

Het externe kwaliteitscontrole programma van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten voor Point-of-Care coagulometers in 2010

A.M.H.P. van den Besselaar,
RELAC-laboratorium, Leiden

Inleiding

Externe kwaliteitscontrole heeft tot doel de variatie tussen deelnemers 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.

Vanaf 2005 worden door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) rondzendingen georganiseerd voor externe kwaliteitscontrole van Point-of-Care (POC) coagulometers. In 2010 hebben er 5 rondzendingen plaatsgevonden met 4 monsters per zending. Deze monsters werden bereid uit gepoolde plasma's van patiënten die met vitamine K-antagonisten werden behandeld. De meeste deelnemers gebruikten CoaguChek S en/of CoaguChek XS. Het ProTime Microcoagulation System (PMS) werd door een kleine groep deelnemers gebruikt (zie Tabel 1). In de loop van 2010 is het aantal deelnemers met de CoaguChek S afgenomen terwijl het aantal met de CoaguChek XS is toegenomen. Verwacht wordt dat begin 2012 de CoaguChek S volledig zal zijn vervangen.

Alle statistische berekeningen werden per coagulometergroep uitgevoerd, d.w.z. per groep deelnemers die hetzelfde type coagulometer gebruikten. Detectie van uitbijters werd met de tolerantieintervalmethode uitgevoerd mits het aantal deelnemers per groep minstens 6 was [1]. Indien het aantal deelnemers per coagulometergroep kleiner dan 6 was, ontvingen deze deelnemers geen Z-score voor hun uitslagen.

Naast stollingstijden werden ook INR-waarden gerapporteerd. INR-waarden werden eveneens per coagulometergroep geëvalueerd, onafhankelijk van de stollingstijden. Het RELAC laboratorium bepaalde INR-waarden van alle controlemonsters met de drie genoemde typen coagulometer, om deze met de uitslagen van de deelnemers te kunnen vergelijken.

In dit verslag over 2010 worden alleen de resultaten met de INR uitslagen besproken omdat de INR de voor de dosering van vitamine K-antagonisten relevante parameter is.

Bereiding van controlemonsters

Controlebloedmonsters werden bereid zoals beschreven in een vorig verslag [2]. Aan de monsters werd natrium azide en thiomersal (natriumethylmercurithiosalicylaat) toegevoegd om groei van microorganismen tegen te gaan. Alle gepoolde plasma's werden fotodynamisch behandeld met behulp van methyleenblauw voordat erythrocyten werden toegevoegd [3]. Met fotodynamische behandeling kunnen bepaalde virussen zoals HIV, HBV, HCV, en het modelvirus Vesicular Stomatitis Virus (VSV) geïnactiveerd worden. Deze inactivering verhoogt wel de veiligheid van de monsters, maar toch dienen alle controlemonsters als potentieel besmet materiaal te worden behandeld. Alle controlemonsters werden op de maandag voorafgaande aan de bepalingsdatum bereid en de volgende dag (dinsdag) naar de deelnemers gezonden.

Tot en met de rondzending van februari 2008 werden uitsluitend controlebloedmonsters voor

alle typen coagulometer bereid. Het PMS functioneert alleen met bloedmonsters. De CoaguChek S en CoaguChek XS kunnen ook met gerecalcificeerd plasma worden gebruikt. Vanaf de rondzending van april 2008 werden twee controlebloedmonsters aangeboden voor gebruik in het PMS en de CoaguChek XS, en daarnaast werden twee controleplasma's voor gebruik in de CoaguChek S rondgezonden. De controlebloedmonsters werden bereid uit dezelfde plasma's als de controleplasma's in dezelfde rondzending. Voor recalcificatie van controlebloed en controleplasma werden twee verschillende calcium chloride oplossingen meegezonden: 50 mmol/l calcium chloride voor recalcificatie van de controlebloedmonsters (PMS en CoaguChek XS) en 33 mmol/l calcium chloride voor recalcificatie van de plasmamonsters (CoaguChek S). Iedere deelnemer werd verzocht de juiste hoeveelheid calcium chloride aan ieder monster toe te voegen en te mengen onmiddellijk vóór de eigenlijke bepaling in de coagulometer.

