

Andreas Hillarp, docent, kemist, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (*andreas.hillarp@klkemi.mas.lu.se*)

Nils Egberg, docent, överläkare, avdelningen för klinisk kemi, Karolinska sjukhuset, Stockholm (*nils.egberg@ks.se*)

Inger Fagerberg, biomedicinsk analytiker, Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping (*inger.fagerberg@lio.se*)

Tomas L Lindahl, docent, överläkare, Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping (*tomas.lindahl@lio.se*)

Gunnar Nordin, leg läkare, verkställande direktör, Equalis AB, Uppsala (*gunnar.nordin@equalis.se*)

Lennart Stigendal, överläkare, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (*lennart.stigendal@medfak.gu.se*)

Mer samstämmiga laboratorieresultat efter övergången till INR

Skillnaderna mellan sjukhus- och primärvårdslaboratorier utjämnade

■ Trots hopp om nya och förbättrade antikoagulationsläkemedel håller antivitamin K-läkemedel (AVK-läkemedel, oftast warfarin) ställningarna som främsta behandling för såväl primär som sekundär prevention mot tromboembolism. Det uppskattas att närmare 1 procent av den svenska befolkningen behandlas med AVK-läkemedel. För att styra behandlingen mäter man koagulationstiden med testet P-protrombin-komplex, P-PK(INR) (INR = internationell normaliserad kvot).

Även om kontroll av behandlingsintensiteten med AVK-läkemedel är testets största användningsområde används det också inom leverdiagnostiken och som ett screeningtest för att upptäcka koagulationsrubbningar. Uppskattningsvis utförs mer än 2 miljoner test årligen enbart på våra sjukhuslaboratorier, primärvården undantagen.

Central roll inom kvalitetssäkring av laboratoriemedicin

Sedan 1994 har Equalis (External quality assurance in laboratory medicine in Sweden, ett samägt aktiebolag av Landstingsförbundet, Svenska Läkaresällskapet och Institutet för laboratorievetenskap) kontrollerat kvaliteten på flera koagulationsanalyser, däribland P-PK(INR). Equalis koagulationsprogram abonneras av ett nittiotial sjukhuslaboratorier och ca 250 primärvårdslaboratorier, vilket i princip är samtliga laboratorier som utför analysen. Med regelbundna mätningar av externkontrollprov, dvs prov vars resultat laboratorierna inte känner till i förväg, från Equalis kan det enskilda laboratoriet jämföra sig med övriga laboratorier i landet.

Equalis tar även fram sammanställningar som visar hur kvaliteten, framför allt spridningen av resultat, ändras över tiden.

