

## Uit de laboratoriumpraktijk

# Kwaliteitsborging van de Afinion C-reactieve proteïne (CRP) point of care test in de eerstelijnspraktijk

A. ALBERSEN, K. MOHRMANN en J.H.M. SOUVERIJN

De vraag naar een CRP point of care test (POCT) in de eerstelijns is gegroeid naar aanleiding van de Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) standaard "Acuut hoesten". Ons laboratorium heeft tachtig Afinion POCT geplaatst bij huisartspraktijken voor de bepaling van CRP. Naast de wekelijkse interne kwaliteitscontroles worden de Afinion apparaten maandelijks vergeleken met de CRP assay van het klinisch chemisch laboratorium met behulp van serum van patiënten. In het najaar van 2012 zagen wij in ons maandelijks vergelijk een opvallende positieve bias in de CRP meting van de Afinion. Deze afwijkingen werden niet opgemerkt met de wekelijkse interne kwaliteitscontroles. Met behulp van serum van patiënten is de CRP meting op de Afinion met twee verschillende lotnummers vergeleken met de Unicel DxC en de Cobas 8000 analyzers. De Afinion vertoonde een lotnummer afhankelijke positieve bias die kan oplopen tot 17,9%. Daardoor kunnen ten onrechte antibiotica aan patiënten worden verstrekt in het kader van de NHG-standaard "Acuut hoesten". Dit onderzoek toont de noodzaak aan van externe kwaliteitsborging van CRP POCT in de huisartsenpraktijk door een geaccrediteerd laboratorium.

*Trefwoorden: CRP, POCT, Afinion, huisarts*

Sinds de publicatie (1) van de eerste herziening van de NHG-standaard "Acuut hoesten" is de vraag naar de CRP point of care test (POCT) in de huisartsenpraktijk flink gegroeid. Huisartsen gebruiken de CRP uitslag om onderscheid te maken tussen een pneumonie of een onschuldige luchtweginfectie bij de matig zieke volwassen patiënt. Deze mogelijkheid kan leiden tot preventie van onnodig antibioticagebruik en het voorkomt resistentie.

Op basis van de CRP uitslag worden de patiënten in drie groepen verdeeld: te weten: uitslagen <20 mg/l, uitslagen van 20 tot en met 100 mg/l en >100 mg/l. Bij een CRP uitslag >100 mg/l of <20 mg/l krijgt de patiënt respectievelijk wel of geen antibiotica voorgeschreven. In de categorie 20-100 mg/l zal de behandelaar antibiotica voorschrijven op basis van het klinisch beeld. Gezien de afkapwaarden is het van

belang dat rond deze beslisgrenzen de juiste waarden worden verkregen.

Sinds januari 2012 biedt de Stichting Huisartsen Laboratorium groep (SHL-groep) de huisartsen de mogelijkheid om een CRP sneltest uit te voeren in de praktijk met behulp van de Afinion AS 100 (Axis-Shield). Op dit moment heeft het laboratorium circa 80 m<sup>2</sup> geplaatst wat wordt uitgebreid tot 150 m<sup>2</sup>. Bij de introductie en implementatie van de bepaling in een huisartsenpraktijk wordt de assistente van de huisarts door medewerkers van het laboratorium geïnstrueerd om de bepaling op de juiste manier uit te voeren.

Om kwaliteit te borgen worden er wekelijks interne kwaliteitscontroles met controlevloeistoffen verricht op locatie. Gezien het feit dat deze controle beperkt is, verzorgt de SHL-groep voor de huisartsen een extra controle door middel van een maandelijks vergelijking met serummonsters van patiënten. Hierbij wordt de CRP uitslag van het klinisch chemisch laboratorium (Cobas) op twee niveaus (een laag monster (<20 mg/l) en hoog monster (>60 mg/l)) vergeleken met de CRP POCT in de huisartsenpraktijken. De uitslagen worden door de klinisch chemicus beoordeeld. Sinds het najaar van 2012 viel in onze maandelijks serumcontroles en bij nieuwe apparaatvalidaties (methodevergelijking met serum) een positieve afwijking van de CRP Afinion uitslagen op ten opzichte van het klinisch chemisch laboratorium. Dit kan ertoe leiden dat de patiënt ten onrechte antibiotica voorgeschreven krijgt en dat daarbij het doel van CRP POCT in de huisartsenpraktijk, voorkoming van resistentieontwikkeling, wordt ondermijnd.

