

Stolling en Commuteerbaarheid

Ton van den Besselaar

(Afdeling Trombose en Hemostase,

Coagulation Reference Laboratory,

Leids Universitair Medisch Centrum),

Louis Reijnierse (Sectie Stolling SKML)

Onderwerpen

- Wat is commuteerbaarheid?
- INR bepaling
- Fibrinogeen bepaling

Commuteerbaarheid

- “Commutability” werd voor het eerst geïntroduceerd door C. Fasce et al. (1973).
- CLSI (C53-P) definitie: “The equivalence of the mathematical relationships among the results of different measurement procedures for a reference material and for representative samples of the type intended to be measured.”

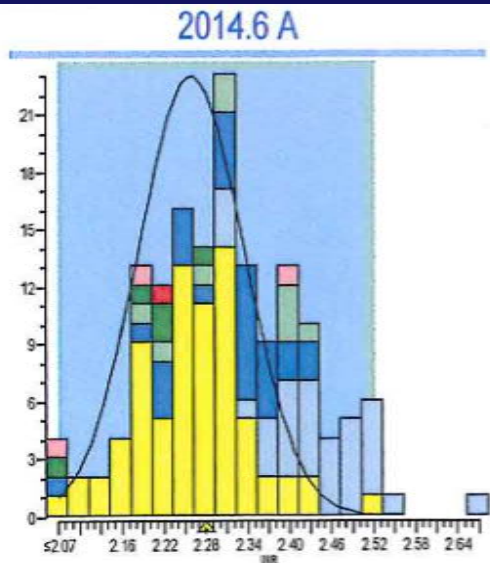
Waarom is commuteerbaarheid belangrijk?

- Toekenning van waarden aan een referentie materiaal (m.n. certified reference material, zie ISO Guide 35).
- Bruikbaarheid als testmateriaal in externe kwaliteitscontrole.

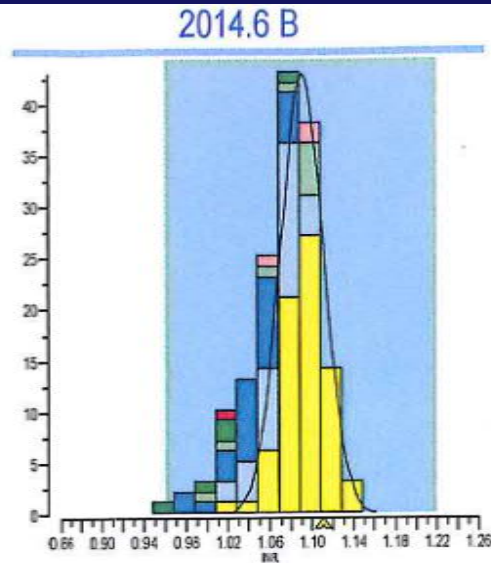
Hoe valideer je commuteerbaarheid?

- Regressie analyse m.b.v. 95% predictie interval
- Multivariate Statistical Techniques

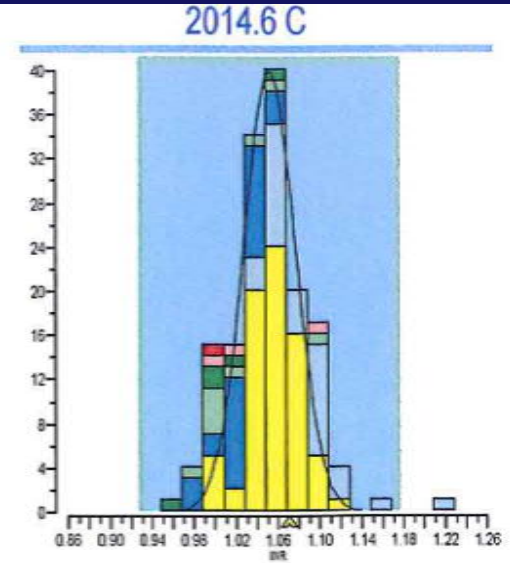
SKML Sectie Stolling PT-INR



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	2.26	2.26	2.31	2.28
SD	0.08	0.08	0.11	
n	73	73	152	
nu	1	1	1	



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.090	1.090	1.076	1.11
SD	0.021	0.021	0.030	
n	73	73	152	
nu	0	0	3	



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.052	1.052	1.048	1.07
SD	0.025	0.025	0.033	
n	73	73	152	
nu	0	0	2	

