

Summary

van den Broek N, Keijzer J, Hopstaken R, Nabbe K. Certified POCTest for CRP in primary health care. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2012; 37: 238-244

The use of point of care testing (POCT) in primary care is increasing. However, the quality of POCT results may hamper, due to (pre- and post) analytical errors. This paper describes how the quality of POCT can be maintained at the level of the clinical chemistry laboratory when placed in primary care.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 244-246

Wel of geen duplometing bij een INR groter dan vijf op de Sysmex CA7000?

L. van der HEUL - NIEUWENHUIJSEN, P. VISSER en P.B. BERENDES

Een INR-waarde groter dan vijf wordt door veel laboratoria nog steeds bevestigd met een tweede INR bepaling uit dezelfde afnamebuis. Om te bepalen of deze duplometing met de huidige apparatuur nog relevant is, valideerden wij 2.481 INR waarden groter dan vijf met een tweede INR bepaling op de Sysmex CA7000 analyzer. De validatie resulteert in een overzicht van het verschil tussen de eerste en tweede meting. Duidelijk is dat de verschillen in het hogere INR gebied groter worden. Echter, in meer dan 99,5% van alle INR metingen groter dan vijf, is het verschil tussen de eerste en tweede meting onvoldoende relevant om het doseeradvies aan te passen. Wij concluderen dat het voldoende betrouwbaar is om de INR waarde boven de vijf in enkelvoud te meten en voeren tegenwoordig alleen nog een duplo meting uit bij een INR >8.

De belangrijkste screeningstesten voor laboratoriumonderzoek naar afwijkingen in de bloedstolling zijn de protrombintijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastintijd (APTT). Typische indicaties waarbij deze testen worden aangevraagd zijn onbegrepen bloedingsneigingen en het vervolgen van antistollingstherapie (heparine/coumarine). Het vervolgen van coumarinetherapie gebeurt met de internationaal gestandaardiseerde methode, de International Normalised Ratio (INR). Voor de komst van automatische stollingsautomaten werd de INR in duplo gemeten. Bij een verschil tussen de eerste en de tweede meting van minder dan 10% werd de uitkomst van de meting gemiddeld. Wanneer het verschil tussen de eerste en de tweede meting groter werd dan 10%, werd een

Albert Schweitzer ziekenhuis, geïntegreerd klinisch chemisch laboratorium (GKCL), Dordrecht

Correspondentie: L. van der Heul-Nieuwenhuijsen, geïntegreerd klinisch chemisch laboratorium (GKCL), Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht
E-mail: l.vanderheul@asz.nl

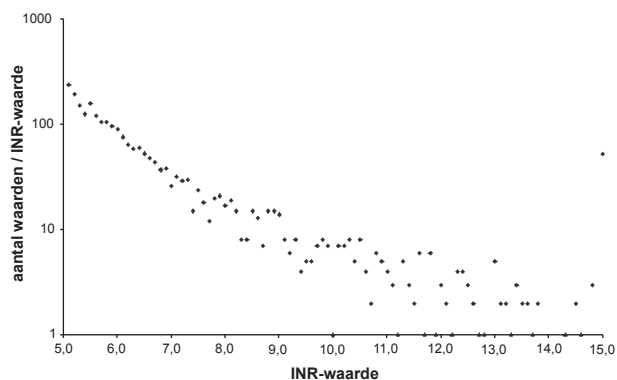
The introduction of CRP POCT in 10 primary health care centres in the south of the Netherlands is set as an example. Important aspects in this process are validation of the analysers, training of the users, quality control measurements and registration of results.

Patients, general practitioners and laboratory employees were (very) satisfied about the POCT procedure. An official guideline is needed to describe the responsibilities of involved parties and which underlines the final responsibility of clinical chemistry laboratories for POCT analysis in primary health care.

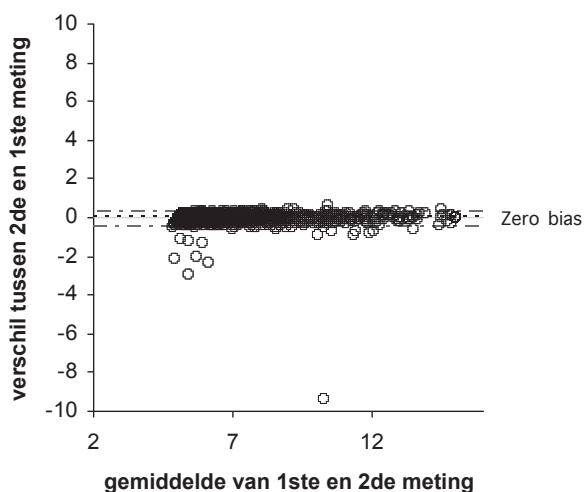
derde meting verricht. Met de komst van de geautomatiseerde stollingsautomaten verschijnen de eerste publicaties waarin de noodzaak voor een duplometing ter discussie wordt gesteld (1). De laatste relevante publicatie aangaande de INR-duplometing dateert van 1997 (2) en sindsdien is er veel veranderd binnen de geautomatiseerde stollingsautomaten. Veel laboratoria voeren nog altijd een duplometing uit bij een INR groter dan vijf, daarnaast zijn er enorme verschillen tussen afkapwaarden bij het duplo meten en het onderkennen van het fenomeen 'teruglopende INR' door pre-analytische fouten (4). Wij hebben geen (inter) nationale voorschriften kunnen vinden die een duplometing boven een bepaalde waarde voorschrijven. In dit onderzoek laten wij de relevantie zien van de duplometing van de INR > 5.

