

Betrouwbaarheid van POCT-INR-bepalingen in de dagelijkse praktijk; de trombosedienst, de zelfmeetpatiënt en de kliniek

I.J.H. van VLODROP, M. REURSLAG, J.M. MAAS, P. MORIARTY, P.B. BERENDES en H.J. VERMEER

De kwaliteit van POCT-INR-bepalingen lijkt onomstreden. De vraag blijft of deze aanname altijd terecht is, zeker gezien de roep om snelle, eenvoudige POCT-oplossingen vanuit ziekenhuisafdelingen en eerste lijnspraktijken toeneemt.

De mate van dupliceerbaarheid van de capillaire INR bij zelfmeet- en zelfmanagementpatiënten en de vergelijkbaarheid van de INR bepaald met POCT en op het laboratorium wordt hier besproken. 14% van de capillaire POCT-INR-metingen uitgevoerd door getrainde trombosedienstmedewerkers en 11% van de metingen uitgevoerd door SEH-verpleegkundigen, wijkt $\geq 15\%$ af ten opzichte van de veneuze INR bepaald op het laboratorium. Ten aanzien van dupliceerbaarheid is geconstateerd dat ruim 8% van de POCT-metingen van zelfmeetpatiënten $\geq 10\%$ afwijkt van een tweede capillaire INR-meting op hetzelfde POCT-apparaat.

Kwalitatief goede POCT-apparatuur en reagensstrips die voldoen aan ISO 17593 criteria, leiden dus niet automatisch tot betrouwbare INR-metingen, terwijl op basis van de POCT-uitslagen wel (directe) medische beslissingen plaatsvinden. Ons advies is dat POCT-waarden gecontroleerd dienen te worden met een laboratorium-INR indien kritische beslissingen op de INR-waarde genomen worden.

De vitamine-K-antagonisten (VKA's) die in Nederland gebruikt worden, acenocoumarol en fenprocoumon, hebben een variabel biologisch effect en een smalle therapeutische breedte. Dit noodzaakt tot frequente controle van de intensiteit van antistollingsbehandeling met behulp van de International Normalised Ratio (INR) en leidt regelmatig tot aanpassingen van de dosering. Tot begin deze eeuw werd in Nederland de INR gemeten na veneuze afname en werd de dosering van de antistollingsbehandeling al dan niet aangepast door de trombosedienst.

In de afgelopen jaren is veel gepubliceerd over de positieve effecten van *Self-monitoring INR* en *INR Self-management* door patiënten in de thuissituatie (4, 5). Randvoorwaardelijk voor implementatie van deze patiëntvriendelijke toepassing bleek de ontwikkeling van kwalitatief betrouwbare Point of Care Testing

(POCT)-INR-apparatuur welke voldoen aan de criteria van de ISO 17593:2007 ['Clinical laboratory testing and in vitro medical devices - Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy'] (6-8). Na aanvankelijke scepsis is het door patiënten zelf controleren van de INR en dosering door de trombosedienst of zelfs aanpassing van de dosering door de patiënt (i.e. zelfmanagement) een aanvaardbaar alternatief gebleken voor de controle en dosering door de trombosedienst. In Nederland is ruim 13% van de patiënten met orale antistollingsmedicatie zelfmeet- en/of zelfmanagementpatiënt (eind 2013) en de verwachting is dat dit percentage jaarlijks zal toenemen (9).

Behalve zelfmeting en zelfmanagement stijgt de vraag naar de POCT-INR voor andere toepassingen. Het betreft hier de vraag voor near-patient testing (NPT) in zorginstellingen waarbij de verpleegkundige een POCT-INR verricht en de trombosedienst doseert of de behoefte aan een zogenaamde super-CITO INR in acute situaties op bijvoorbeeld de Spoed Eisende Hulp (SEH) of de Intensive Care Unit (ICU). Een goed voorbeeld is de introductie van POCT-INR op de SEH voor de beslissing voor al dan niet trombolysen bij patiënten met een herseninfarct. Ten slotte kan POCT-INR een oplossing zijn voor patiënten waarbij een venapunctie ongewenst of niet mogelijk is. In al deze situaties kan de uitkomst van de POCT-INR meting echter direct het vervolgbeleid bepalen.