Om het waargenomen verschil te kunnen kwantificeren en mogelijk te verklaren is verder onderzoek opgezet waarbij de CRP is gemeten in serummonsters van patiënten met zowel de Afinion, met twee verschillende lotnummers cartridges, en twee verschillende chemie-analyzers.

### Materialen en methoden

Patiëntenmonsters zijn verzameld van willekeurige patiënten bij wie de CRP was aangevraagd, bepaald en gerapporteerd. De monsters werden dagelijks uit het bestand geselecteerd en in de koelkast (4°C) bewaard tot verdere analyse. De verzamelde serummonsters (n=51, CRP range 8-160 mg/l) zijn op één dag geanalyseerd op de Cobas 8000 (Roche Diagnostics) en tweemaal op één Afinion AS 100 (Axis-Shield) met

SHL, Etten-Leur

E-mail: a.albersen@gmail.com

cartridges van verschillende lotnummers (lotnummer 1: 10163029 en lotnummer 2: 10162562). De volgende dag (opslag en vervoer bij 4°C) zijn de CRP bepalingen uitgevoerd met behulp van een Unicel DxC 600 (Beckman-Coulter) op een ander laboratorium.

Analyse-IT en Microsoft Excel zijn gebruikt voor de statistische analyse van de resultaten. Passing-Bablok en de difference plot zijn gebruikt voor respectievelijk de regressieanalyse en de biasberekening.

### Resultaten

De CRP metingen met de Afinion vertonen een lotnummer afhankelijke positieve bias ten opzichte van de Unicel en Cobas. Met behulp van regressieanalyse zijn de volgende vergelijking gevonden tussen de Afinion en de Cobas:  $y = 1,30x - 3,01$  en  $y = 1,10x + 0,75$  met respectievelijk lotnummer 1 en lotnummer 2 cartridges (figuur 1). De Afinion CRP uitslagen hebben een gemiddelde positieve bias van 17,9% (lotnummer 1) en 11,2% (lotnummer 2) ten opzichte van de Cobas CRP resultaten.

In de vergelijking met de Unicel zijn de correlaties:  $y = 1,22x - 2,64$  en  $y = 1,02x + 1,81$  met respectievelijk lotnummer 1 en lotnummer 2 cartridges (figuur 1). De Afinion CRP uitslagen hebben een gemiddelde

positieve bias van 11,8% (lotnummer 1) en 5,8% (lotnummer 2) ten opzichte van de Unicel CRP resultaten.

De gevonden correlatie tussen de Unicel en Cobas uitslagen:  $y = 1,06x - 0,35$ . De Unicel meet 5,0% hogere CRP waarden ten opzichte van de Cobas ( $p < 0,05$ ). Tevens laten de verschillende lotnummers cartridges onderling een significant verschil zien. Dit verschil is zowel bij de vergelijking met de Cobas als met de Unicel aanwezig (figuur 1).

