

Het externe kwaliteitscontrole programma voor Point-of-Care INR bepalingen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten in 2012

A.M.H.P. van den Besselaar,
RELAC-laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
e-mail: a.m.h.p.van_den_besselaar@lumc.nl

Inleiding

Externe kwaliteitsbewaking heeft tot doel de tussen-deelnemer variatie te bepalen. Tevens kan iedere deelnemer zijn eigen resultaten vergelijken met de consensuswaarde of een referentiewaarde die onafhankelijk wordt bepaald. Op deze wijze kan iedere deelnemer eventuele systematische afwijkingen op het spoor komen en actie ondernemen om de oorzaak te vinden. In dit verslag worden de resultaten beschreven van het externe kwaliteitscontrole programma voor Point-of-Care (POC) bepaling van de INR georganiseerd door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) in 2012.

Vanaf 2006 werden controlebloedmonsters rondgezonden omdat het programma oorspronkelijk was opgezet voor deelnemers die bepalingen met de CoaguChek en het ProTime Microcoagulation System in bloed uitvoerden. Met het ProTime Microcoagulation System kunnen uitsluitend bloedmonsters worden geanalyseerd. Thans wordt het ProTime Microcoagulation System in Nederland niet meer gebruikt.

In 2012 hebben er vijf rondzendingen plaatsgevonden van twee verschillende controlebloedmonsters per zending, waarbij elk monster was bereid uit gepoolde plasma's van patiënten die met vitamine K-antagonisten werden behandeld (VKA monsters). Alle 96 deelnemers gebruikten de CoaguChek XS (preparaatnummer 2 en methodenummer 2).

Sommige deelnemers stuurden resultaten in die met verschillende apparaten in hun laboratorium werden verkregen (zogenaamde dubbele inzendingen). Dubbele inzendingen werden statistisch verwerkt alsof deze van verschillende deelnemers afkomstig waren.

Detectie van uitbijters werd met de tolerantieintervalmethode uitgevoerd mits het aantal deelnemers per groep minstens 6 was [1]. Uitbijters dienen te worden verwijderd voordat de variatie tussen de deelnemers wordt berekend.

Naast INR-waarden werden ook stollingstijden gerapporteerd door de deelnemers.

Stollingstijden werden eveneens geëvalueerd, onafhankelijk van de INR-waarden. De scores voor de stollingstijden zijn niet belangrijk voor de deelnemers omdat stollingstijden niet worden gebruikt voor dosering van patiënten. Voor de deelnemers zijn de scores van de INR uitslagen belangrijk. De gerapporteerde stollingstijden zijn nog wel van belang voor de organisatoren van het programma omdat eventuele afwijkingen in de INR uitslagen herleid kunnen worden tot de oorspronkelijke stollingstijden.

RELAC laboratorium

Het RELAC laboratorium bereidt, in opdracht van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten en in samenwerking met Sanquin, de controlemonsters voor de externe kwaliteitscontrole (zie paragraaf “Bereiding van controlemonsters”).

Een andere activiteit van het RELAC laboratorium is validatie van alle batchnummers teststrips die door Nederlandse trombosediensten voor de POC INR test worden gebruikt [2]. Er is met de fabrikanten van de teststrips afgesproken dat de gemiddelde INR afwijking van elke batch niet groter dan 10% mag zijn, ten opzichte van de internationale standaard voor recombinant humane tromboplastine. Alle in Nederland ingevoerde teststrip batchnummers voldeden aan bovengenoemd criterium. De validatie door RELAC is onafhankelijk van die door de fabrikant.

Het RELAC laboratorium bepaalde INR-waarden van alle controlemonsters met teststrips van een referentiebatch (“Master batch”) die direct tegen de internationale standaard voor recombinant humane tromboplastine is gevalideerd.

Bereiding van controlemonsters

Controlemonsters werden bereid uit restanten van plasmamonsters van patiënten die met vitamine K-antagonisten (VKA) werden behandeld. De restanten werden zodanig gepoold dat verschillende INR waarden in de gepoolde plasma's werden verkregen. Alle gepoolde VKA plasma's werden fotodynamisch behandeld met behulp van methyleenblauw [3].