Om de impact van deze ontwikkelingen van het gebruik van de POCT in de dagelijkse praktijk op de kwaliteit van de INR-meting in te kunnen inschatten hebben we een vergelijkingsstudie uitgevoerd. Het ging hierbij om de volgende drie onderzoeken: 1) vergelijk tussen de POCT-INR gemeten door een trombosedienstmedewerker en de veneuze INR-bepaling gemeten op het centrale laboratorium, 2) vergelijk tussen de POCT-INR gemeten door SEH-verpleegkundigen en de veneuze INR-bepaling op het centrale laboratorium, en 3) dupliceerbaarheid van de POCT-INR meting bij zelfmeet- en zelfmanagementpatiënten.

Methoden

POCT-INR trombosedienst versus laboratorium-INR
De CoaguChek XS POCT-apparatuur (Roche Diagnostics) van trombosedienstmedewerkers in de regio Dordrecht/Gorinchem wordt regelmatig gecontroleerd, zoals beschreven in het voorschrift van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) (10). Controle vindt plaats door bij vijf patiënten de capillaire POCT-INR meting te vergelijken met de

Result Laboratorium BV, Dordrecht

Correspondentie: Dr. I.J.H. van Vlodrop, Result Laboratorium B.V., Albert Schweitzer ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3300 AK Dordrecht
E-mail: vlodrop@resultlaboratorium.nl

laboratorium-INR op de Sysmex CA 1500 stollings-analyzer (Siemens Healthcare Nederland) na veneuze afname. Dit zijn patiënten die meer dan zes maanden door de trombosedienst behandeld worden. De metingen met de POCT-apparatuur wordt verricht door de medewerker die het apparaat beheert.

POCT-INR SEH versus laboratorium-INR

Op de SEH van het Albert Schweitzer ziekenhuis Dordrecht wordt bij een cerebrovasculair accident (CVA)-verdenking in een pilot-studie de POCT-INR bepaald met de CoaguChek XS door SEH-medewerkers. Tegelijkertijd wordt veneus materiaal afgenomen voor een laboratorium-INR op een Sysmex CA 1500 stollingsanalyzer.

Duplo INR van zelfmeet of -managementpatiënten

De CoaguChek XS POCT-apparaten van zelfmeet- of zelfmanagementpatiënten in de regio Dordrecht/Gorinchem zijn uitgelezen door de XS-connect (Roche Diagnostics, Almere). Dit levert de gegevens van alle daadwerkelijk door het apparaat bepaalde metingen. Zelfmeet- of zelfmanagementpatiënten in de regio Dordrecht/Gorinchem worden geïnstrueerd een duplo INR te bepalen wanneer de eerste meting <2,2 of >6,0 is. Met behulp van een 'in-huis' ontworpen Microsoft Excel/Access-applicatie zijn de data gefilterd op duplometingen. De data zijn gecontroleerd op duplometingen met een onderling groot INR verschil, waarbij meting 1 of meting 2 een INR-bepaling van 0,9 – 1,2 betreft. Deze metingen met een INR~1 én een groot verschil met de controlemeting zijn mogelijk bepaald bij een gezonde 'vrijwilliger' en zijn verwijderd voor vervolganalyse.