Resultaten

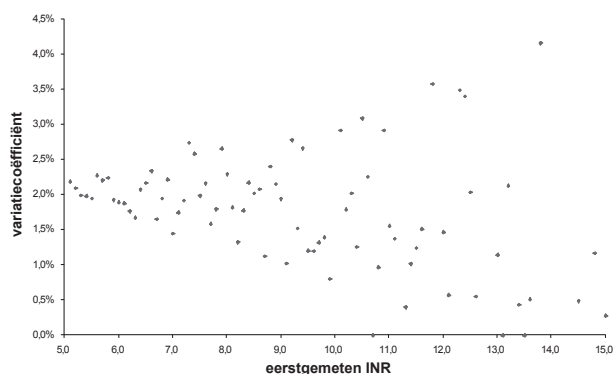
Voor het bepalen van de dupliceerbaarheid van de INR >5 werden in de periode januari t/m juni 2011, 2.481 INR waarden gecontroleerd met een tweede INR bepaling. Figuur 1 geeft de verdeling weer van het aantal bepalingen per INR waarde. Zoals te verwachten komen er in het hogere INR gebied steeds minder patiënten voor.



Figuur 1. Weergave van het aantal INR-bepalingen per INR-waarde in de periode januari t/m juni 2011



Figuur 2. Altman en Bland plot waarin eventuele trendmatige verschillen tussen de eerste en tweede controle meting zichtbaar gemaakt worden. Figuur toont alle INR metingen, inclusief 8 uitbijters, welke in tabel 1 in detail weergegeven zijn.



Figuur 3. Variatiëcoëfficiënt per INR-waarde.

Het percentage INR uitslagen >5 bedraagt circa 5% van het totaal aantal INR uitslagen. In 99,5% van alle INR metingen groter dan vijf was het verschil tussen de eerste en tweede meting verwaarloosbaar. Figuur 2 geeft dit minimale verschil aan in een Altman en Bland plot met een 95% CI: 0.04-0.06. Bekend is dat de eerste INR uitslag meestal iets hoger uitvalt dan de duplo uitslag. In 0,3% van de verhoogde waarden was de eerste INR meting fors hoger dan de duplo waarde (verschil $>10\%$). Deze 8 uitbijters zijn weergegeven in tabel 1. In figuur 3 wordt de variatiecoëfficiënt per INR-waarde weergegeven. Ook hier is duidelijk dat, na verwijdering van de 8 uitbijters, zeer behoorlijke VC's gevonden worden. Zelfs in het hoge INR-gebied (met relatief weinig monsters en dus hoge standaarddeviaties) is de VC kleiner dan 5%. Wij inventariseerden bij ruim 50 trombosediensten in Nederland bij welke afkapgrens een duplo meting gedaan werd en of zij bekend waren met het fenomeen 'teruglopende INR' zoals wij dat in 8 gevallen tegenkwamen. Tabel 2 geeft een inventarisatie van de gebruikte afkapgrens voor een eventuele duplicatie van de INR van 19 instituten in Nederland.

Tabel 1. De verschillen tussen 1^{ste}, 2^{de} en 3^{de} INR meting bij 8 uitbijters (At/m H).

INR meting	1 ^{ste}	2 ^{de}	3 ^{de}
A	5,7	4,6	4,2
B	6,0	4,8	4,5
C	6,0	3,9	3,2
D	6,6	5,3	4,9
E	6,7	4,7	2,7
F	6,9	3,9	n.t.b.
G	7,3	5,0	3,6
H	15,0	5,6	3,7

Tabel 2. Inventarisatie INR afkapgrenzen bij verscheidene trombosediensten in Nederland. De kolom teruglopende INR geeft aan of men bekend is met dit fenomeen en wat de onderliggende oorzaak is.

