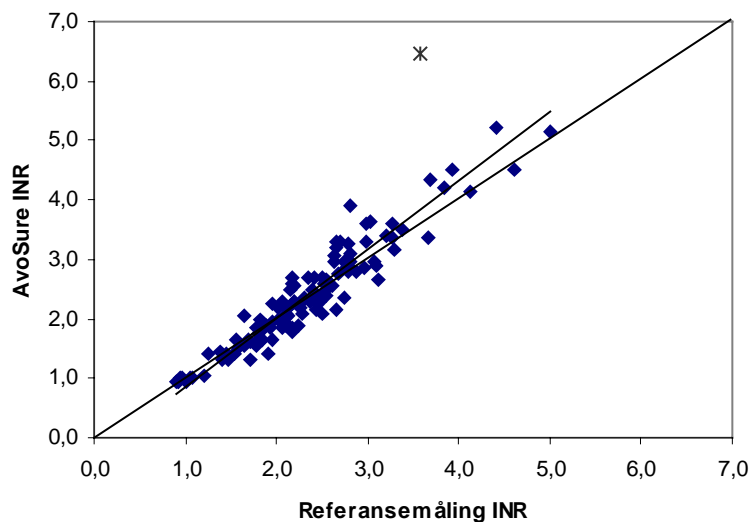
*Resultater, korrelasjon under kontrollerte forsøksbetingelser*

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

Resultatene fra enkel lineær regresjon (venøse prøver) er samlet i tabell 5 og avvik mellom metodene er vist i tabell 6.

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

Resultatene fra enkel lineær regresjon (kapillære prøver) er samlet i tabell 7.



Figur 1. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje.

Venøse citratprøver på AvoSure på DSH, citratplasma på StaCom. \* markerer slengere. n = 118.

Tabell 5. Lineær regresjon, venøse prøver, DSH

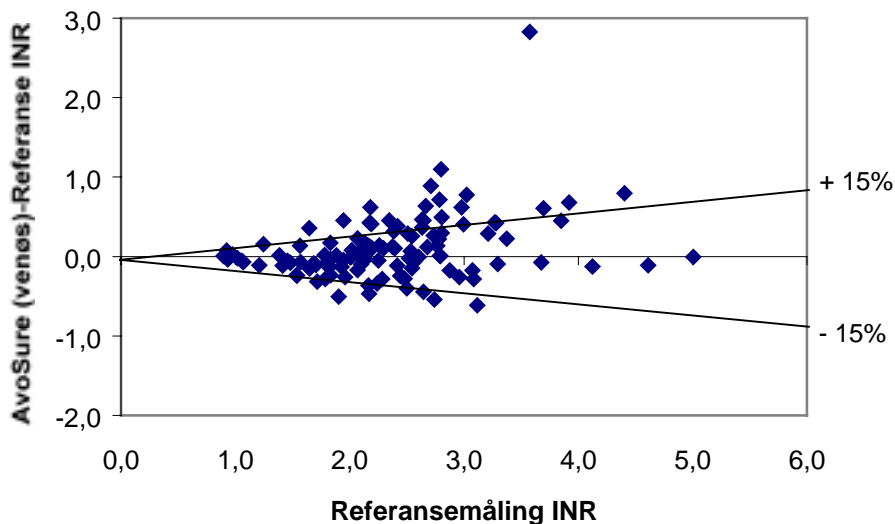
<p>           Regresjonsligning: <math>y = 1,11x - 0,19</math>            Determinasjonskoeffisient; <math>R^2</math>: 0,91            Standardfeil <math>SE_{y/x}</math>: 0,27            Antall observasjoner: 118            Antall slengere: 1            Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, <math>SE_a</math>: 0,033            Usikkerhet ved beregnet intercept, <math>SE_b</math>: 0,080            95% konfidensintervall for vinkelkoeffisienten: 1,04 – 1,17;            Vinkelkoeffisient er signifikant <math>\neq 1</math>, p-verdi <math>&lt; 0,01</math>            95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,35 - -0,03;            Skjæringspunkt er signifikant <math>\neq 0</math>, p-verdi 0,017         </p>
--

Tabell 6. Avvik (bias) mellom metodene.