Met fotodynamische behandeling kunnen bepaalde virussen zoals HIV, HBV en HCV geïnactiveerd worden. Deze inactivering verhoogt wel de veiligheid van de monsters, maar toch dienen alle controlemonsters als potentieel besmet materiaal te worden behandeld. Aan de plasma's werd naast HEPES buffer ook natrium azide en thiomersal (natriumethylmercurithiosalicylaat) toegevoegd om groei van microorganismen tegen te gaan. De plasma's werden vervolgens naar Sanquin te Amsterdam gezonden voor de laatste stap van de bereiding en verzending naar de deelnemers van de externe kwaliteitscontrole. Aan de gepoolde plasma's werden voorbehandelde rode bloedcellen toegevoegd zodat de hematocriet van de controlemonsters ongeveer 0,3 was. Alle controlemonsters werden op de maandag voorafgaande aan de bepalingdatum bereid en de volgende dag (dinsdag) naar de deelnemers gezonden. De monsters werden tot aan de bepaling op vrijdag bij kamertemperatuur bewaard.

Kwaliteit van de monsters

De kwaliteit van de rondgezonden monsters kan worden beoordeeld uit de variatie van de INR tussen de deelnemers, het aantal uitbijters, en het aantal foutmeldingen. Hoewel de monsters niet absoluut stabiel zijn en verschillende routes naar de deelnemers afleggen, wordt aangenomen dat de homogeniteit van de monsters acceptabel is. De bepalingen worden door alle deelnemers op dezelfde datum uitgevoerd. Het effect van instabiliteit van de monsters op de variatie is dan zo klein mogelijk. Sommige, maar niet alle monsters gaven foutmeldingen (“error”), waarbij het instrument (CoaguChek XS) geen INR uitslag gaf. De oorzaak van de foutmeldingen is niet bekend.

Uitbijters

Bij de statistische evaluatie van de uitslagen van de deelnemers zijn twee categorieën uitbijters te onderscheiden. In de eerste categorie is er sprake van verwisseling van monsters of uitslagen, het verwisselen van stollingstijden en/of INR-waarden, het omrekenen van gemeten stollingstijden naar een andere grootte, of het opgeven van een onjuist preparaatcodenummer. Deze eerste categorie uitbijters zou men kunnen wijten aan slordigheid of administratieve fouten. Het is het beleid van de FNT om door het Bureau gesignaleerde fouten te verwerken zoals deze werden aangeleverd. Uit het oogpunt van kwaliteitsbevordering is het effectiever om vergissingen niet te corrigeren doch de betrokkene er middels de score mee te confronteren. In 2012 waren er 9 uitbijters van de eerste categorie veroorzaakt door verwisseling van stollingstijden en INR; dit is 22,5% van het totaal aantal uitbijters, en 1,1% van alle gerapporteerde INR uitslagen. Bij de tweede categorie uitbijters is er geen sprake van slordigheid, maar zijn de gemeten stollingstijden of INR-waarden analytisch afwijkend van die van collega's met hetzelfde systeem. Uitbijters van de tweede categorie kunnen veroorzaakt worden door de gebruikte batch van de teststrips (batchverschillen), of door de gebruikte instrumenten, of door problemen met de kwaliteit van de controlemonsters. Het totaal aantal uitbijters van de tweede categorie was 31; dit is 77,5% van het totaal aantal uitbijters, en 3,7% van alle gerapporteerde INR uitslagen. Overigens waren niet alle statistische uitbijters van de tweede categorie ook onvoldoende uitslagen (zie hieronder: score voor individuele deelnemers).

Variatie in de Stollingstijden en INR-waarden

In tabel 1 zijn de mediaan en de range van de variatiecoëfficiënten (VC) van de stollingstijden en INR-waarden van de tien monsters weergegeven. Vóór verwijdering van uitbijters waren de VC's van de meeste monsters hoog, ten gevolge van verwisselingen (zie boven). Na verwijdering van uitbijters waren de VC's van de INR uitslagen niet groter dan 3,2%. Deze resultaten suggereren dat de kwaliteit van de monsters en van de deelnemers in de meeste gevallen goed was.

