

Externí hodnocení kvality vyšetření INR na POCT přístroji

Kessler P.

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p. o.

SOUHRN

Léčba warfarinem je monitorována prostřednictvím protrombinového testu (PT), jehož výsledek je vyjadřován jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Vyšetření je standardně prováděno v hematologické laboratoři s použitím citrátové plasmy, v posledních letech narůstá počet vyšetření na přístrojích pro Point-Of-Care Testing (POCT) mimo prostory klinické laboratoře.

Vyšetření na POCT přístrojích jsou obvykle prováděna pracovníky, kteří nejsou edukováni v laboratorní medicíně a seznámení s pravidly správné laboratorní praxe. Externí hodnocení kvality (EHK) POCT vyšetření je tedy velmi důležitým nástrojem ke zlepšení kvality antikoagulační léčby.

V případě, že je analýza i interpretace výsledku prováděna stejnou osobou (v případě POCT), je možno spolu s analytickou fází zahrnout do externího hodnocení kvality i interpretaci výsledků. Každý účastník kontrolního cyklu organizovaného SEKK (česká organizace pro externí hodnocení kvality) dostává 2 vzorky kontrolní plasmy se dvěma stručnými anamnézami a se 3 otázkami týkajícími se dávkování warfarinu a doporučeného intervalu do další kontroly INR. Hodnoceny jsou výsledky měření a odpovědi na interpretační otázky. Naše dosavadní výsledky svědčí pro užitečnost tohoto postupu.

Klíčová slova: POCT, protrombinový test, INR, warfarin, externí hodnocení kvality.

SUMMARY

Kessler P.: External quality assessment of prothrombin time testing on POCT monitor

The prothrombin test is used to monitor the therapy with warfarin; the results of this test are commonly expressed as the international normalized ratio (INR). The original test is performed in laboratory conditions using citrated plasma; the use of POCT monitors outside the lab is increasingly common in recent years.

The testing on POCT monitor is usually performed by healthcare professionals, who are not educated in laboratory medicine and familiar with the rules of Good Laboratory Practice. The external quality assessment (EQA) of the POCT measurement is thus a very important instrument to improve the quality of the anticoagulation therapy.

When the analysis and the interpretation of the result (in POCT setting) are performed by the same person, the addition of the postanalytical phase to the analytic phase as a subject of EQA is practicable. Each participant of EQA cycles provided by SEKK (Czech organization for EQA) receives two samples of control plasma with two brief case histories with 3 questions concerning warfarin dosing and recommended interval to the next INR test. The results of INR measurement and the answers to the 3 questions are evaluated. Our results suggest that this approach is useful.

Key words: Point of care testing, prothrombin test, INR, warfarin, external quality assessment.

Úvod

V důsledku rozšiřování indikací antikoagulační léčby a stárnutí populace, které s sebou přináší zejména zvýšený počet pacientů s fibrilací síní [1] a s tromboembolickou nemocí [2], přibývá pacientů užívajících warfarin. Existuje velká interindividuální variabilita účinku warfarinu, daná především polymorfismy genů pro cytochrom P450 2C9 a VKORC [3], účinek warfarinu u jednotlivých osob pak kolísá v důsledku interakcí s léky a potravinami nebo působením nefarmakologických mechanismů, ovlivňujících např. rychlost spotřeby koagulačních faktorů. Proto musí být léčba laboratorně monitorována a dávkování warfarinu určováno na základě výsledků PT, vyjádřeného jako INR. Na rozdíl od zjišťování koncentrace jedné látky nebo aktivity jednoho enzymu při běžných vyšetřeních v laboratoři klinické biochemie je globálními koagulačními testy (včetně PT) zjišťována souhrnná aktivita systému několika vzájemně provázaných a na sebe navazujících enzymatických reakcí. Vyšetření PT používané ke kontrole antikoagulační léčby warfarinem postihuje snížení aktivity 3 ze 4 koagulačních faktorů, ovlivněných touto léčbou. Test je

prováděn vyšetřením citrátové plasmy chudé na destičky. Tímto způsobem je dosahováno u většiny pacientů dobrých léčebných výsledků, nelze však opomenout určitá negativa:

1. U pacientů se špatným stavem periferních žil je často obtížné odebrat krev tak, aby byl zachován poměr objemu krve ku objemu roztoku citrátu. Nedodržení tohoto poměru vede k nesprávnému výsledku a laboratoř by takový vzorek vůbec neměla zpracovávat. Protrahovaný nebo forsírovaný odběr rovněž vede v důsledku aktivace systému hemostázy ke zkreslení výsledku.
2. Pacient buď musí čekat na výsledek, nebo musí později telefonicky kontaktovat lékaře, což v řadě případů vede ke kontaktu až 2. den a může mít za následek opožděnou reakci na výsledek. Toto zpoždění může v případě těžkého předávkování vést k fatálním následkům.
3. Pacient je vázán na místo odběru krve, což působí řadu obtíží zejména při zaměstnání vyžadujícím mobilitu.
Většinu těchto negativ je možno odstranit vyšetřením na POCT přístroji v ordinaci lékaře nebo samotným

pacientem s následnou telefonickou či e-mailovou konzultací výsledku s ošetřujícím lékařem (selfmonitoring). V některých zemích je běžně prováděnou praxí i určování dávky samotným pacientem (selfmanagement), tento postup je možný, jen pokud je zaručen výběr vhodných pacientů a funguje systém jejich školení.

Nevýhody POCT

POCT s sebou přináší i různá úskalí, kterým je nutno čelit:

1. Jde o laboratorní vyšetření, avšak prováděné osobou, která není odborníkem v laboratorní medicíně, v případě selfmonitoringu vyšetření provádí laik. Z toho vyplývá neznalost mechanismů, které mohou ovlivnit výsledek vyšetření již v preanalytické fázi. Každé laboratorní vyšetření – ať již prováděné v klinické laboratoři, nebo metodou POCT, může být v průběhu času ovlivněno novými skutečnostmi (např. interference vyšetření s nově užívaným lékem). Laboratorní pracovník hlouběji seznámený s principem vyšetření může existenci takového problému odhalit spíše než osoba bez hlubšího laboratorního vzdělání. Speciálně v případě, že vyšetření POCT přístrojem je založeno na jiném principu než měření v klinické laboratoři, může k takovému zkreslení výsledku dojít a bez opakovaného porovnávání výsledku zjištěného POCT přístrojem s výsledkem vyšetření v klinické laboratoři není možno tuto chybu, která je u daného pacienta chybou systémovou, odhalit. Z toho vyplývá nutnost úzké spolupráce s klinickou laboratoří a ověřování shody výsledků získaných POCT přístrojem s výsledky získanými v klinické laboratoři v pravidelných intervalech a mimořádně pak vždy při klinickém podezření na nesprávnost výsledku.
2. Na klinických odděleních a v ambulancích představuje POCT nový jev, jehož výhody jsou pracovníky kladně vnímány a rychle přijímány, ale často nejsou dostatečně akceptovány a prováděny úkony, které jsou v klinických laboratořích již považovány za samozřejmost – zejména denní údržba přístrojů, validace procesů, vnitřní kontrola kvality a účast v systému EHK. Je proto nutná trvalá edukační činnost prováděná laboratorními pracovníky směrem k uživatelům POCT.
3. POCT přístroje, zejména v případě koagulačních vyšetření, fungují často na odlišném principu oproti klasickému vyšetření. Někdy je tato odlišnost méně významná (protrombinový čas z citrátové plasmy vs z plné krve), jindy jde o odlišnost zcela zásadní (protrombinový čas jako interval od iniciace krevního srážení do vytvoření fibrinových vláken vs čas od iniciace krevního srážení do elektrochemické detekce produktu štěpení specifického substrátu trombinem). V tomto případě již nelze hovořit o protrombinovém času a o INR, ale o analogu protrombinového času a o analogu INR. Výsledky zpravidla dobře korelují, ale mohou být některými faktory různě ovlivněny.