På grund av sin centrala roll inom kvalitetssäkringen av

SAMMANFATTAT

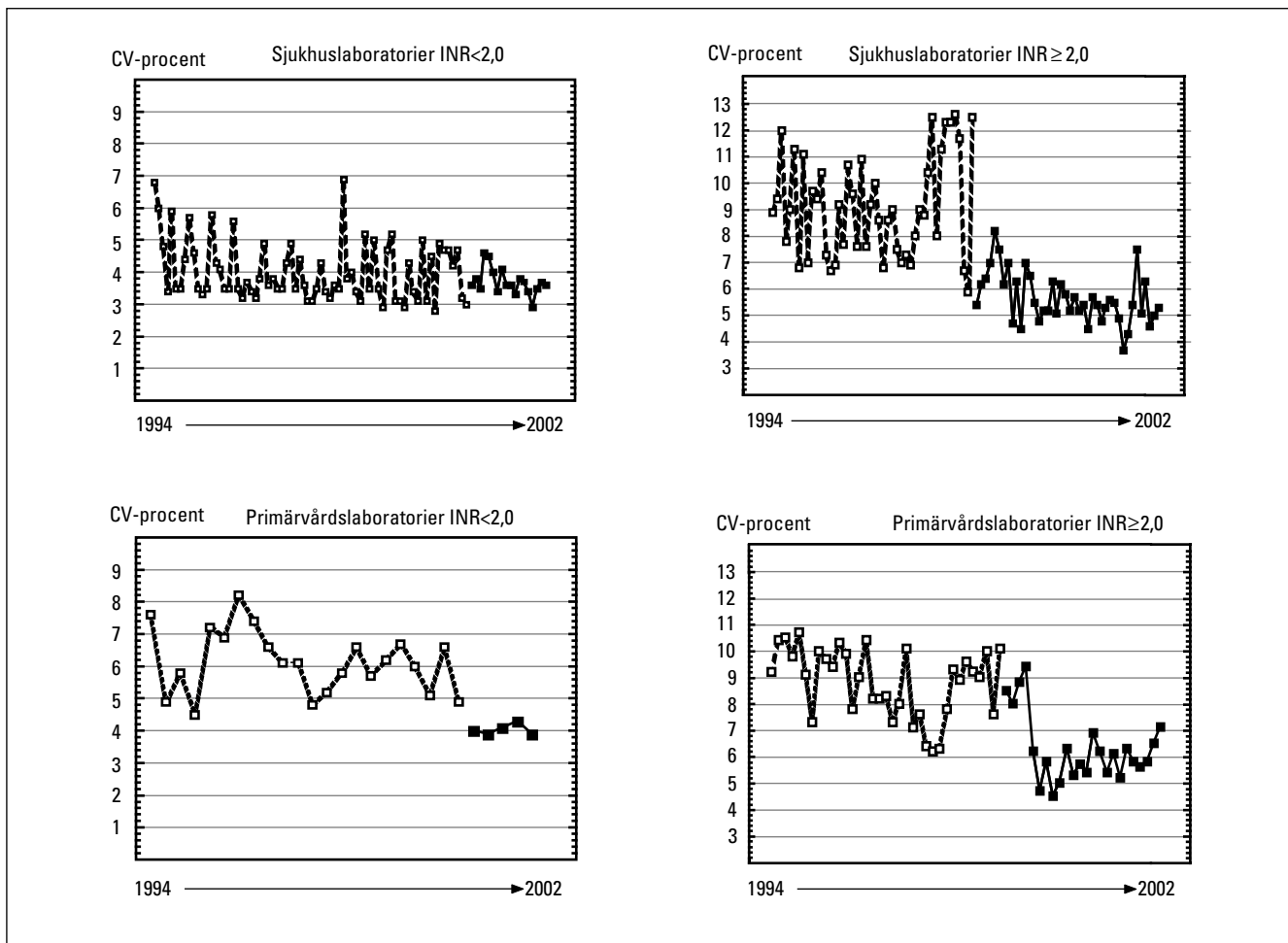
Under 1999 skedde en samordnad övergång i hela landet till att uttrycka resultat av protrombinkomplexmätning som internationell normaliserad kvot (INR). Det praktiska arbetet med övergången utfördes av en arbetsgrupp inom kvalitetssäkringsorganet Equalis, som nu ger en uppföljningsrapport drygt två år efter övergången.

Överensstämmelsen mellan laboratorier i Sverige har förbättrats betydligt efter övergången till INR. Även samstämmigheten inom laboratorierna har förbättrats.

Skillnader i analyskvalitet mellan större sjukhuslaboratorier och primärvårdslaboratorier är idag små.

För den enskilde patienten betyder den ökade samstämmigheten att monitoreringen med INR störs mindre av analytiska slumpfel samt att det blivit säkrare att få sitt INR-värde kontrollerat vid olika laboratorier.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



Figur 1. Grafisk illustration av spridningen i resultat mellan laboratorier i Sverige. Variationen mellan laboratorier (CV-procent) på samtliga externkontrollprov, i kronologisk ordning, för P-PK(INR) som utvärderats av Equalis under tiden 1994–2002. De resultat som angavs i procent före övergången till INR har transformerats till INR och markeras med ofyllda rektanglar sammanbundna med en streckad linje. Från slutet av 1999 hade samtliga laboratorier gått över till nya kalibreringsrutiner och gav resultat med INR; dessa markeras med fyllda rektanglar sammanbundna med heldragen linje.