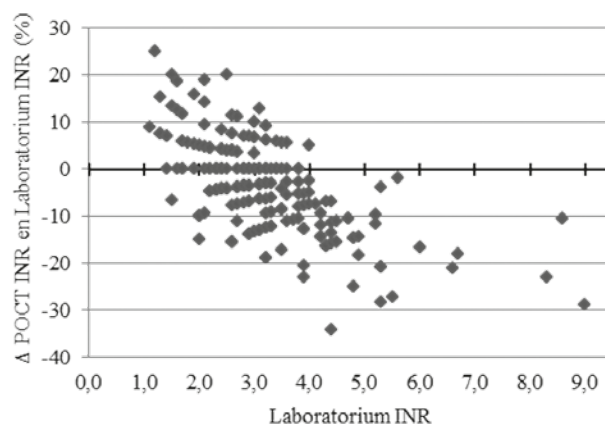
Resultaten

POCT-INR trombosedienst versus laboratorium-INR

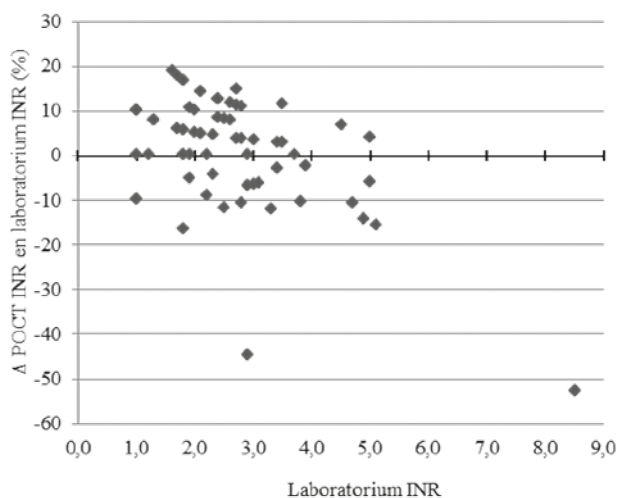
Tijdens een reguliere controle van CoaguChek XS POCT-apparatuur van trombosedienstmedewerkers zijn 215 POCT-INR metingen van 41 CoaguChek XS apparaten vergeleken met de laboratorium-INR. Figuur 1 geeft het verschil in percentage weer van de POCT-INR ten opzichte van de laboratorium-INR. Zestig procent van de POCT-INR waarden blijkt $\geq 5\%$ van de laboratorium-INR af te wijken. Twintig procent verschilt 10-15% en 14% van de metingen wijkt $\geq 15\%$ af.

POCT-INR SEH versus laboratorium-INR

Gedurende de pilotperiode (april 2013-juli 2014) op de SEH zijn 70 patiënten met een CVA-verdenking geïncludeerd, waarvan bij 62 metingen een objectief INR vergelijk kan plaatsvinden (i.e. tijdsverschil capillaire en veneuze afname maximaal een uur en zonder interventie). Figuur 2 geeft het verschil in percentage weer van de POCT-INR ten opzichte van de laboratorium-INR. Ruim tweederde (68%) van de POCT-INR waarden wijkt $\geq 5\%$ af. Bijna een derde (31%) verschilt 10-15% en 11% van de metingen wijkt $\geq 15\%$ af.



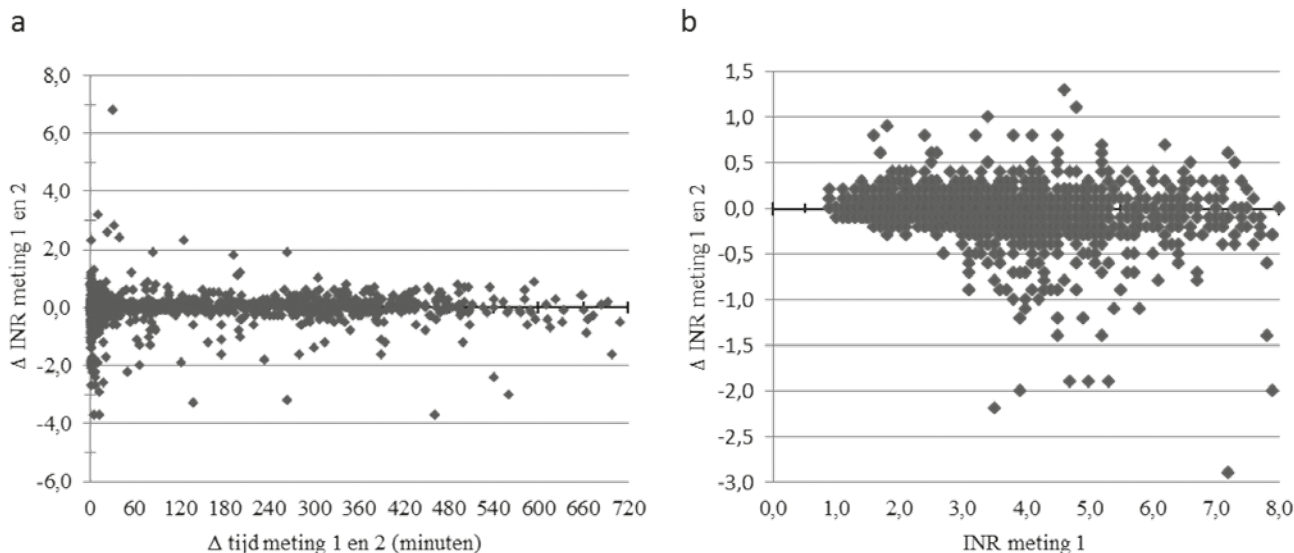
Figuur 1. Verschil in percentage tussen POCT-INR trombosedienst ten opzichte van de laboratorium-INR.