Uitbijters

Uitbijters werden gedetecteerd met de tolerantie-intervalmethode [1]. In vergelijking met de externe kwaliteitscontrole van de traditionele laboratorium-INR werden tamelijk veel uitbijters gevonden (zie Tabel 2). Bovendien werden bij sommige deelnemers uitbijters bij beide monsters voor hetzelfde type coagulometer gedetecteerd, maar niet in iedere rondzending (zie Tabel 2).

De oorzaak van de uitbijters is niet met zekerheid bekend. Er kunnen verschillende mogelijke oorzaken worden aangegeven. Ten eerste kan een uitbijter het gevolg zijn van een administratieve fout door de deelnemer, bijvoorbeeld door verwisseling van stollingstijden en INR uitslagen. Een tweede mogelijke oorzaak is een onjuiste verhouding monster/calcium chloride of onvoldoende menging van het monster met de calcium chloride. Een derde mogelijke oorzaak is instabiliteit van de monsters tijdens verzending en bewaring door de ontvanger. Alle deelnemers werden verzocht de bepalingen op dezelfde dag uit te voeren, maar sommige deelnemers voerden de bepalingen incidenteel op een andere dag uit. Een vierde mogelijke oorzaak is dat er verschillen tussen apparaten, teststroken of testcuvetten bestaan.

Een belangrijke aanwijzing is dat sommige deelnemers incidenteel rapporteerden dat hun coagulometer foutmeldingen met de controlemonsters gaf. Deze waarnemingen suggereren dat er een interactie kan bestaan tussen een bepaalde coagulometer en een bepaald controlemonster die tot een uitbijter of foutmelding aanleiding kan geven.

Variatie in de INR-waarden

In tabel 3 zijn de mediaan en de range van de variatiecoëfficiënten (VC) van de INR-waarden van de monsters weergegeven. Na verwijdering van uitbijters waren de VC's met de CoaguChek S en CoaguChek XS kleiner dan 10%. Hoewel er bij sommige monsters slechts 3 of 4 deelnemers resultaten met het PMS hebben ingezonden, hebben wij toch VC's voor deze resultaten berekend. In de groep deelnemers met het PMS werd er niet naar uitbijters gezocht omdat het aantal kleiner dan 6 was. De medianen van de VC's met de CoaguChek S en CoaguChek XS waren in 2010 kleiner dan de overeenkomstige waarden in voorgaande jaren [2].

Systematische INR verschillen

De gemiddelde INR waarden met de verschillende typen POC coagulometers zijn weergegeven in figuur 1 en 2. Er was een redelijke correlatie tussen de INR uitslagen met de verschillende coagulometers, maar toch waren er duidelijke verschillen. De INR uitslagen met de CoaguChek S waren altijd hoger dan die met de CoaguChek XS en PMS. De oorzaak van deze verschillen moet worden gezocht in de samenstelling van de controlemonsters. De monsters bevatten een buffer (HEPES) om de pH van het monster te stabiliseren. HEPES verlengt de stollingstijd met de CoaguChek S in sterkere mate dan die van de CoaguChek XS. Bovendien moet calcium chloride worden toegevoegd om de stollingscascade op gang te brengen. De meetprincipes van de CoaguChek S, CoaguChek XS en PMS zijn zeer verschillend. Er bestaat een interactie tussen het kunstmatige controlemonster en het type coagulometer. De controlemonsters zijn niet commuteerbaar.

Score voor individuele deelnemers

Iedere deelnemer ontving een Z-score en een daarvan afgeleide score (“rapportcijfer”) voor iedere uitslag mits het aantal deelnemers met hetzelfde type coagulometer minimaal 6 was. In een vorig nummer van Tromnibus is uiteengezet welke nadelen er aan de Z-score verbonden zijn bij de beoordeling van de uitslagen [4].

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 de coagulometergroep) vindt plaats indien het aantal deelnemers in een coagulometergroep zes of meer is.

Een grootheid 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. 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, mits de deelnemer minimaal 3 van de 5 rondes heeft meegedaan. In figuur 3 en 4 zijn de percentages voldoende uitslagen van de deelnemers in 2010 weergegeven. Slechts drie deelnemers met de CoaguChek S hadden minder dan 75% voldoende uitslagen. Alle deelnemers met de CoaguChek XS hadden 75% of meer voldoende uitslagen.