svensk laboratoriemedicin tog Equalis på sig uppgiften att införa ett nytt koncept för övergången till INR i Sverige [1]. En sådan samordnad övergång skedde under 1999 men föregicks av ett par års förstudier. Förutom att införandet av INR skulle innebära en anpassning till internationell praxis (WHO rekommenderade redan 1983 att testresultat för kontroll av AVK-behandling skulle uttryckas i INR [2]) ansåg man att det svenska konceptet borde kunna medföra andra fördelar. Bland annat skulle kalibreringsrutinerna förenklas och samstämmigheten mellan olika laboratorier förbättras genom införande av en gemensam nationell kalibrator utan att ge avkall på den kliniska informationen av testet.

Övergången innebar dock framför allt ett stort informationsproblem: Att öka medvetandet om att mätskalan »vändes upp och ner«, där tidigare låga procentvärden motsvaras av höga INR.

Jämförelse före–efter

Equalis har kontrollerat samstämmigheten av resultaten från externkontrollprov för analysen P-PK sedan 1994. Fram till början av 2002 har mer än 15 000 resultat från sjukhuslaboratorier och mer än 18 000 resultat från primärvårdslaboratorier returnerats till Equalis för bearbetning. Vi har kontrollerat

samtliga resultat och jämfört spridningar i INR-värden mellan laboratorier för tiden före och efter övergången till INR. För att jämförelsen skall bli korrekt har de äldre resultaten, som tidigare angavs i procent, transformerats till INR eftersom variationen är beroende av om resultatet ges i procent eller INR.

I vår genomgång har vi också delat in mätresultat i två grupper. Den ena gruppen inkluderar resultat INR < 2, dvs de flesta är resultat i normalområdet, den andra gruppen representerar alla resultat med INR ≥ 2, där de flesta resultat ligger i eller omkring det terapeutiska intervallet.

I Figur 1 visas spridningen, uttryckt som variationskoefficient i procent (relativ standarddeviation; CV-procent) för samtliga resultat före och efter övergången till INR. Utvärderingen visar på flera positiva trender. Överensstämmelsen mellan laboratorier i Sverige har förbättrats betydligt efter övergången till INR. Speciellt märkbart är detta i det terapeutiska intervallet. För sjukhuslaboratorier sjönk medelvärdet av CV-procent för externkontrollprov med INR ≥ 2,0 från 9,1 procent (95 procents konfidensintervall; 8,9–9,3) före övergången till 5,6 procent (95 procents konfidensintervall; 5,3–5,9) efter övergången ($P < 0,0001$). För primärvårdslaboratorier kan en liknande förbättring observeras, med ett me-

II Fakta

Repetition av INR-begreppet

Enligt definitionen representerar INR förhållandet mellan ett patientprov koagulationstid och koagulationstiden för ett plasma-prov från en normalperson, mätt med ett referensreagens som WHO tagit fram. Eftersom det inte är möjligt för alla att använda det primära referensreagenset har sekundära reagens tagits fram som är kalibrerade mot det primära WHO-reagenset. För att förhållandet skall bli lika, oavsett vilket reagens som används på laboratoriet, har reagenserna försetts med en korrektionsfaktor med vilken man justerar det lokala laboratorieresultatet. Korrektionsfaktorn, som kallas ISI (International Sensitivity Index), används alltså för att normalisera förhållandet mellan patientprovets koagulationstid och normalkoagulationstiden till det förväntade värdet med referensreagenset. Det är viktigt att komma ihåg att ISI-värdet är beroende inte bara av reagens utan också av analysinstrumentet. Följaktligen måste ISI-värdet beräknas för varje enskild kombination reagens/instrument på det lokala laboratoriet. En korrekt beräkning av INR ser ut enligt följande:

$$\text{INR} = (\text{KTprov}/\text{KTnormal})^{\text{ISI}}$$

INR = Internationell normaliserad kvot (ratio).

KTprov = koagulationstiden för provet i sekunder.