Figuur 2. Verschil in percentage tussen POCT-INR SEH ten opzichte van de laboratorium-INR.

Duplo INR van zelfmeet of -managementpatiënten

Over de periode 2009-2012 zijn in totaal zijn 86.380 INR-metingen uitgelezen door de XS-connect. Circa 8% (n=6.727) betreft twee (of meer) metingen per patiënt per dag over een INR-bereik van 0,9 – >8,0 (twee derde van alle duplo's ligt tussen de 2,2 en 6,0). Tussen de metingen zit een gemiddeld tijdsverschil van 62 minuten (range 1–1358, mediaan 9 minuten). Figuur 3.a geeft het verschil in INR weer tussen de eerste en de tweede meting met een maximaal tijdsverschil van 12 uur (n= 3.386 duplo INR-bepalingen). Figuur 3.b geeft het verschil in INR weer tussen de eerste en de tweede meting ten opzichte van de eerste meting met een maximaal tijdsverschil van 15 minuten (n= 2.232 duplo INR-bepalingen, waarvan n=20 verwijderd zijn voor vervolganalyse in verband met mogelijke meting bij een gezonde 'vrijwilliger'). Bij 61% (n=1350) van deze 2.212 duplometingen is een verschillend INR gemeten binnen 15 minuten na de eerste meting.



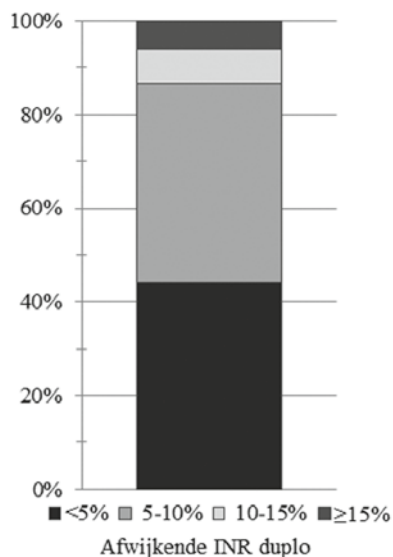
Figuur 3. (a) Verschil in INR tussen twee opeenvolgende metingen binnen 12 uur (n= 3386).
 (b) Verschil in INR tussen twee opeenvolgende metingen ten opzichte van de eerste meting binnen 15 minuten (n= 2232 duplo INR-bepalingen).

Figuur 4 laat deze afwijkende INR-duplowaarden zien, ingedeeld per categorie afwijking (<5% n=597, 5-10% n=573, 10-15% n=98, $\geq 15\%$ n=82). Circa één op de twaalf duplometingen (n=180; 8%) laat een verschil $\geq 10\%$ zien.

Discussie en conclusie

Literatuur wijst uit dat de precisie van de CoaguChek XS als zeer goed wordt ervaren (6-8). De kwaliteit van het POCT-apparaat en de meetstrips lijkt daarmee onbetwist en vraag naar eenvoudige, liefst snelle POCT-oplossingen neemt toe. De FNT adviseert een tweejaarlijkse controle van het POCT-apparaat van de zelfcontrole patiënt met het zogenaamde moeder POCT-apparaat (10). Het gebruik van twee druppels uit dezelfde capillaire afname is inmiddels een geaccepteerde (en patiëntvriendelijke) methode bij een dergelijke validatie, gezien de preanalytische fase voldoende kan worden geobserveerd.

Figuur 4. Afwijkende INR-duplowaarden (n=1350) bepaald binnen 15 minuten. Percentage (aantal) verschillende duplowaarden per categorie afwijking (<5% n=597, 5-10% n=573, 10-15% n=98, $\geq 15\%$ n=82).