Score voor individuele deelnemers

Iedere deelnemer ontving een Z-score en een daarvan afgeleide score ("rapportcijfer") voor iedere uitslag.

In de Praktijkrichtlijn van de FNT is 15% afwijking van de consensus- of referentiewaarde als basis voor de normen voor externe kwaliteitsbewaking gekozen. De beoordeling t.o.v. een consensuswaarde (= gemiddelde waarde van deelnemers met hetzelfde preparaat of apparaat, na verwijdering van uitbijters) vindt plaats indien het aantal deelnemers in een preparaatgroep zes of meer is. In 2012 gebruikten alle 96 deelnemers hetzelfde systeem, namelijk CoaguChek XS.

Een grootte d wordt gedefinieerd als de absolute waarde van het verschil tussen de uitslag van een deelnemer en de consensuswaarde gedeeld door deze waarde:

$$d = \left| (INR_i - INR_c) / INR_c \right|$$

waarin INR_i de uitslag van de deelnemer en INR_c de consensuswaarde voorstelt [4]. Een uitslag van een deelnemer is voldoende (binnen consensus) indien $d \leq 0.15$. Een uitslag is onvoldoende indien $d > 0.15$. In ieder kalenderjaar wordt het aantal voldoende uitslagen van iedere deelnemer bepaald. In 2012 waren in totaal slechts 7 uitslagen onvoldoende. In figuur 1 is het percentage voldoende uitslagen per deelnemer in 2012 weergegeven. Alle deelnemers hadden tenminste 75 % van de uitslagen binnen de consensus-range.

Samenvatting en conclusie

In 2012 lag de tussen-deelnemer variatie van INR uitslagen met de CoaguChek XS op een acceptabel niveau. De tussen-laboratoriumvariatie van de INR was 3,2 % (VC) of lager. In het algemeen was de kwaliteit van de monsters goed. Bij enkele monsters werden foutmeldingen gerapporteerd.

Alle deelnemers hadden 75% of meer van de INR uitslagen binnen de consensus-range.