Nivå INR	AvoSure INR – referanse Gjennomsnittsdifferanse med 95% konfidensintervall	SD for differansene	Antall differanser
1,7 (0,9 – 2,3)	-0,021 (-0,075 – 0,033)	0,207	58
3,0 (2,3 – 5,0)	0,123 (0,081 – 0,207)	0,325	59

### Vurdering

Det er bra samsvar mellom AvoSure og referansemålingene for PT-verdier mellom 0,9 og 2,3 INR. Verdier mellom 2,3 og 5 INR blir i gjennomsnitt ca. 0,1 INR-enhet for høye på AvoSure, sammenlignet med referansemetoden. 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, samsvarer AvoSure bedre med referansemetoden i området 2,3 – 5,0 INR, mens lave INR-verdier da vil bli noe underbestemt på AvoSure. De små avvikene mellom AvoSure og referansemetoden har ingen klinisk betydning.

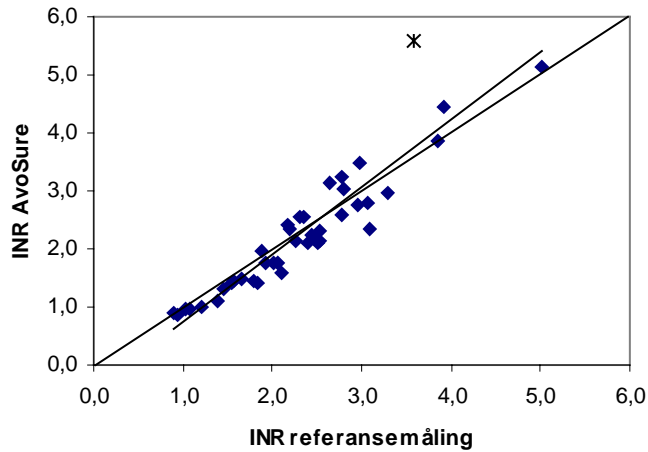


Figur 2. Differanseplott med referansemåling (dobbeltpøver) på x-aksen, og forskjellen mellom målinger av venøse prøver på AvoSure (enkeltmålinger) på DSH og referansen på y-aksen. n= 119.

### Vurdering

Venøse prøver på AvoSure viser ikke systematisk forskjell fra referansemålingene. Punktene er jevnt fordelt rundt null-linjen. Mer enn 5% av punktene faller utenfor toleransegrensene. Dette tyder på at det er mer enn upresisjon som er opphav til spredningen. Tolkningen av differanseplottet vil ikke bli annerledes om referansemetoden justeres opp 0,1 INR-enheter på bakgrunn av resultatene av ekstern kvalitetskontroll.

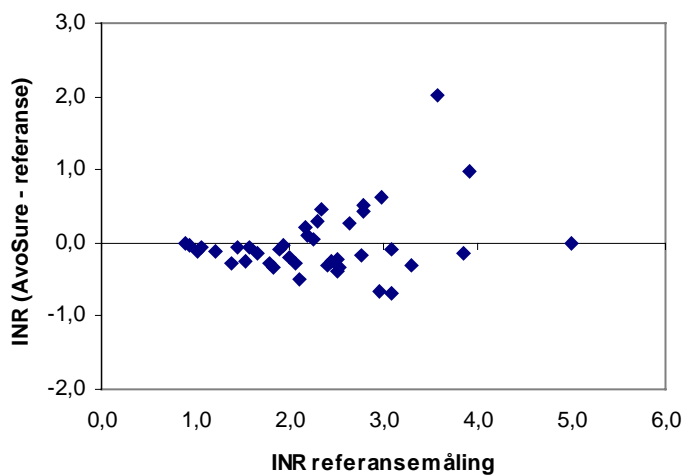
Enkeltprøver på AvoSure viser avvik over 0,5 INR-enheter fra referansen. Punkt med stort avvik vil bli vurdert nærmere i et eget avsnitt om metodeforskjeller.