Spolehlivost POCT

V klinické studii, porovnávací výsledky INR dosažené vyšetřením v klinické laboratoři s výsledky dosaženými s použitím přístroje CoaguChek [4], bylo dosaženo dobré shody, s výjimkou výsledků INR > 4,0, a pacienti, u nichž bylo dávkování warfarinu určováno na základě výsledků POCT, dosáhli stejné stability INR ve srovnání s pacienty, u nichž bylo dávkování warfarinu řízeno na základě výsledků z klinické laboratoře (60,9 % vs 59,3 % času v terapeutickém rozmezí). Pacienti v dotazníku uvedli větší spokojenost s testováním na POCT přístroji. Při testování shody výsledků dosažených na přístroji CoaguChek XS s výsledky získanými standardním vyšetřením v klinické laboratoři byla u 62 dětí léčených warfarinem dosažena dobrá shoda [5], v jiné studii s dětskými pacienty [6] byla shoda výsledků při použití přístroje CoaguChek S horší než při použití přístroje CoaguChek XS. Při použití přístroje CoaguChek XS v kardiologické ambulanci [7] byla zjištěna dobrá korelace INR s výsledky dosaženými vyšetřením v laboratoři a při opakovaném vyšetření stejného vzorku byla při INR 3,9 zjištěna dobrá reprodukovatelnost (CV 1,4 %). S přihlédnutím k výsledkům řady dalších studií [8, 9] lze konstatovat, že při hodnotě INR v léčebném rozmezí a pod ní jsou výsledky na přístrojích CoaguChek S a CoaguChek XS v dobré korelaci s výsledky získanými v laboratoři; při hodnotách vyšších než 4,0 je vhodné výsledek ověřit v laboratoři. Podle našich zkušeností existuje určitá individuální odchylka, kterou je zapotřebí vzít u konkrétního pacienta v úvahu při rozhodování o úpravách dávkování warfarinu. Optimální praxí je před zavedením vyšetření pacienta na POCT přístroji několikrát provést současně vyšetření v laboratoři a na POCT přístroji, výsledky vyhodnotit a na jejich základě se rozhodnout, zda pro konkrétního pacienta je vyšetření na POCT přístroji vhodné – tabulka 1.

Kontrola kvality

Jako u každého jiného laboratorního vyšetření je i při použití POCT přístrojů nezbytnou podmínkou jejich správného používání lokálně fungující systém vnitřní kontroly kvality a začlenění pracoviště do systému EHK [10, 11], výsledky INR získané na přístrojích používaných pacienty k selfmonitoringu by měly být pravidelně porovnávány s výsledky získanými v lokální laboratoři [12]. Zahnutí do systému EHK je nutné i v případě selfmanagementu, edukovaní pacienti jsou schopni provést vyšetření kontrolní plasmy stejně úspěšně jako zdravotníci [13, 14]. Doporučeným intervalem mezi kontrolami je 6 měsíců nebo dříve při přechodu na novou šarži proužků [15].

Externí hodnocení kvality – zkušenosti z České republiky

EHK je standardní složkou procesů, které vedou (nebo by alespoň měly vést) k tomu, aby prováděné analýzy poskytovaly správné a přinejmenším v rámci

Table 1. The correlation of the INR from POCT monitor CoaguChek XS and from clinical laboratory

Patient No	Clinical laboratory INR	POCT	Difference	Average difference	Standard deviation of difference	Clinical relevance
1	2.17	2.1	0.07	0.0975	0.103722386	yes
1	2.42	2.4	0.02			yes
1	2.75	2.5	0.25			yes
1	2.45	2.4	0.05			yes
2	2.27	2.3	-0.03	-0.305	0.213150964	yes
2	2.77	3.2	-0.43			no
2	3.49	4	-0.51			no
2	1.95	2.2	-0.25			no
3	2.32	2.7	-0.38	-0.1825	0.159452187	yes
3	2.17	2.4	-0.23			yes
3	2.29	2.4	-0.11			yes
3	2.29	2.3	-0.01			yes
4	1.71	1.8	-0.09	-0.08	0.082462113	yes
4	2.51	2.6	-0.09			yes
4	2.6	2.77	-0.17			yes
4	3.23	3.2	0.03			yes
5	1.97	2.3	-0.33	-0.245	0.184481255	no
5	2.22	2.2	0.02			yes
5	2.43	2.7	-0.27			yes
5	2.8	3.2	-0.4			no