Instelling	Duplicatie	Teruglopende INR	Oorzaak
GKCL Trombosedienst Dordrecht/Gorinchem	INR $>8,0$	zelden	pre-analytisch
Trombosedienst Roermond	INR $>5,0$	onbekend	
Trombosedienst Maastricht	PT $>5,6$	zelden	
Stichting Trombosedienst Leiden	INR $>5,0$	nee	
Stichting trombosedienst Friesland Noord	enkelvoud	nee	
Trombosedienst Den Haag	INR $>9,5$	nee	
Trombosedienst zkh Bernhoven, Veghel	INR $>6,5$	nee	
Trombosedienst Zeeuws-Vlaanderen	INR >14	nee	
Trombosedienst zkh Rivierenland Tiel	INR $>6,0$	zelden	
Trombosedienst STAR-MDC, Rotterdam	INR $>8,0$	nee	
Trombosedienst Ropcke Zweers zkh, Hardenberg	INR $>6,0$ en INR $<1,0$	zelden	
Trombosedienst Bethesda zkh, Hoogeveen	INR $>5,0$	onbekend	
Trombosedienst Elkerliek zkh, Helmond	enkelvoud	nee	
INR Trombosedienst Nijmegen/Arnhem	INR $<1,3$ en INR $>6,0$	nee	
Saltro Trombosedienst, Utrecht	alle INR in duplo	onbekend	
Trombosedienst Groene Hart diagnostisch centrum	INR $> 6,0$	nee	
Trombosedienst Admiraal De Ruyter zkh	INR $> 6,0$	ja	pre-analytisch
Trombosedienst Diaconessenhuis Meppel	INR $> 6,0$	ja	pre-analytisch
Trombosedienst Gelre zkh, Apeldoorn/Zutphen	INR $> 5,0$	onbekend	

Het resultaat is zeer uiteenlopend, waarbij duidelijk wordt dat er geen gestandaardiseerde protocollen en rapportages zijn voor INR duplicatie in Nederland. Dit geeft aan dat er veel onduidelijkheid is over juiste afkapwaardes voor de INR duplicatie sinds de komst van de geautomatiseerde stollingsautomaten.

Conclusie

Sinds de overgang naar stollingsautomaten in ons laboratorium (medio 2000) wordt een INR-waarde groter dan vijf geconfirmeerd met een tweede INR meting. De reden voor deze duplo-meting is (deels) terug te voeren naar de tijd dat er nog geen stollingsautomaten bestonden en iedere protrombinetijd bevestigd werd met een controlemeting. Het percentage INR uitslagen groter dan vijf bedraagt circa 5% van het totaal aantal INR uitslagen. Vaak zien wij dat de eerste INR uitslag meestal iets hoger ligt dan de duplo-uitslag. In 0,3% van de verhoogde waarden was de eerste meting fors hoger dan de duplowaarde (i.e. verschil groter dan 10%). Omdat de INR-uitslag ook bij een derde meting van hetzelfde monster vaak nog verder terugzakt, schrijven wij de 'teruglopende INR' toe aan een pre-analytische fout (bijvoorbeeld door onvoldoende zwenken na afname). Het is immers onwaarschijnlijk dat bij hetzelfde monster dezelfde analytische fout tweemaal achtereenvolgend optreedt. In meer dan 99,5% van alle INR metingen groter dan vijf is het verschil tussen de eerste en tweede meting te klein en dus onvoldoende relevant om het doseeradvies aan te passen.

In de praktijk wordt binnen de trombosedienst van Dordrecht/Gorinchem, omwille van de patiëntveiligheid, bij grote discrepantie tussen de eerste en tweede meting, de hoogst gemeten INR-waarde doorgegeven. Bij de hoogst gemeten INR volgt immers de meest adequate respons die op dat moment nog mogelijk is: de patiënt mag die dag geen antistolling krijgen en wordt binnen een week opnieuw teruggezien voor INR controle. Een nieuwe afname op dezelfde dag zou natuurlijk het elegantst zijn, maar is in de praktijk van de trombosedienst niet haalbaar.

Wij concluderen dat het confirmeren van een INR waarde groter dan vijf klinisch nauwelijks consequenties heeft. In de toekomst dupliceren wij een INR waarde boven de acht met een tweede (en wellicht derde) meting. Immers, volgens het boekje 'de kunst van het doseren' kan de doseerarts boven een INR waarde van acht beslissen om de patiënt vitamine K te geven (5).

Referenties

1. Heshgegian AA, Mann JM, Cooper JH. Is duplicate testing for prothrombin time and activated partial thromboplastin time necessary? Arch Path Lab Med. 1986; 110: 520-522.
2. Scheer WD, Catrou PG, Lipscomb GE, Boudreau DA. A comprehensive evaluation of the performance of duplicate prothrombin time and activated partial thromboplastin time assays. Am J Clin Pathol. 1986; 85: 456-462.
3. Ivey L, Thom J, Baker R. Single or duplicate analysis for automated prothrombin time and activated partial thromboplastin time? Pathology. 1997; 29: 67-71.
4. van den Besselaar A. De invloed van pre-analytische omstandigheden op de protrombinetijd en INR. Trombnibus 2001; 29: 25-28.
5. Federatie Nederlandse Trombosediensten. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonisten. 2010.

Summary

van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Visser P, Berendes PB. Measurement in duplicate in case of INR results larger than 5 on a Sysmex CA7000 ? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 244-246.

Many laboratories run duplicate tests for INR values >5. To determine whether this is still relevant for modern analysers, we validated 2.481 INR values >5 with a second run on the Sysmex CA7000 analyser. This resulted in an overview of differences between the first and second measurement. Obviously the differences are greater at higher measured INR values. However, in more than 99,5% of all INR measurements >5, the difference is not relevant enough to adapt dosage of medication. We conclude that it is reliable to measure INR >5 with a single measurement and only duplicate samples with INR>8.