

Het externe kwaliteitscontrole programma voor Point-of-Care INR bepalingen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten in 2014

A.M.H.P. van den Besselaar,
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 2014.

Vanaf 2006 werden controlebloedmonsters rondgezonden omdat het FNT programma oorspronkelijk was opgezet voor deelnemers die bepalingen met de CoaguChek en het ProTime Microcoagulation System in bloed uitvoerden [1]. Met het ProTime Microcoagulation System konden uitsluitend bloedmonsters worden geanalyseerd. Vanaf 2012 werden het oorspronkelijke CoaguChek systeem en het ProTime Microcoagulation System in Nederland niet meer gebruikt.

In 2013 en 2014 gebruikten alle deelnemers van het FNT externe kwaliteitscontroleprogramma het CoaguChek XS systeem. De CoaguChek XS is zoals de meeste andere POC apparaten ontworpen voor het analyseren van bloedmonsters, maar kan ook plasmamonsters analyseren. Aangezien plasmamonsters eenvoudiger zijn te bereiden dan bloedmonsters, werden vanaf 2013 alleen nog plasmamonsters gebruikt voor de externe kwaliteitscontrole [2].

In 2014 hebben er vijf rondzendingen plaatsgevonden van twee verschillende controlemonsters per zending, waarbij elk monster was bereid uit gepoolde plasma's van patiënten die met vitamine K-antagonisten werden behandeld (VKA plasma's). Alle 98 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 [3]. 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 de organisatoren kunnen nagaan of afwijkingen in de INR uitslagen herleid kunnen worden tot afwijkingen in de oorspronkelijke stollingstijden.

RELAC laboratorium

Het RELAC laboratorium bereidde, in opdracht van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten en in samenwerking met Sanquin, de controlemonsters voor de externe kwaliteitscontrole (zie paragraaf “Bereiding van controlemonsters”). Tevens bereidde het RELAC laboratorium de calciumchloride oplossing die nodig was voor de recalificatie van de controlemonsters.

Een andere activiteit van het RELAC laboratorium was validatie van alle batchnummers teststrips die door Nederlandse trombosediensten voor de POC INR test worden gebruikt [4]. 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 was 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 in aanwezigheid van methyleenblauw [5]. 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 getransporteerd voor de laatste stap van de bereiding en verzending naar de deelnemers van de externe kwaliteitscontrole. De controlemonsters werden op de maandag voorafgaande aan de bepalingdatum uitgevuld in plastic buisjes 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 deelnemers werden geïnstrueerd om de bepalingen op dezelfde dag (vrijdag) uit te voeren. Het effect van instabiliteit van de monsters op de variatie is dan zo klein mogelijk. In een enkel geval rapporteerde een deelnemer dat de bepaling was mislukt of dat er te weinig controlemateriaal

voorhanden was.

Incidenteel werd de homogeniteit van de monsters door het RELAC laboratorium onderzocht. De variatiecoëfficiënt (VC) van de stollingstijden in vijf onderzochte monsters was 0,2% - 1,1%.

Statistische 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 of het verwisselen van stollingstijden en/of INR-waarden. 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 2014 was het aantal uitbijters van de eerste categorie hoger dan in 2013 (Tabel 1). 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 of stabiliteit van de controlemonsters, of door problemen met het toevoegen van de calciumchloride oplossing aan de controlemonsters, of door een combinatie van de genoemde factoren. Het totaal aantal uitbijters van de tweede categorie was in 2014 hoger dan in 2013 (Tabel 1). Overigens waren niet alle statistische uitbijters van de tweede categorie ook onvoldoende uitslagen (zie hieronder: score voor individuele deelnemers). Sommige deelnemers hadden in meerdere rondes statistische uitbijters, hetgeen het bestaan van systematische afwijkingen suggereert.