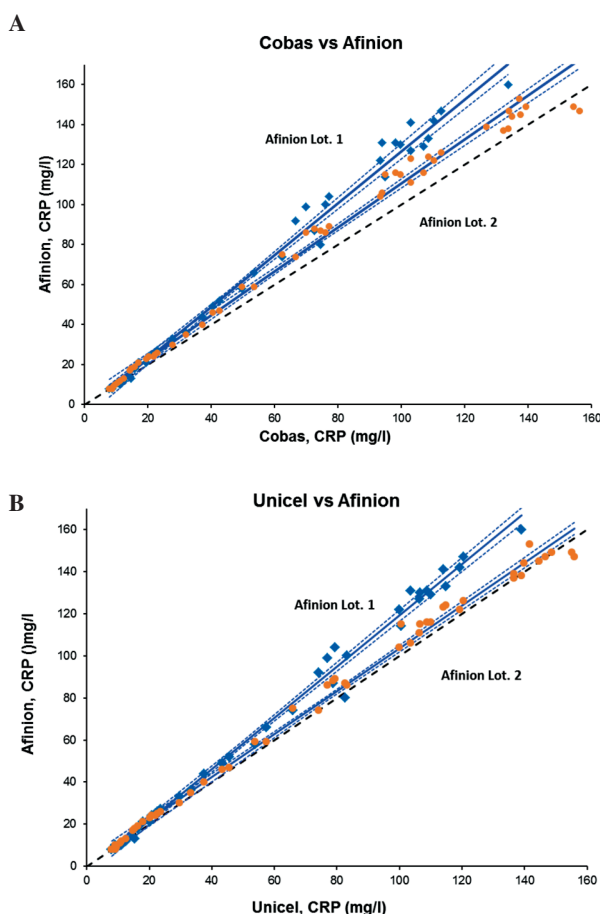
### Discussie

Om er zeker van te zijn dat ons laboratorium de CRP waarden juist meet zijn de resultaten van het laatste jaar van het SKML programma meegenomen in de beschouwing. Te zien is dat het klinisch chemisch laboratorium (Cobas) goed scoort in vergelijking met de consensuswaarde (figuur 2).

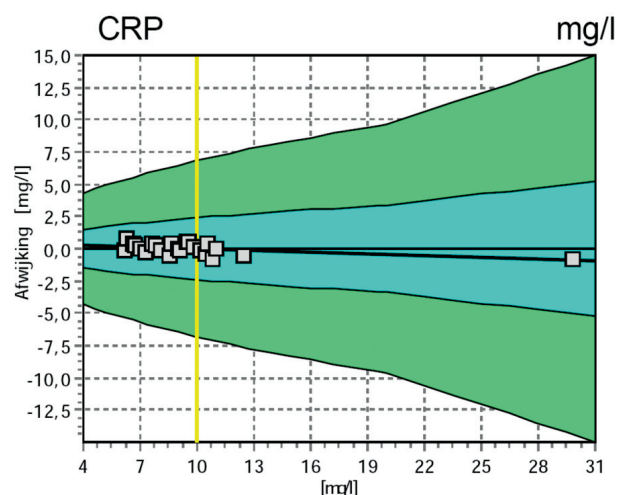
De positieve bias van de CRP metingen van de Afinion ten opzichte van onze routine CRP assay (Cobas) is in patiëntenmateriaal aantoonbaar. Dit verschil blijkt afhankelijk te zijn van het lotnummer van de cartridges die bij de Afinion werden gebruikt (17,9% en 11,2% voor respectievelijk lotnummer 1 en 2 cartridges). Om meer zekerheid te hebben dat de waargenomen afwijking niet aan de Cobas-Afinion situatie gebonden is werd ook een CRP assay (Unicel) van een ander laboratorium betrokken bij de metingen. Ook hier bleken de CRP resultaten van de Afinion een lotnummer-afhankelijk positieve bias te hebben. De positieve bias ten opzichte van de Unicel is minder groot namelijk 11,8% en 5,8% voor respectievelijk lotnummer 1 en 2 cartridges. Dit is te verklaren doordat de Unicel de CRP gemiddeld 5,0% hoger meet dan de Cobas.

In het Tijdschrift van de NVKC 2012 is al eerder melding gemaakt van lotnummerafhankelijke verschillen tussen de Afinion CRP cartridges bij een andere klinisch chemisch laboratorium (2).

De fabrikant Axis-Shield claimt een uitstekende overeenkomst met dezelfde immunoturbidimetrische methode ( $y = 1,01x + 0,8$ ) die ons laboratorium gebruikt (3). Gezien de door ons gevonden afwijkingen hebben wij contact opgenomen met Axis-Shield in Noorwegen en onze data met hen gedeeld. In reactie