Figur 3. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje.  
Kapillærprøver på AvoSure, DSH, citratplasma på StaCom. \* markerer slenger. n = 40.

Tabell 7. Lineære regresjon, kapillære prøver, DSH

Regresjonsligning:  $y = 1,08 - 0,27x$   
 Determinasjonskoeffisient,  $R^2$ : 0,92  
 Antall observasjoner: 40  
 Antall slengere: 1  
 Standardfeil  $SE_{y/x}$ : 0,29  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient,  $SE_a$ : 0,054  
 Usikkerhet ved beregnet intercept,  $SE_b$ : 0,132  
 95% konfidensintervall, vinkelkoeffisient: 0,97 - 1,19;  
 vinkelkoeffisient er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,54 - -0,00;  
 skjæringspunkt er signifikant  $\neq 0$ , p-verdi = 0,046

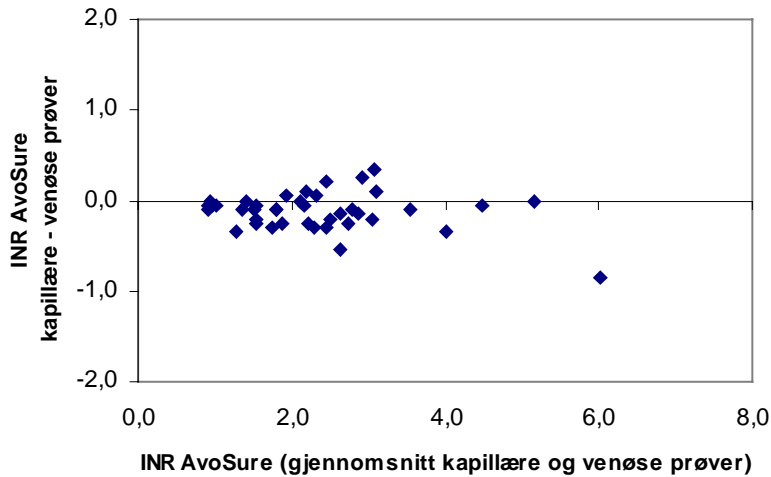


Figur 4. Differanseplott med referansemåling (dobbeltp prøver) på x-aksen, og forskjellen mellom målinger av kapillærprøver på AvoSure (enkeltmålinger) på DSH og referansemålingene på y-aksen. n = 40.



### Vurdering

Med kun 40 kapillære prøver er det større usikkerhet knyttet til den lineære regresjonen. Det ser likevel ikke ut til å være store forskjeller mellom kapillære og venøse prøver når de sammenlignes med referansemålingene. Kapillærprøvene tenderer å ligge litt lavere enn de venøse prøvene. Dette er også vist ved en direkte sammenligning av kapillære og venøse prøver i et differanseplott, figur 5.



Figur 5. Differanseplott som viser forskjellen mellom kapillære og venøse målinger på AvoSure på DSH. n = 40.

### Korrelasjon på legekantorene

Korrelasjon ble gjort med 40 pasientprøver på hvert legekantor. Legekantor A har analysert både kapillære og venøse prøver. Legekantor B har analysert kapillærprøver. Referansemålingene er utført i citratplasma. Korrelasjonen er fremstilt i spredningsdiagram og differanseplott.

Spredningsdiagrammene fra de to legekantorene har enkeltmålinger både på x- og y-aksen og må derfor tolkes med forsiktighet.

På legekantor B utgår en måling fordi den var utenfor måleområdet på AvoSure (ble markert med \* high).