KTnormal = koagulationstiden för en normal plasma i sekunder.

ISI = reagens- och instrumentspecifik korrektionsfaktor (International Sensitivity Index)

När man mäter P-PK(INR) är det viktigt att väldefinierade värden för ISI och normal koagulationstid används vid beräkningen av INR. Det är dessutom nödvändigt att varje laboratorium tar fram de värden som gäller lokalt.

INR enligt svenskt koncept

I Sverige (och övriga Norden) används ett modifierat PK-reagens som har klara fördelar jämfört med de reagens som används i övriga världen. Ett krav som ställdes inför övergången var att vi skulle kunna behålla vårt traditionella PK-reagens. Förstudier visade att korrelationen mellan resultat från svenska PK-reagens och från reagens som används i andra länder var minst lika god som mellan internationella reagens av olika fabrikat. Det framgick också att INR kunde införas i Sverige utan behov av något reagens- eller metodbyte. Ett samband mellan PK uttryckt med procent och med INR fastställdes genom multicenteranalys av ett stort antal prov på AVK-behandlade patienter och friska obehandlade individer.

Med hjälp av ovanstående förstudier kunde Equalis ta fram nationella kalibratorer baserade på frystorkad citratplasma med åsatta INR-värden. Samtliga abonnenter i Sverige använder idag kalibratorerna för kalibrering av sin PK-metod. Proceduren är enkel och utförs genom att kalibratorernas uppmätta koagulationstider och INR-värden logaritmeras och plottas upp i ett diagram enligt $\log \text{INR} = \text{ISI} \times \log(\text{KTprov}/\text{KTnormal})$ (se uttrycket för INR ovan). Från den räta linje som binder ihop punkterna fås ISI-värdet (= riktningskoefficienten) och normal koagulationstid (= antilogaritmen för x-interceptet) för den lokala metoden. Med dessa konstanter kan INR beräknas för varje enskilt prov genom att bestämma dess koagulationstid. De flesta koagulationsinstrument på marknaden är förberedda för INR. Saknas möjligheter till automatisk beräkning av INR finns andra hjälpmedel, t ex kalkylprogram för persondator som tillhandahålls kostnadsfritt av Equalis.

delvärde av CV-procent på 8,8 procent (95 procentens konfidensintervall; 8,3–9,3 procent) före övergången till 6,3 procent (95 procentens konfidensintervall; 5,8–6,8 procent) efter övergången ($P < 0,0001$). Även i det »normala« mätområdet ses signifikanta förbättringar.

Resultat i siffror redovisas i Tabell I. En annan positiv utveckling som skett i och med övergången är att de skillnader i överensstämmelse som fanns mellan sjukhus och primärvård idag nästan har försvunnit. En generell slutsats är att det idag inte spelar någon större roll om en analys av P-PK(INR) utförs på de större sjukhuslaboratorierna eller inom primärvården.

Resultatrapporterna till Equalis visar också att samstämmigheten inom laboratorierna har ökat efter samkalibreringen 1999. Detta är möjligt att studera eftersom ett och samma kontrollmaterial oftast skickas ut vid flera olika mättillfällen. Ett sådant exempel ges i Tabell II, där det framgår att precisionen inom laboratoriet har förbättrats över tiden.

Enhetliga och förenklade rutiner för PK-kalibrering

Att Equalis har tagit fram nationella kalibratorer bestående av plasmapooler med åsatta INR-värden har troligen haft stor betydelse för den ökade samstämmigheten mellan laboratorier i Sverige.

De förenklade kalibreringsrutinerna har också gjort det möjligt för laboratorier som tidigare hade tekniska svårigheter att nu kalibrera sin metod på samma enhetliga vis som alla andra laboratorier, stora som små. Detta är säkerligen en bidragande orsak till att laboratorier i primärvården idag levererar resultat med samma precision som de större sjukhuslaboratorierna.