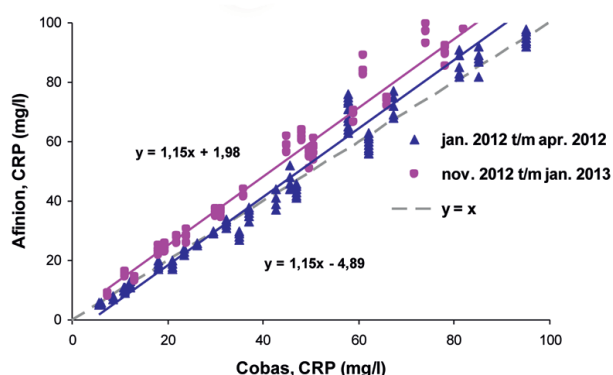
**Figuur 1.** Passing-Bablok regressieanalyse van 51 serummonsters. A) CRP gemeten op de Cobas en vergeleken met de Afinion met lotnummer 1 ( $y = 1,30x - 3,01$ ) en lotnummer 2 ( $y = 1,10x + 0,75$ ) cartridges. B) CRP gemeten op de Unicel en vergeleken met de Afinion met lotnummer 1 ( $y = 1,22x - 2,64$ ) en lotnummer 2 ( $y = 1,02x + 1,81$ ) cartridges. De lijn  $y = x$  is weergegeven als gestreepte lijn en de 95 % betrouwbaarheidsintervallen zijn weergegeven als blauw gestippelde lijnen.



**Figuur 2.** SKML Jaarrapport 2012 combi immunochemie van SHL-groep. CRP gemeten met de Cobas (Roche Diagnostics) chemieanalyser.

hierop geeft de fabrikant te kennen interlot variatie tot een minimum te beperken. In de fabriek worden de met antistof gecoate membranen in vier parallelle productlijnen geproduceerd binnen één lotnummer. Men kan dit terugzien aan de hand van de nummering op de verpakking (nummer 1 t/m 4) van de Afinion CRP cartridge. Dit betekent dat er binnen één lotnummer vier fabricageprocessen aanwezig zijn. Verder gaf de fabrikant aan dat de Afinion CRP stelselmatig te laag scoorde (5-15%) in de Zweedse externe kwaliteitsrondzendingen (Equalis). Axis-Shield heeft toen besloten om medio 2012 de Afinion CRP assay te herkalibreren met 6-8% hogere waarden tot gevolg. Dit geldt vanaf Afinion CRP assay lotnummer 10156514 en hoger waarbij ook de controle vloeistoffen van de fabrikant zijn aangepast. Deze herkalibratie is niet aan de Nederlandse gebruiker kenbaar gemaakt. Retrospectief kunnen we deze herkalibratie aantonen door de periodieke CRP vergelijkingen met serum (Afinion vs Cobas) van de periode januari t/m april 2012 te vergelijken met de periode november 2012 t/m januari 2013 (figuur 3). Men ziet duidelijk dat in laatgenoemde periode er een positieve afwijking (off-set  $\pm 7$  mg/l) is t.o.v. de eerdere periode. Deze herkalibratie is er de oorzaak van geweest dat er een positieve CRP afwijking van de Afinion ten opzichte van onze laboratoriumresultaten is ontstaan.

Vanwege het effect van de geconstateerde afwijkingen op de waarden die rond de besliscgrenzen worden waargenomen hebben wij de huisartsen die de Afinion voor CRP bepalingen gebruiken per brief op de hoogte gesteld van de bevindingen. Gemeld is dat een CRP Afinion uitslag een positieve afwijking kan hebben in vergelijking met de CRP uitslag van het klinisch chemisch laboratorium. Daarom moet men extra waakzaam zijn rond de klinische besliscgrenzen van 20 mg/l en 100 mg/l CRP zoals beschreven in NHG-standaard "Acuut hoesten". Het gevaar is aanwezig dat een patiënt onterecht antibiotica krijgt voorgeschreven ten gevolge van een foutpositieve CRP uitslag. Aan de hand van deze gegevens hebben we besloten om enkel één lotnummer cartridges te distribueren aan huisartsen en hebben hierover duidelijke afspraken gemaakt met de Nederlandse distributeur. Aan het einde van het



**Figuur 3.** Periodieke CRP vergelijkingen met serum (Afinion vs Cobas) van de periode januari t/m april 2012 ( $y = 1,15x - 4,89$ ) en van de periode november 2012 t/m januari 2013 ( $y = 1,15x + 1,98$ ). In laatgenoemde periode is er sprake van een positieve verschuiving van  $\pm 7$  mg/l t.o.v. de periode januari 2012 t/m april 2012. De lijn  $y = x$  is weergegeven als gestreepte lijn.

lotnummer worden verschillende nieuwe lotnummers cartridges opgevraagd en gevalideerd. Het lotnummer met de beste prestaties en minste bias ten opzichte van ons laboratorium wordt in circulatie gebracht.