Samenvatting en conclusie

In 2010 hebben vijf rondzendingen van controlemonsters voor externe kwaliteitscontrole van POC coagulometers plaatsgevonden. De mediaan VC's voor drie typen POC coagulometers waren: 4,35% (CoaguChek S); 2,8% (CoaguChek XS) en 7,75% (ProTime Microcoagulation System). Er is een trend naar lagere VC's in de afgelopen jaren tot nu toe.

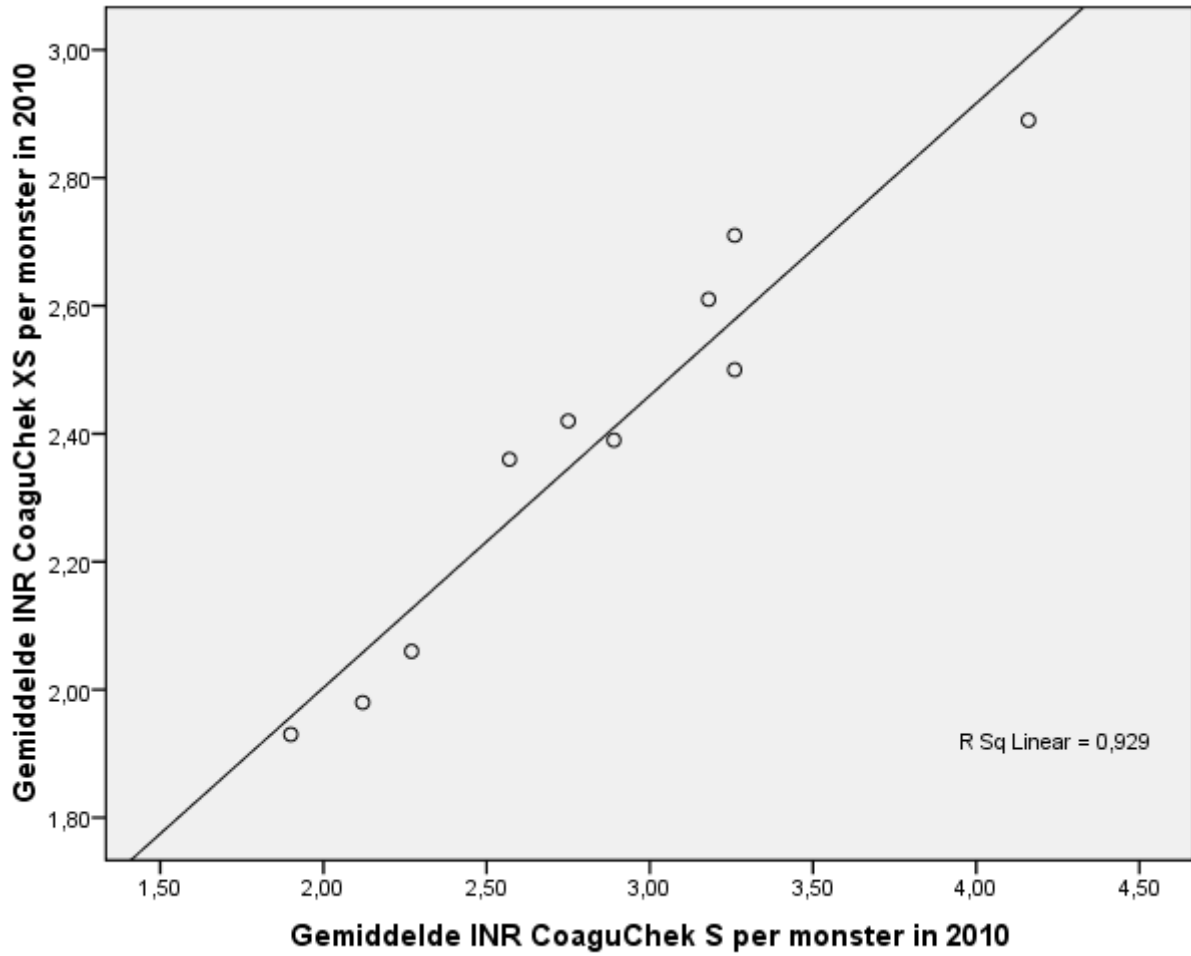
Dankwoord

De controlemonsters werden bereid en verzonden door de Business Unit Reagentia van de