The patients No 1 and 4 are eligible for POCT, patient No 3 is less eligible, patients No 2 and 5 are not eligible.

jednoho státu srovnatelné výsledky. V České republice je EHK pro většinu biochemických a hematologických laboratoří zajišťováno organizací SEKK, s. r. o. Předmětem EHK je v případě klinické laboratoře zpravidla jen vlastní analytická fáze, neboť interpretaci výsledků provádí v klinickém kontextu klinický pracovník. V případě POCT jsou analytik i interpret výsledku zastoupeny toutéž osobou, a tudíž ve snaze hodnotit diagnosticko-léčebný proces jako celek byla do EHK zahrnuta kromě vlastního měření i interpretace výsledku jako součást postanalytické fáze. Tato myšlenka vychází ze skutečnosti, že špatná interpretace správného výsledku analýzy vede ke stejnému riziku poškození pacienta jako špatně provedená analýza.

Účastníci kontrolních cyklů EHK vyšetření protrombinového testu POCT přístrojem obdrží kromě 2 vzorků kontrolní plasmy ještě 2 stručné anamnézy pacientů léčených warfarinem (ke každému vzorku 1 anamnéza odpovídající předpokládanému výsledku INR). Úkolem účastníků je změřit INR obou vzorků plasmy a zjištěné výsledky interpretovat v klinickém kontextu daném příslušnou stručnou anamnézou. Interpretace spočívá v odpovědi na stejné otázky, jaké řeší lékař při kontrole antikoagulační léčby u konkrétního pacienta. První otázka se týká přiměřenosti dosavadního dávkování warfarinu, je zaškrtnuta 1 ze 3 možných odpovědí: poddávkování, přiměřené dávkování, předávkování. Správná odpověď vychází z nálezů INR pod léčebným rozmezím, v rozmezí nebo nad rozmezím. Druhá otázka se týká doporučené úpravy dávkování, k dispozici jsou 4 možnosti: vynechat, snížit, ponechat nebo zvýšit dávku. Třetí otázka se týká doporučeného časového intervalu do další kontroly a k dispozici je 5 možností: dříve než za týden, za tý-

den, za 2, 3, 4 týdny. V odpovědích na 2. a 3. otázku je nutno vzít v úvahu naměřenou hodnotu INR, hodnoty předchozích vyšetření, úpravy dávkování warfarinu při předchozích kontrolách, intervaly od minulých kontrol a události zmíněné v anamnéze (např. lékové interakce, interkurentní onemocnění, abúzus alkoholu apod.), jsou tedy řešeny modelové situace, jak je běžná praxe přináší.

V komentáři, který je rozeslán všem účastníkům cyklu, jsou uvedena kritéria pro posuzování odpovědí, podrobně jsou rozebrány vlivy jednotlivých faktorů uvedených v anamnéze na hodnotu INR a na doporučený postup při úpravě dávkování, jsou probrány nejčastější chyby a možné důsledky konkrétních chybných postupů.

Zahrnutí interpretace výsledků v zahraničí

Organizace UK NEQAS je britská národní služba pro EHK. Součástí EHK vyšetření INR organizovaného touto organizací je interpretační otázka, zda je pacient poddávkováný, předávkováný nebo zda je dávka adekvátní.

Závěr

Úroveň vedení antikoagulační léčby mimo specializované ambulance není rovnoměrná a zdaleka nedosahuje optima [16]. Jednou z cest ke zlepšení je externí hodnocení interpretace výsledků [17] a nasměrování edukačních aktivit podle zjištěných nedostatků. Zahrnutí interpretace výsledku do EHK je v případě POCT dobře proveditelné a užitečné pro účastníky kontrolních cyklů i pro odborné společnosti.