En annan fördel, som kanske inte är lika tydlig men som är av stor betydelse på längre sikt, är att kalibrering med plasmaprover från friska försökspersoner minskar risken för drift av systemet och undanröjer risken för kalibratorbrist. Den ursprungliga kalibreringsprocedur som föreslagits av WHO kräver tillgång till referenspreparationer av reagens. Dessa referenspreparationer har på ett hierarkiskt sätt åsatts ISI-värden (se Faktarutan), ett förfarande som gör att en osäkerhet i ISI-värdet i en preparation fortplantar sig till nästa. Vidare finns det en uppenbar risk för att referenspreparationerna kan ta slut eller förstöras, t ex genom olyckshändelse.

De nya nationella kalibratorerna som tillhandahålls av Equalis är baserade på kommersiellt tillgängliga plasmapooler som har åsatts INR-värden enligt en procedur som en gång för alla har fastslagit förhållandet mellan PK uttryckt med procent och INR. Preparation av nya plasmapooler som kan fungera som nationella kalibratorer, utan att införa en drift i systemet, har därmed blivit möjligt.

Riktighet och samstämmighet med internationella program

Den förbättrade samstämmigheten i Sverige, med en uppmätt spridning mellan laboratorier på 4–6 procent, står sig mycket väl i en internationell jämförelse. Senare års redovisningar från större externkontrollprogram i t ex Storbritannien, Kanada och Italien visar på CV-procent omkring 9–12 procent [3–5]. I dessa länder beräknar man INR på konventionellt vis, vilket i bästa fall innebär att man gör en lokal justering av sitt ISI-värde enligt internationella rekommendationer. Trots att flera fältstudier visar att lokal kalibrering med plasmor med noggrant åsatta INR-värden förbättrar samstämmigheten mellan laboratorier har detta inte fått något större genomslag internationellt.

Den svenska utvärderingen, med två års erfarenhet av en

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell I. Medelvärde av variationer och konfidensintervall för analysen P-PK(INR) i Sverige.

	Före övergång till INR ¹ 1994–1999 Medel-CV% \pm CI ₉₅ ²	Efter övergång till INR 1999–2002 Medel-CV% \pm CI ₉₅
Sjukhus-laboratorier INR<2,0	4,0 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2
Sjukhus-laboratorier INR \geq 2,0	9,1 \pm 0,6	5,6 \pm 0,3
Primärvårds-laboratorier INR<2,0	6,1 \pm 0,2	4,0 \pm 0,4
Primärvårds-laboratorier INR \geq 2,0	8,8 \pm 0,5	6,3 \pm 0,5

¹ Vid beräkning av CV% har resultat som besvarades med procent (före övergången till INR) transformerats till motsvarande INR-värden.

² CI₉₅, 95 procentens konfidensintervall för medelvärdet.

Tabell II. Dubbelprovsprecision för bestämning av P-PK(INR) i nivån INR=2,8.

	Sjukhuslaboratorier, precision	Primärvårdslaboratorier, precision
Material 13 ¹ (1996–1997)	5,3 procent (n=86)	8,2 procent (n=145)
Material 35 ² (2001)	4,4 procent (n=81)	4,8 procent (n=226)

¹ Material 13 skickades ut före samkalibreringen (september 1996 respektive maj 1997 till sjukhuslaboratorierna, november 1996 respektive juni 1997 till primärvårdslaboratorierna).

² Material 35 skickades ut efter samkalibreringen (maj 2001 respektive december 2001 till sjukhuslaboratorierna, maj 2001 respektive oktober 2001 till primärvårdslaboratorierna).

förenklad kalibreringsrutin med INR-kalibrerare, utgör ett gott exempel på att den förbättrade samstämmigheten är möjlig att upprätthålla i ett längre perspektiv.

En viktig fråga är givetvis om INR i Sverige, med våra specifika PK-reagens, motsvaras av det INR som erhålls i övriga världen. Riktigheten i ett internationellt perspektiv är bl a av intresse för att kunna implementera internationella riktlinjer (INR-intervall) och för att kunna delta i internationella studier. Med vår äldre svarsrapportering, som gavs med procent, var det inte helt lätt att omvandla resultatet till INR, då sambandet mellan PK-procent och INR var oklart.