Legenda

- Dade Innovin (Siemens Healthc.Diagn.)
- STA Hepato Quick (Roche)
- HemosIL Recombiplastin 2G (LL)
- STA Neoplastin-R (Roche)
- Thromborel-S (Siemens Healthcare Diagnostics)
- TriniCLOT PT Excel S (Trinity Biotech)

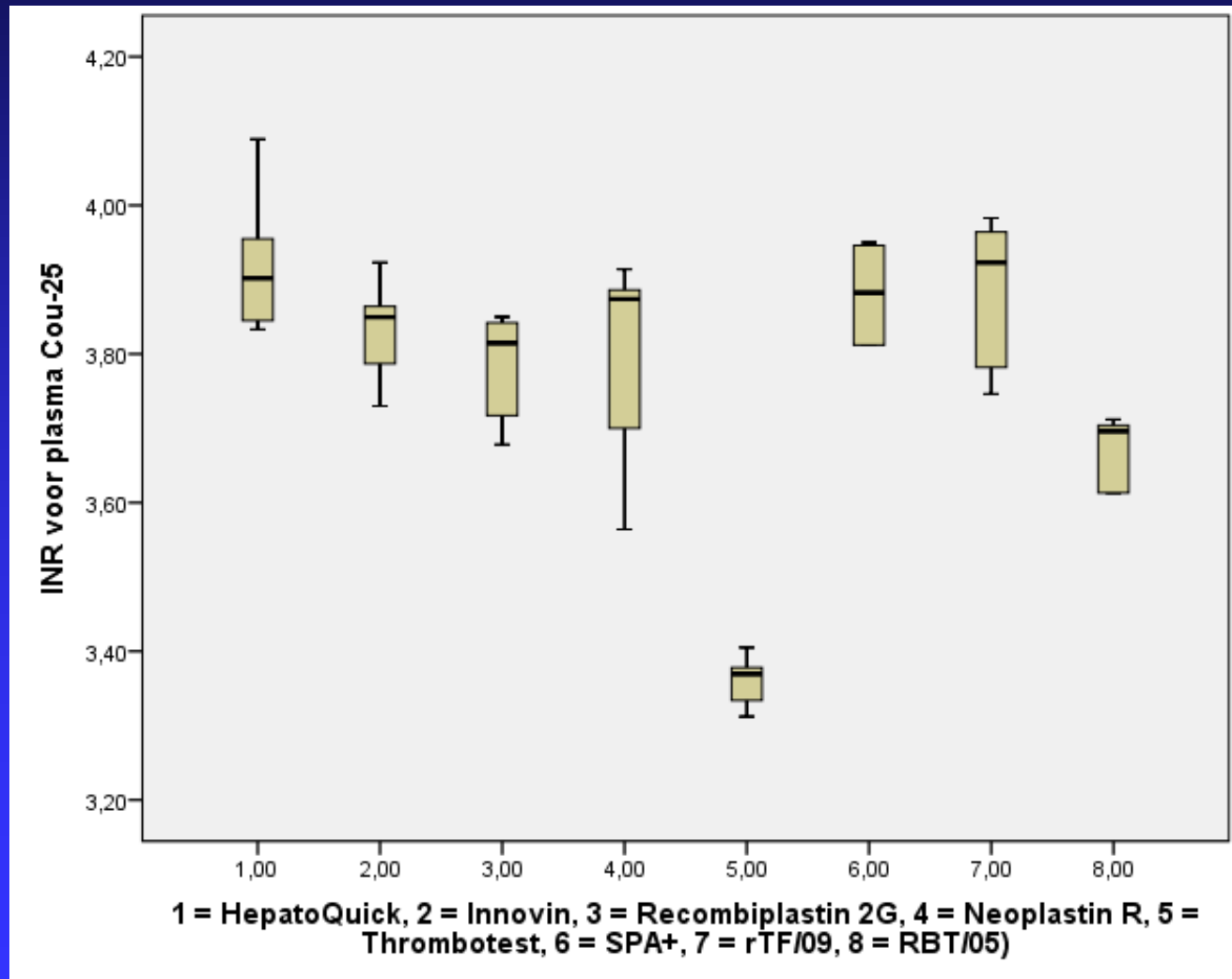
PT-INR Reagentia (Thromboplastin)