Variatie in de Stollingstijden en INR-waarden

In tabel 2 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 enkele monsters erg hoog, ten gevolge van verwisselingen van stollingstijden en INR (zie boven). Na verwijdering van uitbijters waren de VC's van de INR uitslagen 3,2% of lager. Deze resultaten suggereren dat de kwaliteit van de monsters en van de bepalingen door de deelnemers in de meeste gevallen goed was.

Score voor individuele deelnemers en percentage voldoende uitslagen

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 2014 gebruikten alle 98 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 [6]. 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 totaal waren er in 2014 slechts 8 onvoldoende uitslagen, afgezien van de verwisselingen (uitbijters van de eerste categorie). In figuur 1 is het percentage voldoende uitslagen per deelnemer in 2014 weergegeven. Alle deelnemers hadden 83 % of meer binnen de consensus-range. Er waren geen deelnemers die in meerdere rondes onvoldoende uitslagen scoorden.

Onvoldoende uitslagen waren altijd statistische uitbijters, maar niet iedere statistische uitbijter was een onvoldoende uitslag.

Samenvatting en conclusie

In 2014 werden 10 plasmamonsters rondgezonden voor de externe kwaliteitscontrole van de CoaguChek XS. Er waren 98 deelnemers. De tussen-deelnemervariatie van de INR na verwijdering van uitbijters was 3,2 % (VC) of lager. In het algemeen was de kwaliteit van de monsters goed.

Alle deelnemers hadden 83% of meer van de INR uitslagen binnen de consensus-range. Met deze fraaie resultaten is het externe kwaliteitscontrole programma voor point-of-care INR bepalingen van de FNT beëindigd.

Dankwoord

De controlemonsters werden uitgevuld en verzonden door de Business Unit Reagentia van de Divisie Producten van Sanquin (D. Ardanary en P. de Graaf). 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, office manager van de FNT.

Literatuur

1. Van den Besselaar AMHP, Abdoel CF, Ardanary D, Van de Kamp G, Versluijs FAC. Preparation of control blood for external quality assessment of point-of-care international normalized ratio testing in the Netherlands. *Am J Clin Pathol* 2014;141:878-83.
2. Van den Besselaar T. Externe kwaliteitscontrole van Point-of-Care apparaten voor PT/INR bepaling. Definitief van bloed naar plasma? *Tromnibus* 2014; 41:19-21.
3. 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.