Ett starkt stöd för att den svenska kalibreringsmetoden med INR både är reproducerbar och leder till god internationell samstämmighet har erhållits i en multicenterstudie i Sverige och Norge genom att analysera ett antal internationella kalibrerare med åsatta INR-värden under en följd av år. De INR-värden som erhållits har inte visat på någon drift i kalibreringen och har stämt mycket väl överens med de värden som åsatts av internationellt erkända laboratorier [Lindahl T och medarbetare, opubl data, 2002].

Detta visar att de INR-värden som vi idag levererar från våra laboratorier väl motsvaras av de internationella.

Betydelse för patienten

Den ökade samstämmigheten över tiden och över landet för P-PK(INR) har stor betydelse för patienterna, även om effekterna inte låter sig mätas med enkelhet. Under inställningsfasen betyder ökad samstämmighet av resultat *över tiden* från ett och samma laboratorium att inställningen till terapeutisk nivå störs mindre av analytiska slumpfel. Den ökade samstämmigheten mellan olika laboratorier *över landet* gör det säkrare för en patient under AK-behandling att röra sig och få sitt INR-värde kontrollerat vid vilket laboratorium som helst. Den »kritiska skillnaden« (= $2,8 \times$ CV-procent), dvs den skillnad

mellan två INR-värden som är statistiskt signifikant, har minskat från 25 procent till 16 procent efter samkalibreringen 1999.

Den uppnådda samstämmigheten mellan landets laboratorier med analytisk CV-procent på ungefär 4–6 procent får anses tillfredsställande. Kravet på analytisk precision skall ses i relation till inomindividvariationen i P-PK(INR) hos en patient med välinställd AVK-behandling, som anses motsvara CV på ungefär 10 procent [6].

Ökat samarbete kring antikoagulationsverksamheten

Inför övergången till INR aktiverades redan etablerade regionala eller lokala AVK-grupper, bestående av sjukvårdspersonal med ansvar för koagulationsfrågor, för att anpassa och övervaka övergången till INR. Arbetssätten varierade från rena informationsträffar, där den av Equalis centralt framtagna informationen spreds till berörda kolleger, till tvärkliniska arbetsgrupper som utarbetade lokala anpassningar som i detalj reglerade hur och när INR skulle införas.

I Stockholms län, där en stor del av PK-mätningarna görs inom primärvården, medverkade AVK-gruppen på ett betydelsefullt sätt till att införa INR. I delar av landet där sådana traditioner saknades togs initiativ till nybildning av arbetsgrupper. I Sydöstra sjukvårdsregionen påbörjades ett samarbete mellan AVK-mottagningarna som också kommit att omfatta riktlinjer för behandling och kvalitetsutvärdering.

Dessutom har flera av mottagningarna påbörjat gemensamma forskningsprojekt.

I Västsverige utarbetade en arbetsgrupp med representanter för de tre sjukhusen inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset ett gemensamt vårdprogram för venös tromboembolism och AVK-behandling. Det bildade underlag för lokala program vid sjukhusen i Västra Götalandsregionen som påtagligt underlättat övergången från procent till INR. I region Skåne tillsatte verksamhetscheferna för klinisk kemi en INR-grupp med representanter från primärvården, medicinklinikerna och de kliniskt kemiska laboratorierna i syfte att harmonisera en regional övergång till INR. Denna grupp har nu permanentats och geografiskt utökats till att täcka hela Södra sjukvårdsregionen. I likhet med Sydöstra regionen har man även här fortsatt med att hantera frågor kring regional samsyn och kvalitetssäkring av koagulationssjukvården.

Liknande exempel finns från andra delar av landet, och det finns anledning att anta att all informationsspridning kring INR har medfört en allmänt ökad medvetenhet om antikoagulationsbehandling och dess riskhantering. Dessutom har etableringen av dessa lokala och regionala grupper förbättrat förutsättningarna för ett nationellt samarbete. Det har blivit lättare att diskutera olika riktlinjer för behandlingsnivåer vid olika indikationer avseende koagulationsrelaterade sjukvårdsfrågor.