Het lijkt een open deur: de betrouwbaarheid van de capillaire INR meting is niet alleen afhankelijk van de kwaliteit van het POCT-apparaat. De uitvoering van de capillaire afname heeft mogelijk grote invloed op de betrouwbaarheid van de meting. POCT INR apparaten worden volgens de FNT goedgekeurd wanneer bij controle een afwijking van <10% wordt geconstateerd ten opzichte van een moeder apparaat of <15% ten opzichte van een veneus monster (10). Uit onze vergelijkingstudies van de POCT met de laboratoriummethode blijkt dat één op de zeven tot negen capillaire POCT-INR metingen meer dan 15% afwijkt van de (reguliere) INR-meting na een veneuze afname. Een trend is daarbij zichtbaar van een positieve bias in het lage INR-gebied (i.e. POCT-INR is hoger dan de laboratoriummethode) en een negatieve bias in het hoge INR-gebied (i.e. POCT-INR is lager dan de laboratoriummethode), zie figuur 1 en 2. Vanuit de fabrikant is bekend dat POCT-INR metingen >8 niet betrouwbaar zijn.

Daarnaast blijkt dat bij patiënten die zelf meten circa één op de twaalf capillaire POCT-INR metingen meer dan 10% afwijkt van een POCT-INR controlemeting op hetzelfde apparaat. De reden van herhaling bij een INR tussen 2,2 en 6,0 is onbekend, maar kan als een vorm van bias worden gezien. De patiënt voert immers een duplobepaling uit omdat hij denkt dat het mogelijk een onjuiste meting is. Mogelijk wordt een duplo uitgevoerd indien de patiënt een onverwachte INR meet, de eerste waarde niet vertrouwt, graag een bevestiging wil zien, etcetera.

Aangenomen dat er geen sprake is van biologische variatie bij duplometingen binnen 15 minuten, mag de variatiecoëfficiënt van de INR analysemethode maximaal 4,5% zijn (10). De reproduceerbaarheid van de CoaguChek XS uitgedrukt in de variatiecoëfficiënt wordt als <4,5% beschreven (7, 8).

De geconstateerde, soms forse INR-verschillen kunnen – bij kwalitatief goede strips en POCT-apparatuur – niet anders worden verklaard, dan vanuit een niet juist verkregen bloeddruppel uit een capillaire afname.

Onbetrouwbare INR-metingen worden in deze studie gezien bij goed opgeleide patiënten (duplometingen), maar ook bij goed opgeleide trombosedienstmedewerkers en/of goed getrainde SEH-verpleegkundigen (vergelijking capillair met veneus). De betrouwbaarheid van een POCT-INR-meting is – zonder controlemeting – niet zonder meer gegarandeerd.

De impact van een onbetrouwbare meting is groot; met name rondom een klinische beslissing. INR-metingen leiden frequent tot dosisaanpassingen van de betreffende cumarine, tot vitamine K-uitgifte bij doorgeschoten INR en zelfs tot het al dan niet starten of stopzetten van andere therapieën (e.g. behandeling met LMWH, cardioversie bij atriumfibrilleren of trombolyse bij CVA).

Concluderend stellen wij dat de inzet van decentrale POCT-INR apparatuur strikt gereguleerd moet worden. Deze constatering is weliswaar niet nieuw, maar tonen wederom het belang van toezicht van het centrale klinisch chemisch laboratorium en/of een trombosedienst voor bewaking van de kwaliteit. POCT-INR waarden waar grote beslissingen op genomen worden (e.g. wel of geen trombolyse bij CVA) dienen met een laboratoriummethode gecontroleerd te worden.

Referenties

1. Hirsh J. Reversal of the anticoagulant effects of warfarin by vitamin K1. *Chest*. 1998; 114: 1505-1508.
2. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995; 333: 11-17.
3. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, Triplett DA, White RH. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 768-781.
4. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, Reddy P, Wilt TJ. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 472-482.
5. Levi M, de Bruin TA, van der Meer FJ, Cromheecke ME, de Mol BA. Self-monitoring and self dosing of oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145: 2313-2317.
6. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, Voller H. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 310-314.
7. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar AM. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res*. 2008; 123: 381-389.
8. CoaguChek XS. 2007. A system for measurement of prothrombin time [P-PT(INR)] manufactured by Roche Diagnostics. In Report from an evaluation under standardised and optimal conditions in a hospital laboratory and in primary health care organised by SKUP: Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care.
9. Samenvatting medische jaarverslagen. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. 2013.
10. Zelfmanagementprotocol. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. 2013