Literatura

1. **Tsang, T. S., Petty, G. W., Barnes, M. E. et al.** The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 2, 42 (1), p. 93–100.
2. **Stein, P. D., Hull, R. D., Kayali, F. et al.** Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 8;164 (20), p. 2260–2265.
3. **Kessler, P.** Farmakogenetika warfarinu. *Vnitř. Lék.*, 2006, 52, S1, p. 31–34.
4. **Shiach, C. R., Campbell, B., Poller, L. et al.** Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br. J. Haematol.*, 2002, 119 (2), p. 370–375.
5. **Bauman, M. E., Black, K. L., Massicotte, M. P. et al.** Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99 (6), p. 1097–1103.
6. **Williams, V. K., Griffiths, A. B.** Acceptability of CoaguChek S and CoaguChek XS generated international normalized ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. *Pathology*, 2007, 39 (6), p. 575–579.
7. **Nam, M. H., Roh, K. H., Pak, H. N. et al.** Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2008, Winter, 38 (1), p. 37–40.
8. **Jackson, S. L., Bereznicki, L. R., Peterson, G. M. et al.** Accuracy and clinical usefulness of the near-patient testing CoaguChek S international normalized ratio monitor in rural medical practice. *Aust. J. Rural Health*, 2004, 12 (4), p. 137–142.
9. **Bereznicki, L. R., Jackson, S. L., Peterson, G. M. et al.** Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalized ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J. Clin. Pathol.*, 2007, 60 (3), p. 311–314.
10. **Briggs, C., Guthrie, D., Hyde, K. et al.** Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br. J. Haematol.*, 2008, 142 (6), p. 904–915.
11. **Kitchen, S., Kitchen, D. P., Jennings, I. et al.** Point-of-care International Normalised Ratios: UK NEQAS experience demonstrates necessity for proficiency testing of three different monitors. *Thromb. Haemost.*, 2006, 96 (5), p. 590–596.
12. **Barcellona, D., Fenu, L., Cornacchini, S. et al.** Point-of-care (POCT) prothrombin time monitors: is a periodical control of their performance useful? *Thromb. Res.*, 2009, 123 (5), p. 775–779.
13. **Murray, E. T., Jennings, I., Kitchen, D. et al.** Quality assurance for oral anticoagulation self management: a cluster randomized trial. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6 (3), p. 464–469.
14. **Murray, E. T., Kitchen, D. P., Kitchen, S. et al.** Patient self-management of oral anticoagulation and external quality assessment procedures. *Br. J. Haematol.*, 2003, 122 (5), p. 825–828.
15. **Jespersen, J., Poller, L., van den Besselaar, A. M. et al.** External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb. Haemost.*, 2010, 9, 103 (5). [Epub ahead of print].
15. **Claes, N., Buntinx, F., Vijgen, J. et al.** Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol.*, 2005, Jun, 60 (3), p. 247–252.
16. **Kristoffersen, A. H., Thue, G., Sandberg, S.** Postanalytical external quality assessment of warfarin monitoring in primary healthcare. *Clin. Chem.*, 2006, 52 (10), p. 1871–1878.

Do redakce došlo 20. 4. 2010.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Petr Kessler
Slovanského bratrství 710
393 38 Pelhřimov
e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Upozornění

Vážení čtenáři,

Připomínáme, že od 1. 1. 2010 je novým nakladatelem časopisu Klinická biochemie a metabolismus společnost STAPRO s. r. o. Tato změna se týká především organizace předplatného. Členům ČSKB bude časopis zasílán nadále zdarma.

Stávající předplatitelé, kteří odebírali časopis již v letošním roce nemusí posílat znovu objednávku a bude jim na začátku roku 2011 vystavena faktura na roční předplatné. Je pouze nutné zaslat e-mailovou zprávu v případě, že nebudou chtít v odebírání časopisu nadále pokračovat.

Noví předplatitelé se mohou k odebírání časopisu na rok 2011 hlásit prostřednictvím on-line objednávky na www.cskb.cz (časopisy – KBM).

Redakce časopisu