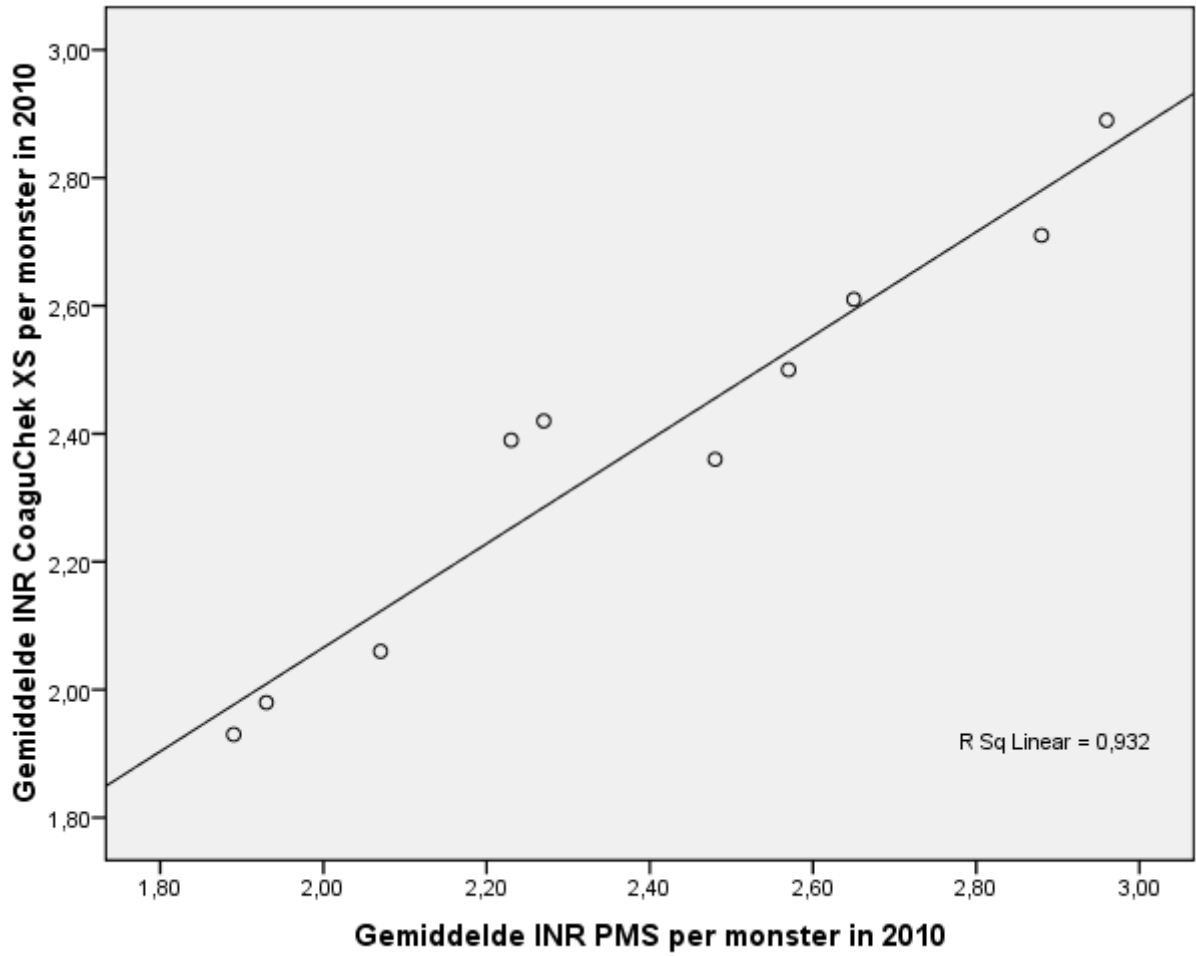
Divisie Producten van Sanquin (leiding: M. Baard). Het benodigde patiëntenmateriaal werd ter beschikking gesteld door de Stichting Trombosedienst Leiden en werd verwerkt door medewerkers van het RELAC laboratorium (E. Witteveen en E. Zoetebier). De verwerking van de uitslagen werd verzorgd door F. Versluijs, medewerker op het bureau van de FNT.