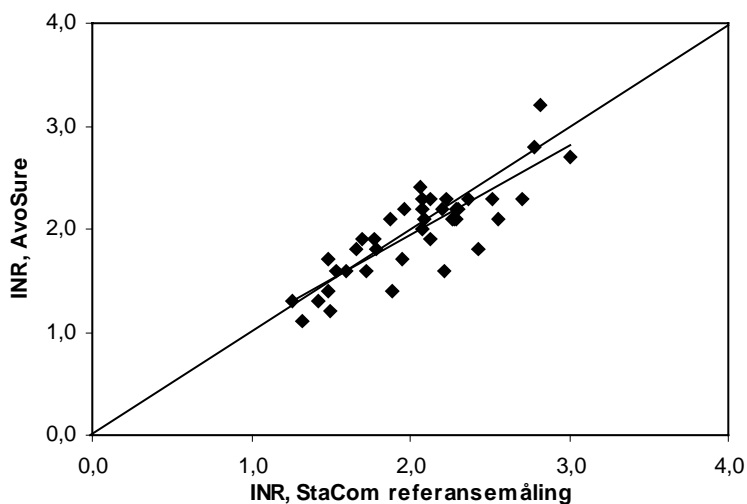
I enkel lineær regresjon ble punkt med residual utenfor  $0 \pm 3,22 \cdot SD_{\text{residual}}$  definert som slengere. Det ble ikke påvist slengere i datamaterialene fra de to legekantorene.

### Resultater

Resultatene av sammenligningen mellom AvoSure, kapillære prøver på legekantor A og referansemålingene er fremstilt i et spredningsdiagram, figur 6, og i et differanseplott, figur 7. Resultatene fra enkel lineær regresjon er samlet i tabell 8.

Resultatene av sammenligningen mellom AvoSure, venøse prøver på legekantor A og referansemålingene er fremstilt i et spredningsdiagram, figur 8, og et differanseplott, figur 9. Resultatene fra enkel lineær regresjon er samlet i tabell 9.

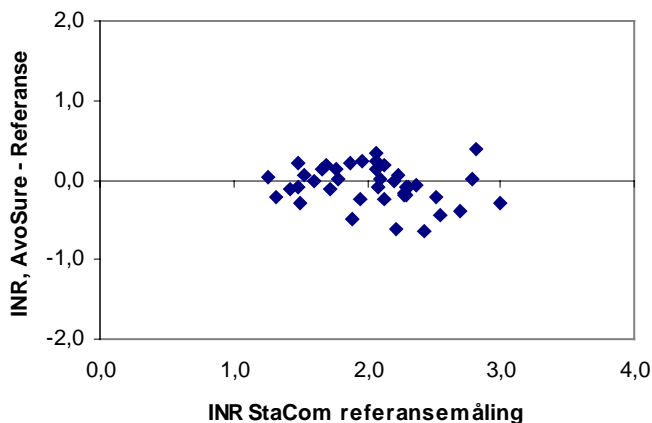
Resultatene av sammenligningen mellom AvoSure, kapillære prøver på legekantor B og referansemålingene er fremstilt i et spredningsdiagram, figur 10, og i et differanseplott, figur 11. Resultatene fra enkel lineær regresjon er samlet i tabell 10.



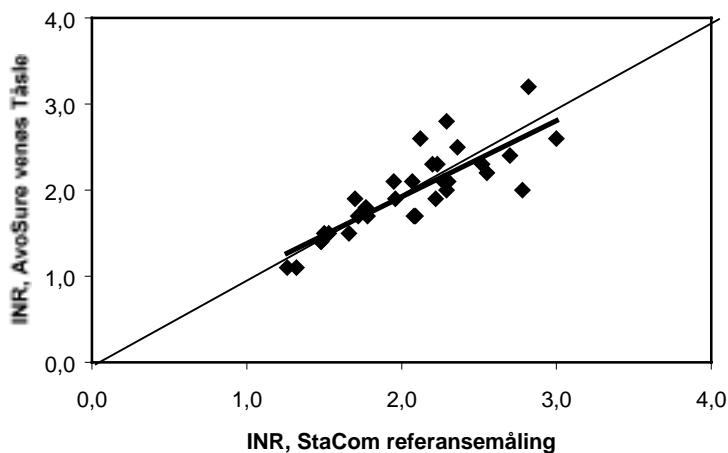
Figur 6. Spredningsdiagram med referansemålingen på x-aksen og kapillær prøver på y-aksen. n = 40. Legekontor A