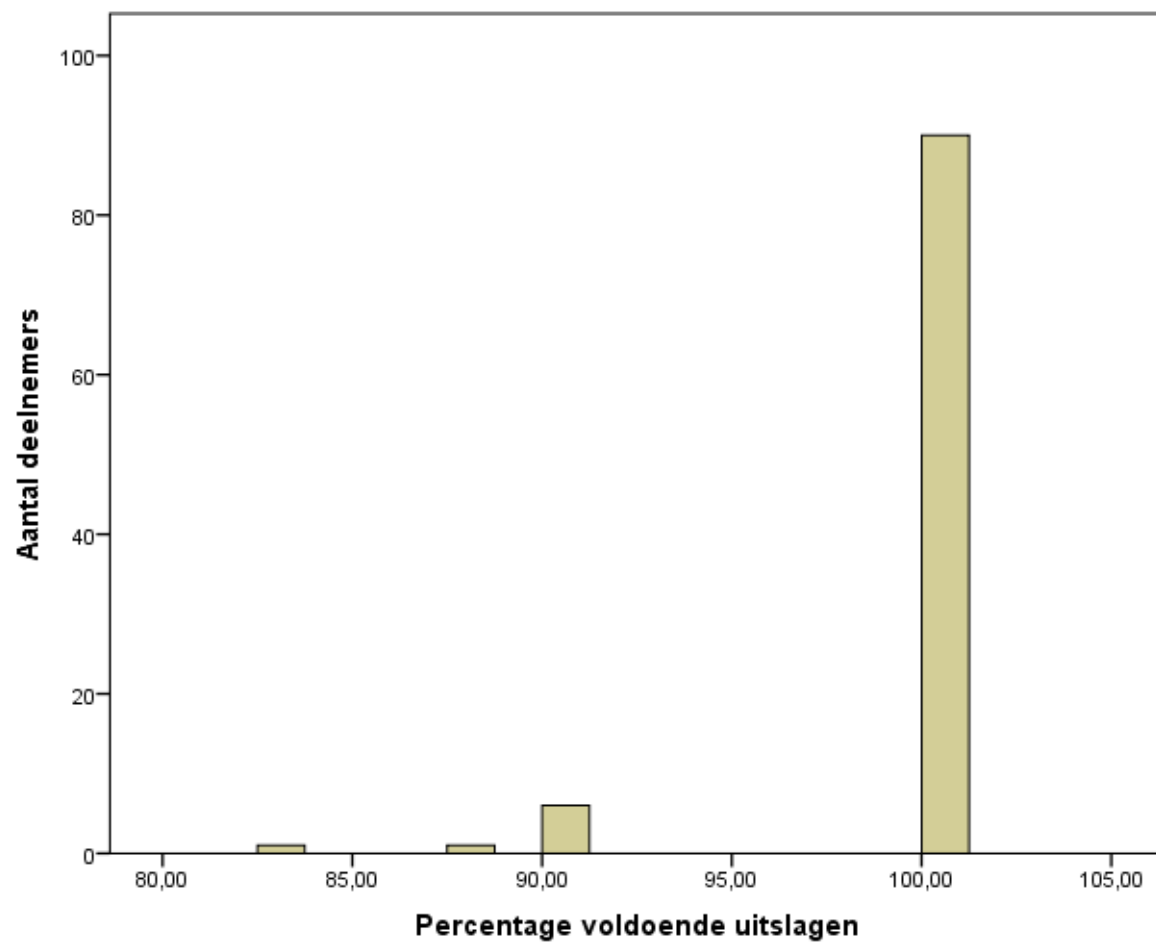
4. Van den Besselaar AMHP, Péquériaux NCV, Ebben M, Van der Feest J, De Jong K, Ganzeboom MBJ, Van Ooijen J, Postema F, Witteveen E, Van der Meer FJM. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with International Standard thromboplastin. *J Clin Pathol* 2012; 65:1031-1035.
5. 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.
6. Van den Besselaar AMHP. Externe kwaliteitsbewaking en laboratoriumcertificaat. *Tromnibus* 1999; 27: 13-14.

Tabel 1. Uitbijters bij stollingstijden (ST) en INR in 2013 en 2014. Tussen haakjes is het aantal uitbijters als percentage van het totaal aantal waarnemingen uitgedrukt.

Jaar	Totaal aantal waarnemingen		Aantal uitbijters van de eerste categorie		Aantal uitbijters van de tweede categorie	
	ST	INR	ST	INR	ST	INR
2013	657	910	9 (1,4%)	9 (1,0%)	27 (4,1%)	37 (4,1%)
2014	629	908	13 (2,1%)	12 (1,3%)	34 (5,4%)	39 (4,3%)

Tabel 2. Tussen-deelnemer variatiecoëfficiënt (VC) van stollingstijden en INR van tien testmonsters in 2013 en 2014. In de tabel zijn de mediaan en de range van de VC's weergegeven.

Jaar	VC (%) van stollingstijden				VC (%) van INR			
	Inclusief uitbijters		Exclusief uitbijters		Inclusief uitbijters		Exclusief uitbijters	
	Mediaan	Range	Mediaan	Range	Mediaan	Range	Mediaan	Range
2013	9,8	3,1 – 26,0	2,7	2,1 – 3,6	53,2	3,5 – 155,3	3,05	2,3 – 3,6
2014	12,2	3,2 – 99,6	2,5	1,5 – 3,6	7,85	3,3 – 155,9	2,85	1,9 – 3,2



Figuur 1. Histogram van het percentage voldoende INR uitslagen van 98 deelnemers aan de externe kwaliteitscontrole in 2014.