Externe kwaliteitsrondzendingen voor CRP POCT zijn op heden niet beschikbaar maar gezien onze gegevens wel noodzakelijk. Mede met behulp van onze maandelijks controles met patiëntenmateriaal hebben wij deze interlotvariatie geconstateerd. Dit pleit voor het gebruik van onafhankelijke externe rondzendingen voor CRP POCT assays en indien niet aanwezig periodieke controles door een geaccrediteerd laboratorium met patiëntenmonsters. Vanwege de besliscgrens voor de huisartsen aangaande antibioticatoediening verdient het aanbeveling de SKML rondzendingen uit te breiden met monsters rond 100 mg/l.

Onlangs is een rapport verschenen van het RIVM met daarin de conclusie dat in de huisartspraktijk weinig aandacht is voor kwaliteitsaspecten zoals kalibratie, onderhoud en bewaarcondities (4). Het is daarom noodzakelijk dat POCT in de huisartspraktijk onder supervisie staat van een geaccrediteerd laboratorium dat nauwlettend toeziet op de kwaliteitsborging.

### Conclusie

De CRP gemeten met de Afinion geeft hogere uitslagen in vergelijking met de Cobas- en UniceL CRP assay waardoor mogelijk te hoge waarden aan de patiënten worden toegekend. Dat kan mogelijk leiden tot onterecht antibiotica gebruik in het kader van de NHG-standaard "Acuut hoesten". Daarbij laten de verschillende lotnummers van de CRP Afinion cartridges een aanzienlijke interlotvariatie zien. Deze afwijkingen werden niet opgemerkt door de aangeleverde controle-materialen van de POCT fabrikant maar wel door periodieke vergelijking met het klinisch chemisch laboratorium met bloedmonsters van patiënten. Dit onderzoek toont de noodzaak aan van externe kwaliteitsborging met betrekking tot CRP POCT in de eerstelijnspraktijk door een geaccrediteerd laboratorium.

### Dankwoord

Wij willen graag Dr. L.J. Mostert (Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Van Weel Bethesda ziekenhuis) bedanken voor het bepalen van CRP m.b.v. de UniceL Dx C 600 analyzer.

### Referenties

1. Verheij THJM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP, Sachs APE, Thiadens Verlee E. NHG-Standaard Acuut hoesten (Eerste herziening). Huisarts Wet. 2011; 54(2): 68-92.
2. van den Broek N, Keijzer J, Hopstaken R, Nabbe K. Gecertificeerde CRP sneltest in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2012; 37: 238-243.
3. Tøn H, Borch M, Holtlund J, Dworsky E, Kvam C, Prestegård E. Poster: Afinion™ CRP – A new point of care test for determination of C-reactive protein in human serum/plasma and whole blood. Presented at the 17th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EuroMedLab 2007), Amsterdam, 2007.
4. de Vries CGJCA, Doggen CJM, Geertshuis M,



Hilbers-Modderman ESM, Kusters RGCM, Verheij RA, Geertsma RE. Point-of-care testing in primary care in the Netherlands: Management of patient safety related aspects. RIVM Rapport 360121001, 2012.

### Summary

Albersen A, Mohrmann K, Souverijn JHM. Quality control of the Afinion C-reactive protein (CRP) point of care test in a primary care setting. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014; 39: 25-28

Dutch general practitioners (GP) use the CRP point of care test (POCT) to differentiate mild lower respiratory tract infection from pneumonia in moderately sick adults. In the latter antibiotics will be prescribed as mentioned by the Dutch practice

guideline "acute cough". Our laboratory provides eighty GP's with CRP POCT (Afinion). Recently, discrepancies were found between the Afinion and our laboratory CRP assay in our monthly comparison using patient sera. This was not observed in the weekly internal quality controls with control levels from the manufacturer. We set-up a laboratory controlled study whereby the Afinion, with two different lot numbers of cartridges, was compared with the Unicel- and the Cobas CRP assays. The Afinion showed a lot number dependent positive bias compared to the Unicel- and Cobas CRP assays which can be up to 17.9% and could possibly lead to unjust use of antibiotics. Above results demonstrate the necessity for external quality assessment for CRP POCT assays in Dutch primary health care.