Literatuur

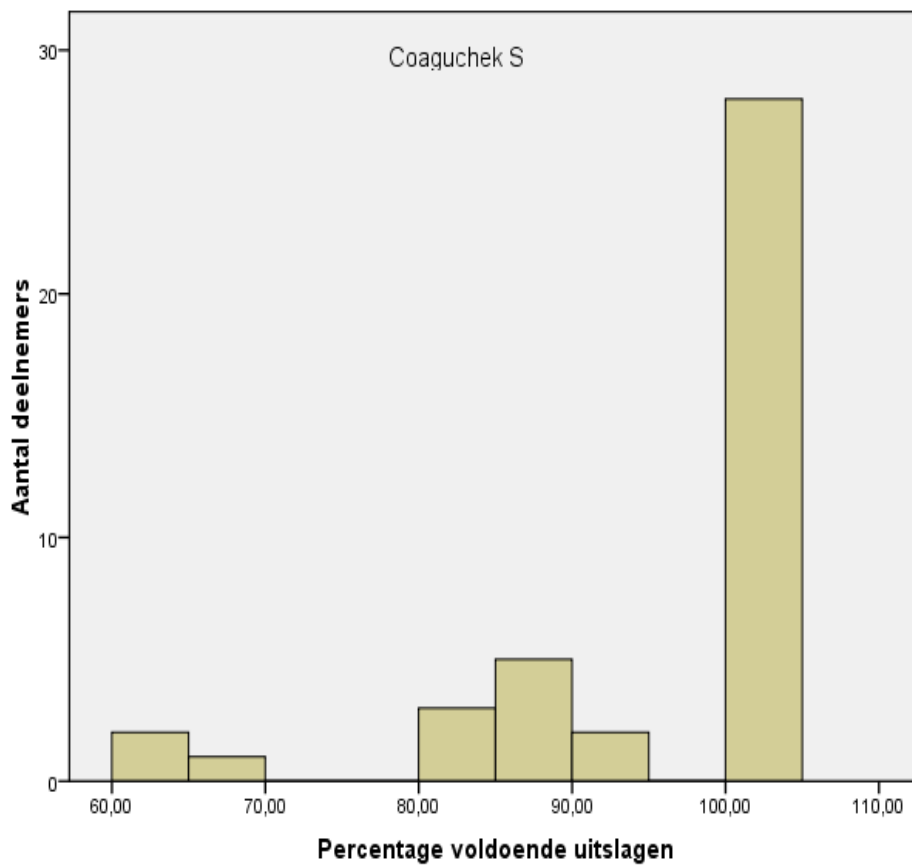
1. Reijnierse GLA, van den Besselaar AMHP, Hermans J. Een nieuw verwerkingsprogramma van ingezonden uitslagen in het kader van externe kwaliteitsbewaking. Ervaringen in 1988. *Tijdschr NVKC* 1989; 14: 122-127.
2. Van den Besselaar T. Externe kwaliteitscontrole van de INR bepaling met drie typen Point-of-Care coagulometers. *Tromnibus* 2008; 36: 19-21.
3. Moor ACE, van den Besselaar AMHP. Virusinactivering in plasma door middel van fotodynamische behandeling. Een pilot studie. *Tromnibus* 1997; 25: 44-47.
4. Van den Besselaar AMHP. Externe kwaliteitsbewaking en laboratoriumcertificaat. *Tromnibus* 1999; 27: 13-14.