Reagens	Oorsprong	Leverancier
Hepato Quick	Rabbit brain, combined	Roche Diagnostics
Innovin	Recombinant human	Siemens
Recombiplastin 2G	Recombinant human	Werfen
Neoplastin R	Recombinant human	Diagnostica Stago
Thrombotest	Bovine brain, combined	Axis-Shield
SPA Plus	Rabbit brain, combined	Diagnostica Stago
rTF/09	Recombinant human	World Health Organization
RBT/05	Rabbit brain	World Health Organization

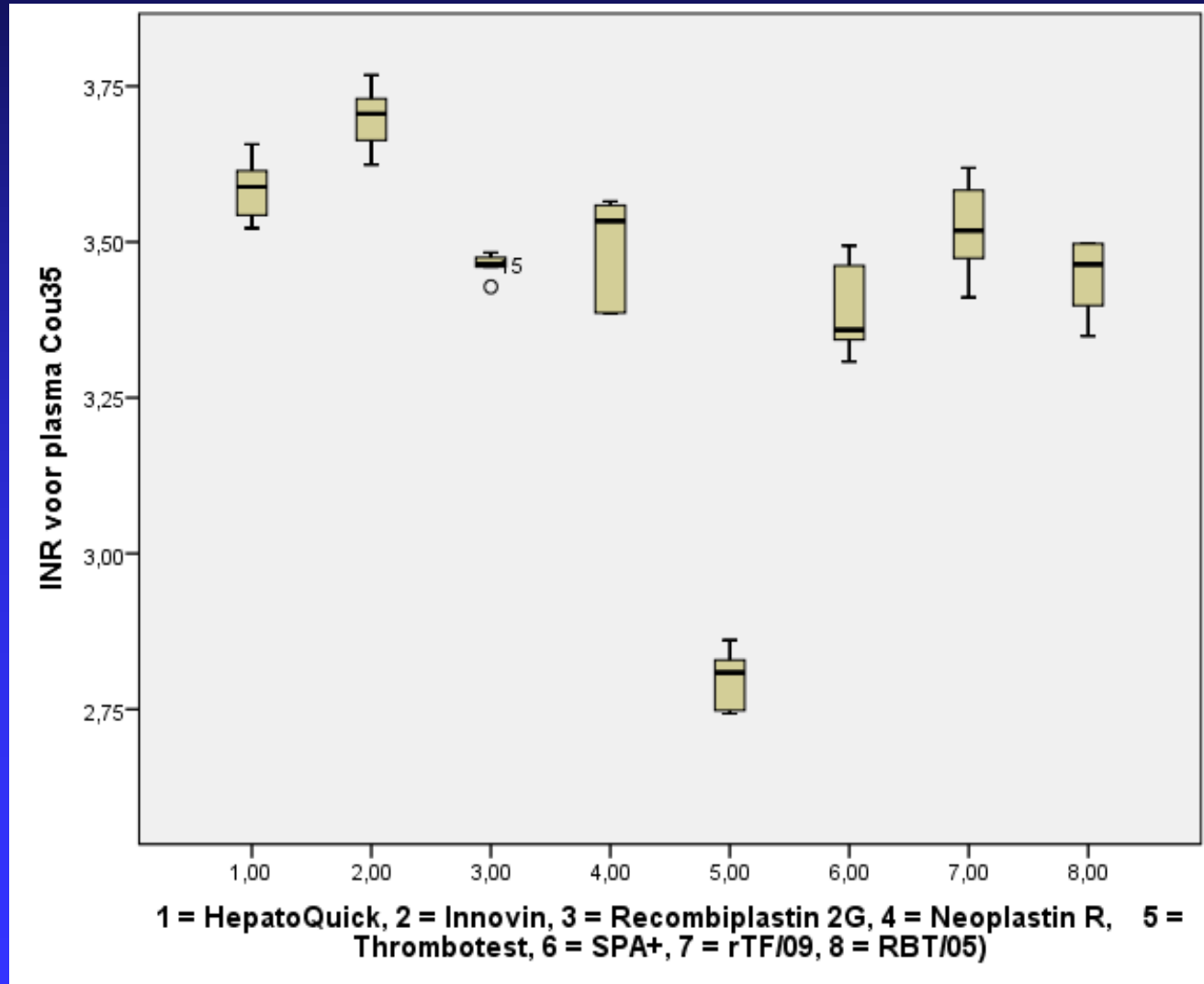
PT-INR measurement procedures

Reagens	Stollingsmeter	ISI
Hepato Quick	STA-R	0,84 (RELAC)
Innovin	Sysmex CA-1500	1,00 (RELAC)
Recombiplastin 2G	ACL-TOP 700	0,93 (RELAC)
Neoplastin R	STA-R	0,90 (RELAC)
Thrombotest	Sysmex CA-1500	0,88 (RELAC)
SPA Plus	STA-R	0,89 (RELAC)
rTF/09	Kiepmethode (manual)	1,082 (WHO established)
RBT/05	Kiepmethode (manual)	1,15 (WHO established)