Dankwoord

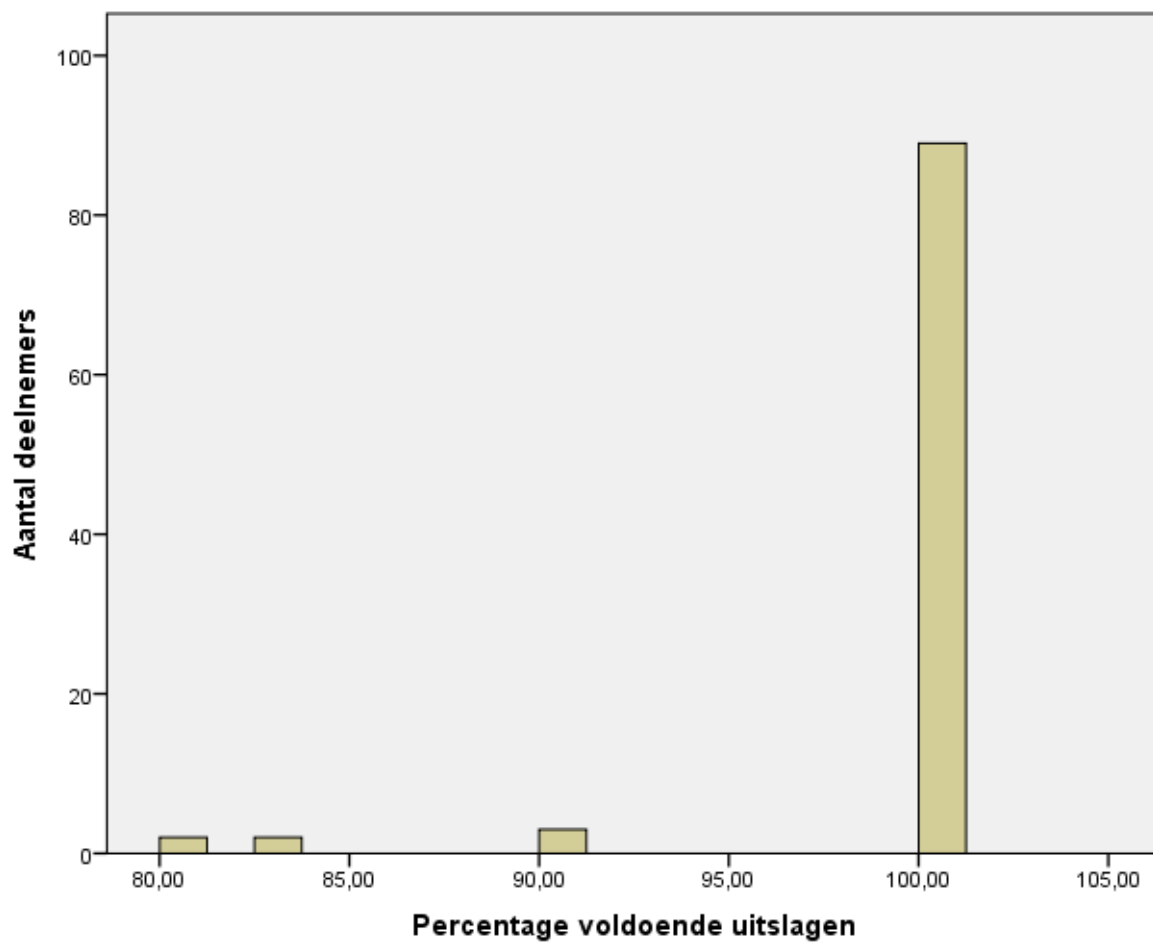
De controlemonsters werden verzonden door de Business Unit Reagentia van de Divisie Producten van Sanquin (D. Ardanary). Het benodigde patiëntenmateriaal werd ter beschikking gesteld door de Stichting Trombosedienst Leiden en werd opgewerkt door medewerkers van het RELAC laboratorium (E. Witteveen en C. Abdoel). De verwerking van de uitslagen werd verzorgd door F. Versluijs, medewerker op het bureau van de FNT.

Literatuur

1. Reijnierse GLA, van den Besselaar AMHP, Hermans J. Een nieuw verwerkingsprogramma van ingezonden uitslagen in het kader van externe kwaliteitsbewaking. Ervaringen in 1988. *Tijdschr NVKC* 1989; 14: 122-127.
2. Van den Besselaar AMHP, Péquériaux NCV, Ebben M, Van der Feest J, De Jong K, Ganzeboom MBJ, Van Ooijen J, Postema F, Witteveen E, Van der Meer FJM. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with International Standard thromboplastin. *J Clin Pathol* 2012; 65:1031-1035.
3. Van den Besselaar AMHP, Moor ACE. Photodynamic treatment of pooled coumarin plasma for external quality assessment of the prothrombin time. *J Clin Pathol* 2000; 53:470-5.
4. Van den Besselaar AMHP. Externe kwaliteitsbewaking en laboratoriumcertificaat. *Tromnibus* 1999; 27: 13-14.

Tabel 1. Tussen-laboratoriumvariatiecoëfficiënt (VC) van stollingstijden en INR van tien testmonsters in 2012. In de tabel zijn de mediaan en de range van de VC's weergegeven.

Preparaat nummer	VC (%) van stollingstijden				VC (%) van INR			
	Inclusief uitbijters		Exclusief uitbijters		Inclusief uitbijters		Exclusief uitbijters	
	Mediaan	Range	Mediaan	Range	Mediaan	Range	Mediaan	Range
2	15,6	2,2 – 42,4	2,15	1,6 – 3,0	105	2,9 – 129,9	2,6	2,3 – 3,2



Figuur 1. Histogram van het percentage voldoende INR uitslagen van deelnemers aan de externe kwaliteitscontrole in 2012.