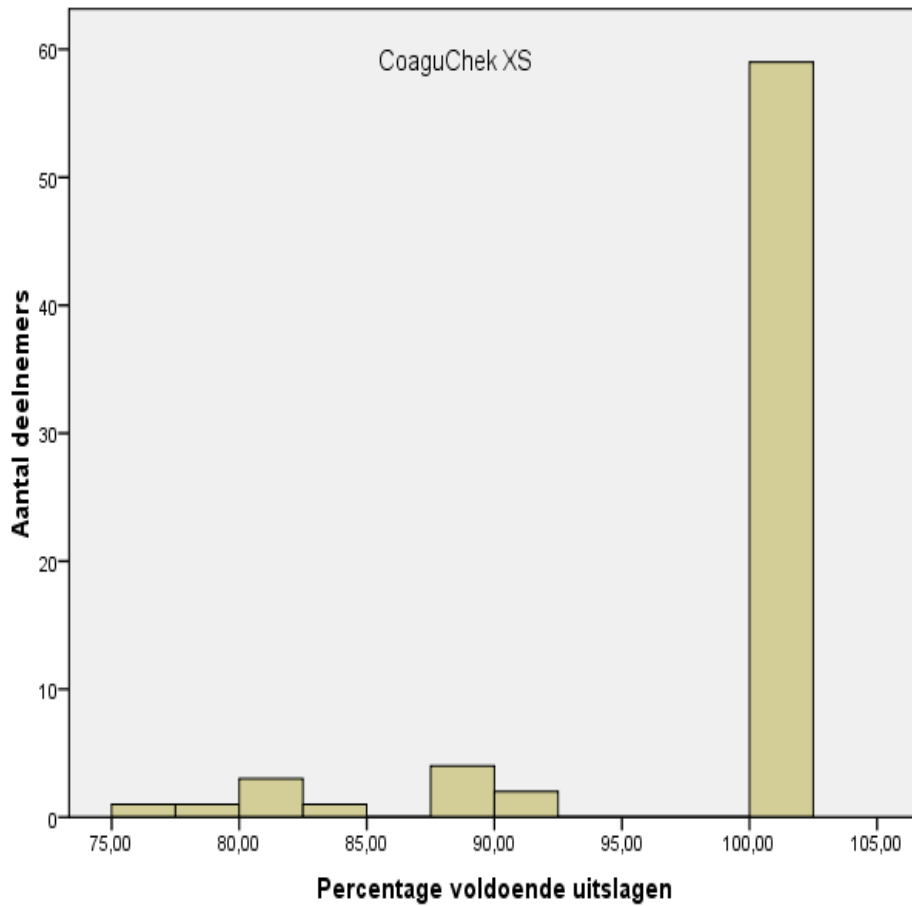
Figuur 1: Correlatie tussen gemiddelde INR uitslagen van deelnemers met de CoaguChek S en CoaguChek XS. De getrokken lijn is een regressielijn.



Figuur 2: Correlatie tussen gemiddelde INR uitslagen van deelnemers met het ProTime Microcoagulation System (PMS) en CoaguChek XS. De getrokken lijn is een regressielijn.



Figuur 3.
Histogram van het
percentage
voldoende INR
uitslagen van
deelnemers met de
CoaguChek S in
2010.



Figuur 4.
Histogram van
het percentage
voldoende INR
uitslagen van
deelnemers met
de CoaguChek
XS in 2010.

Tabel 1. POC coagulometers gebruikt door deelnemers in februari en december 2010

Coagulometer	Aantal deelnemers in februari 2010	Aantal deelnemers in december 2010
CoaguChek S	43	24
CoaguChek XS	65	72
ProTime Microcoagulation System	4	5

Tabel 2.

Uitbijters bij INR uitslagen in 2010.

Tussen haakjes is het aantal uitbijters als percentage van het totaal aantal waarnemingen uitgedrukt.

Ronde datum	CoaguChek S		CoaguChek XS	
	Aantal uitbijters	Aantal deelnemers met uitbijters bij beide monsters	Aantal uitbijters	Aantal deelnemers met uitbijters bij beide monsters
5-2-2010	8 (9,3%)	2	9 (7,1%)	0
23-4-2010	5 (6,0%)*	0	7 (5,3%)	2
25-6-2010	9 (11%)	2	10 (7,7%)	1
15-10-2010	2 (3,8%)	0	9 (7,0%)	1
10-12-2010	4 (8,5%)	1	8 (5,6%)	3*
Totaal	28 (8,0%)		43 (6,5%)	

*) 1 deelnemer had stollingstijden en INR verwisseld.

Tabel 3. Variatiecoëfficiënt (VC) van INR tussen deelnemers in 2010. In de tabel zijn de mediaan en de range van de VC's weergegeven. Ter vergelijking zijn ook de medianen in 2009 opgenomen. N.v.t. = niet van toepassing ($n \leq 5$).

Coagulometer	Tussen-lab VC (%) van INR				
	Inclusief uitbijters		Exclusief uitbijters		
	Mediaan 2010	Range 2010	Mediaan 2010	Range 2010	<i>Mediaan 2009</i>
CoaguChek S	10,45	4,3 – 79,3	4,35	3,1 – 7,1	4,95
CoaguChek XS	9,65	5,7 – 114,0	2,8	2,3 – 3,4	3,05
PMS	7,75	3,8 – 14,3	n.v.t.	n.v.t.	7,0