Tabell 8. Lineær regresjon, kapillære prøver. Legekontor A

Regresjonsligning:  $0,87x + 0,20$   
 Determinasjonskoeffisient,  $R^2$ : 0,71  
 Standardfeil SE y/x: 0,24  
 Antall observasjoner: 40  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient: 0,091  
 Usikkerhet ved beregnet intercept: 0,190  
 95% konfidensintervall for stigningstallet: 0,69 – 1,05;  
 stigningstallet er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall for skjæringspunktet: -0,18 – 0,58;  
 skjæringspunktet er ikke signifikant  $\neq 0$



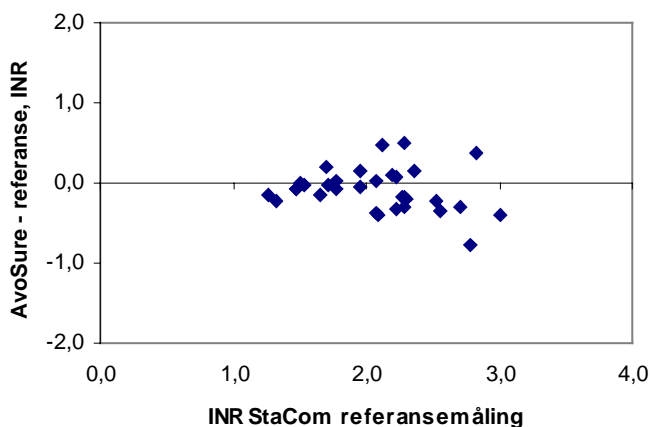
Figur 7. Differanseplott kapillære prøver. Legekontor A. n = 40.



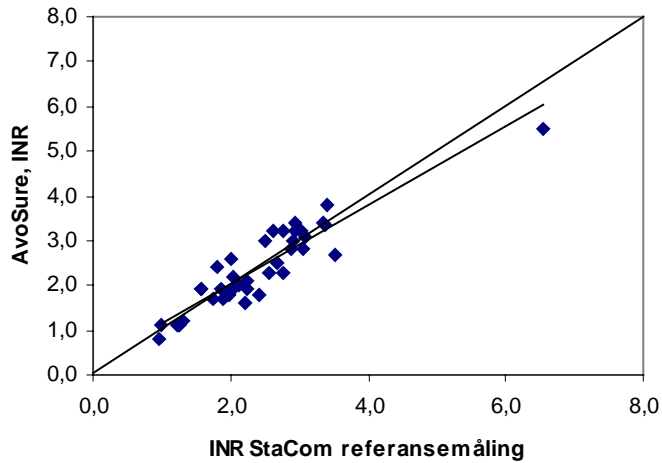
Figur 8. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje, venøse prøver. Legekantor A. n = 32.

Tabell 9. Lineære regresjon, venøse prøver på legekantor A

Regresjonsligning:  $0,88x + 0,15$   
 Determinasjonskoeffisient,  $R^2$ : 0,70  
 Standarsfeil SE y/x: 0,27  
 Antall observasjoner 32  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet stigningstall: 0,106  
 Usikkerhet ved beregnet intercept: 0,226  
 95% konfidensintervall for beregnet stigningstall: 0,67 – 1,10;  
 stigningstallet er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall for beregnet skjæringspunkt: -0,31 – 0,61;  
 skjæringspunktet er ikke signifikant  $\neq 0$



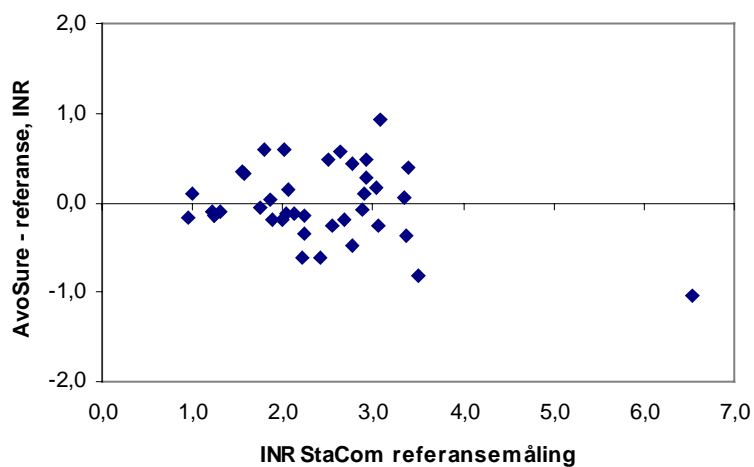
Figur 9. Differanseplott venøse prøver. Legekantor A. n = 32



Figur 10. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje, kapillære prøver, n = 39. Legekontor B.