*Key words:* CRP, POCT, Afinion, Primary Care

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014; 39: 28-30

## Een bloeddonor met MoM-heupprothesen

J. JELSMA<sup>1</sup>, H. KLEINVELD<sup>2</sup> en I. HEYLIERS<sup>3</sup>

Sinds 2004-2005 worden metaal op metaal (MoM) heupprothesen geplaatst in de Nederlandse ziekenhuizen. Deze techniek kan worden toegepast in zogenaamde resurfacing heupprothesen, maar ook in heupprothesen met een conventionele steel en een grote metalen kop (LHMoM - Large Head MoM). Beide type prothesen zijn sinds 2011 in opspraak (1). Onderzoek toont aan dat vrijgekomen metaalpartikels een lokale en in sommige gevallen systemische reactie kunnen veroorzaken. Op den duur kan dit leiden tot osteolyse en loslating van een of beide componenten van de prothese (2). In het bloed kunnen verhoogde, en soms toxische, concentraties kobalt en chroom worden gevonden. Hier wordt een casus gepresenteerd waarin plaatsing van resurfacing heupprothesen gecompliceerd wordt door een collumfractuur waarvoor revisie naar een LHMoM-prothese plaatsvond. De patiënt in kwestie is een bloed- en plasmadonor met verhoogde kobalt- en chroomwaarden in het bloed.

### Casus

Patiënt (M, 1945) presenteert zich op de polikliniek orthopaëdie met pijn in de lies, startpijn, ochtendstijfheid en bewegingsbeperking - rechts meer dan links - met een beperkte loopafstand. Een röntgenfoto van bekken en heup toont arthrosekenmerken van het heupgewricht beiderzijds: versmalde gewrichtsspleet, sclerose en osteofytvorming. Er wordt besloten tot het plaatsen van een resurfacing heupprothese rechts, enkele maanden later gevolgd door links. Een maand

na de laatste operatie ontstaat er in toenemende mate een hevige pijn aan de linker heup. Röntgenfoto toont een mediale collumfractuur links met dislocatie waarvoor een revisie naar een LHMoM-Heupprothese plaats vindt. De revalidatie verloopt ongecompliceerd. Vijf probleemloze jaren later wordt laboratoriumonderzoek naar de metaalconcentraties uitgevoerd en toont (referentiewaarden tussen haakjes): kobalt 127 nmol/l (0-20 nmol/l) en chroom 204 nmol/l (0-40 nmol/l). Een Metal Artefact Reduction Sequences (MARS)-MRI toont geen aanwijzingen voor pseudotumoren. Patiënt geeft bij dit bezoek aan bloeddonor te zijn.

### Beschouwing

Midden jaren '90 werd de tweede generatie MoM-resurfacing prothese geïntroduceerd als de prothese die kon worden geplaatst terwijl het collum femoris grotendeels intact blijft. Zo zou bij een revisie slechts een 'primaire' osteotomie nodig zijn. Bovendien zou een vloeistoflaagje tussen de metaal oppervlakken ervoor zorgen dat de wrijving vrijwel nihil is. Door de grote diameter van de kop is het risico op luxaties van de prothese lager: 0-1,8%. Er bleek echter een hoog percentage complicaties te bestaan. Een hiervan, een collumfractuur, heeft een incidentie van 0,4-6,0% (3). Een andere belangrijke complicatie is het vrijkomen van metaalpartikels. Op de metaalpartikels bleek een heftige lokale weefselreactie ('aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion' (ALVAL) te kunnen ontstaan (2-4). Er lijkt een relatie te bestaan met de positie en grootte van de kom.1 Revisiepercentages na 5 jaar variëren van 3,5% tot 10,9% (3). Indien een resurfacing prothese wordt gereviseerd kan ervoor gekozen worden de cup te laten zitten en een heup te

*Semi-arts Orthopaëdie<sup>1</sup>, Klinisch Chemicus<sup>2</sup>, Orthopaëdisch Chirurg<sup>3</sup> allen te Atrium Medisch Centrum, Heerlen*

E-mail: jetsejelsma@gmail.com