Konklusioner

Utvärderingen av Equalis externkontrollprogram för analysen P-PK(INR) visar på betydande förbättringar i samstämmighet mellan laboratorier efter övergången till INR i Sverige. Speciellt har överensstämmelsen förbättrats inom det terapeutiska mätområdet. En annan viktig observation är att analyserandet av P-PK(INR) inom primärvården visar likvärdiga resultat med de större sjukhuslaboratoriernas. Troligen är det en kombination av ökad medvetenhet kring analysen och förenklade kalibreringsrutiner som bidragit till den positiva utvecklingen.

Arbetsgruppen som i Equalis regi hade till uppgift att ta fram underlag och riktlinjer för övergången till INR år 1999

önskar tacka all sjukvårdspersonal som involverades i arbetet. Spridningen av information kring övergången, liksom genomförandet av det praktiska arbetet med byte till INR, utfördes till stor belåtenhet runtom i landet.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Egberg N, Hillarp A, Johnsson H, Lindahl T, Stigendal L. Samordnad svensk övergång rekommenderas under 1999. Protrombinkomplexmätning bör anges som en kvot, inte i procent. *Läkartidningen* 1999;96:2489-91.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twenty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 1983. WHO Technical Report Series, No. 610.
3. Kitchen S, Jennings I, Woods TAL, Preston FE. Local calibration of international normalised ratio improves between laboratory agreement: Results from the UK national external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 1999;81:60-5.
4. Brien WF, Baskerville JC, Taberner DA, Crawford L. Calculation vs calibration curve for INR determination. Results from an interlaboratory proficiency scheme. *Am J Pathol* 1999;111:193-201.
5. Chantarangkul V, Tripodi A, Cesana BM, Mannucci PM. Calibration of local systems with lyophilised calibrant plasmas improves interlaboratory variability of the INR in the Italian external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 1999;82:1621-6.
6. Lassen JF, Brandslund I, Antonsen S. Determination of critical difference and probability of significant change in consecutive measurements of international normalized ratio (INR) from patients on oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 1995;41:444-7.

SUMMARY

Less variation in laboratory results after the introduction of INR

Andreas Hillarp, Nils Egberg, Inger Fagerberg, Tomas L Lindahl, Gunnar Nordin, Lennart Stigendal

Läkartidningen 2002;99:5068-74

In 1999 a new and simplified procedure for calibration of the Owren prothrombin time (Owren PT) assay was introduced in Sweden by the national external quality assessment scheme (Equalis). The new protocol allowed local calibration by means of lyophilised national plasma calibrators and expression of results as an international normalised ratio (INR). A two-year follow-up involving analysis of data from all laboratories that have returned results to Equalis is reported. There was a significant reduction in both between-laboratory and within-laboratory variation after the introduction of the new calibration procedure. For the larger hospital laboratories analysing external controls with INR>2, the mean coefficient of variation (CV) was reduced from 9.1% to 5.6% ($P<0.0001$). The corresponding results from smaller laboratories in the primary health care units showed a similar decrease in CV from 8.8% to 6.3% ($P<0.0001$). This study shows that the Owren PT assay is well suited for INR calibration employing calibrant plasmas.

Correspondence: *Andreas Hillarp, Dept of Clinical Chemistry, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden (andreas.hillarp@klkemi.mas.lu.se)*

Kompetens- utveckling i brevlådeformat

Varje vecka ger vi dig inblick i nya forskningsrön från hela det medicinska fältet. Expertgranskade vetenskapliga artiklar och aktuell debatt sätter tanken i rörelse. Vill du flytta dig mer bokstavligen, är vårt annonsforum Sveriges största rekryteringsplats för läkare. Du hittar oss även på www.lakartidningen.se.

Vill du prenumerera på *Läkartidningen*, Nordens största medicinska vetenskapliga tidskrift?
Ring 08-790 33 00.

Läkartidningen

www.lakartidningen.se