Tabell 10. Lineær regresjon, kapillære prøver. Legekontor B

Regresjonsligning:  $y = 0,88x + 0,26$   
 Determinasjonskoeffisient;  $R^2: 0,85$   
 Standardfeil  $SE_{y/x}: 0,36$   
 Antall observasjoner: 39  
 Antall slengere: 0  
 Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient,  $SE_a: 0,060$   
 Usikkerhet ved beregnet intercept,  $SE_b: 0,155$   
 95% konfidensintervall, vinkelkoeffisient:  $0,76 - 1,00$   
 vinkelkoeffisient er ikke signifikant  $\neq 1$   
 95% konfidensintervall, skjæringspunkt:  $-0,05 - 0,57$   
 skjæringspunkt er ikke signifikant  $\neq 0$



Figur 11. Differanseplott, kapillære prøver, n =39. Legekontor B.

### *Vurdering*

Korrelasjon og enkel lineær regresjon er utført med et mindre antall prøver på legekantorene enn på DSH, og det er benyttet enkelmålinger i grafene og i de statistiske beregninger. Resultatene er derfor beheftet med større usikkerhet enn under kontrollerte betingelser. Dette vises tydelig ved å betrakte 95% konfidensintervall for stigningstall og skjæringspunkt i de ulike grafene fra legekantorene. Konfidensintervallene er meget vide.

I hovedsak ser resultatene fra de to legekantorene ut til å stemme bra overens med hverandre, og med resultatene fra referansen. Det er heller ikke nevneverdige forskjeller mellom kapillære og venøse prøver.

### *Vurdering av metodeforskjeller*

Referansemetoden er basert på Owrens metode med kombinert reagens. Metoden er følsom for nedsatt aktivitet av faktor II, VII og X. Sluttfortynning av citratprøven er 1:21.

Protrombintid-metoden på AvoSure er en modifisert utgave av Quicks metode. Den er følsom for faktorene II, V, VII, X og fibrinogen (faktor I). Den opprinnelige Quick-metoden benytter en prøvfortynning på 1:3, mens blodet appliseres ufortynnet på teststrimmelen på AvoSure.

På bakgrunn av metodeforskjellene kan det forventes forskjell på PT-verdi på enkeltprøver analysert på "referansemetoden" og på AvoSure.

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 nye instrumentene som uttrykk for *en* og samme metode, Quick-metoden, 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 Owren-metoden.

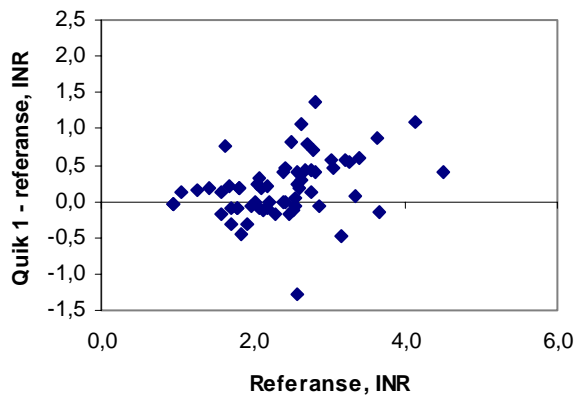
### *Avvik mellom Quick-baserte metoder og referansemålingen.*

Alle avvik  $> 0,5$  INR-enheter mellom referansemålingene og de fire "Quick-instrumentene" er vurdert. Kun *en prøve* 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 PT-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 medikamentbruk uten at dette ga en forklaring på avviket.

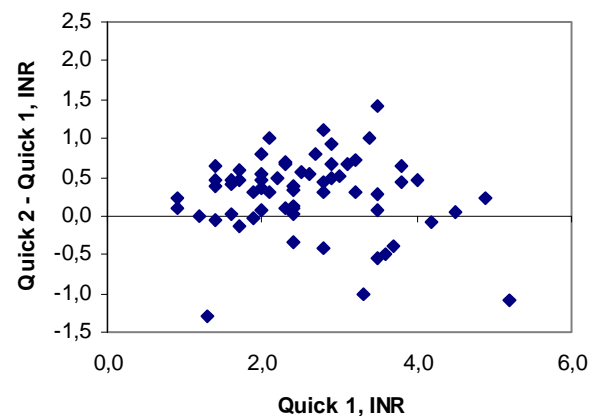
Hvis avvik  $> 0,4$  INR vurderes på samme måte, har kun 2 av 71 prøver felles avvik.

### *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 hovedsaklig skyldes forskjeller mellom de Quick-baserte metodene og en Owren-basert metode, vil en sammenligning av resultatene fra et "Quick-instrument" med et annet "Quick-instrument" utligne disse forskjellene, forutsatt noenlunde lik upresisjon på metodene som sammenlignes. I figur 12 vises differansen mellom et av de nye "Quick-instrumentene" (her kalt Quick 1) og referansemetoden, og i figur 13 vises differansen mellom et annet Quick-instrument (her kalt Quick 2) og Quick 1.



Figur 12. Differanseplott, Quick mot ”referansemetode”.



Figur 13. 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 AvoSure og referansemålingene (se figur 2) skyldes derfor ikke forskjeller på metodene Quick og Owren 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-metode og to metoder 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 blod, venøst fullblod, plasma)
- matrix-effekter, ulik prøvefortynning, EVF
- pasient-til-pasient forskjeller (medikamenter, koagulasjonshemmere, andre koagulasjonsfaktorer)
- metode- og reagensforskjeller (både ”Quick/Owren”, ”Quick/Quick” og ”Owren/Owren”)
- kalibrering/normaltid (MNPT) kan gi systematiske avvik som forskyver nivået for alle prøvene

## Evaluering av brukervennlighet

Det var ingen feil eller problemer med to av instrumentene i utprøvningsperioden. Legekantor B måtte skifte instrument i løpet av utprøvingen pga. tekniske problemer. Førsteinntrykk 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 laboratorium*

Positive kommentarer:

- Instrumentet er lite
- Resultatet foreligger hurtig
- Enkelt vedlikehold
- Lite søl hvis blodprøven appliseres vha. pipette

Negative kommentarer:

- Ikke mulig med visuell sjekk av strimmel når målingen er over
- Resultatet forsvinner fra displayet for fort  
(kommentar fra Orion: tiden er ½ minutt, men svaret kan hentes fra instrumentets minne)
- Endring av mode er tungvint

### *Utprøving på to legekantor*

Førsteinntrykk:

- Instrumentet er lite/tar lite plass
- Enkelt å bruke
- Tungvint å veksle mellom kapillære og venøse prøver  
(kommentar: i praksis velges en standard setting, med mulighet for å skifte mode ved spesielle behov)

Positive kommentarer:

- God brukermanual som er lett å finne frem i
- Instrumentet er enkelt og hygienisk å arbeide med
- Enkelt vedlikehold
- Kan ta kapillærprøver
- Pasienten kan doseres med en gang

Negative kommentarer:

- Opplæringen gikk litt fort
- Prøvetakingen kan være vanskelig (problem med for lite blod)
- Applisering av blod direkte fra finger til instrument kan være vanskelig
- Det blir lett tilsøling på undersiden av lokket
- ”Følelse” av at duplikatmålingene varierer en del, selv når prøvetaking går bra
- Problemer med at resultatet forsvinner fra skjerm, og/eller at resultatet ”låses” på skjerm

”Gode råd”:

- Ville satset på ett prøvemateriale, fordi det tar for lang tid å gå fra vene/citratblod til kapillærblod.
- Brukerhåndboken ønskes på eget språk (dansk)