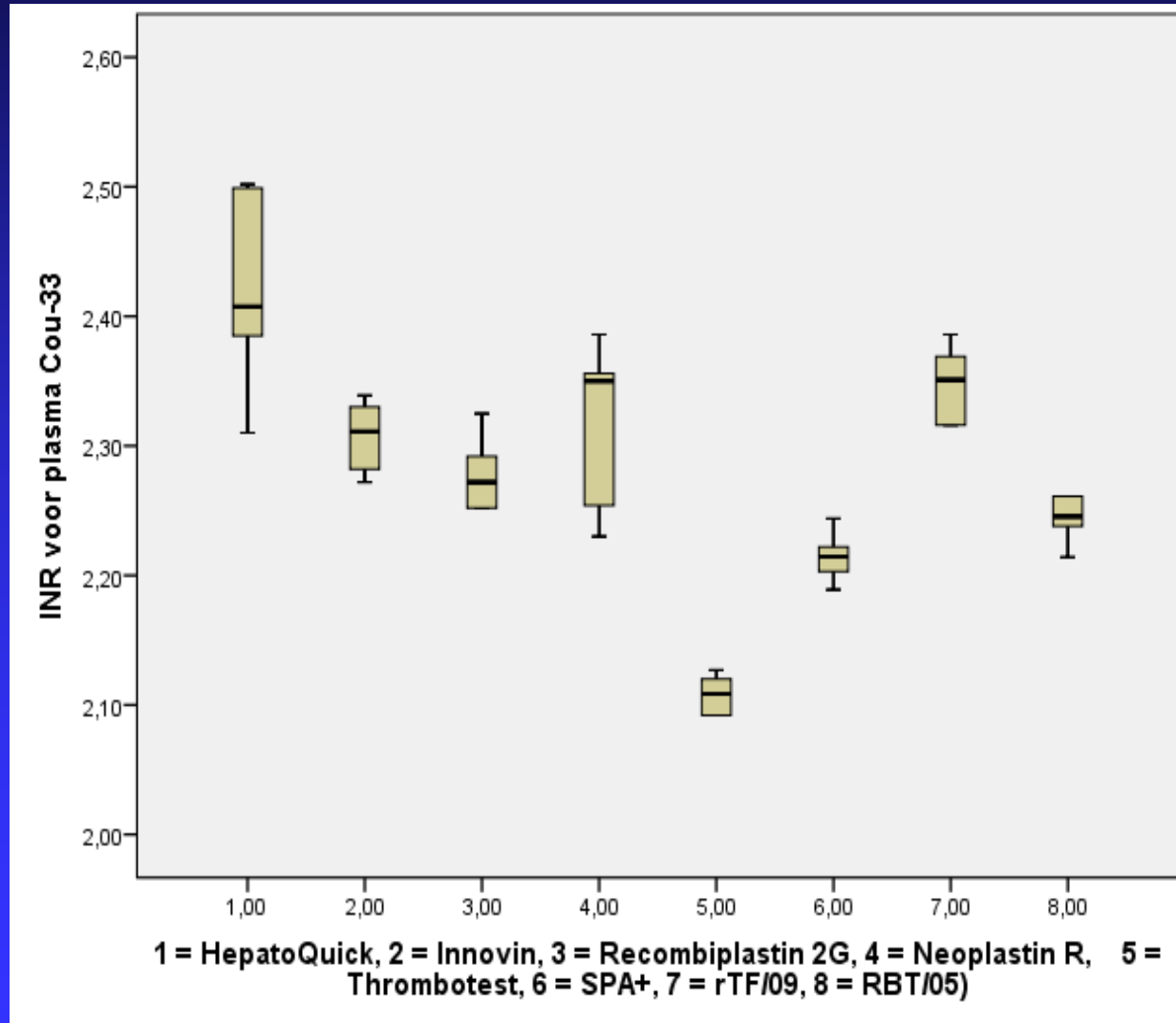
INR gevriesdroogd plasma Cou-25



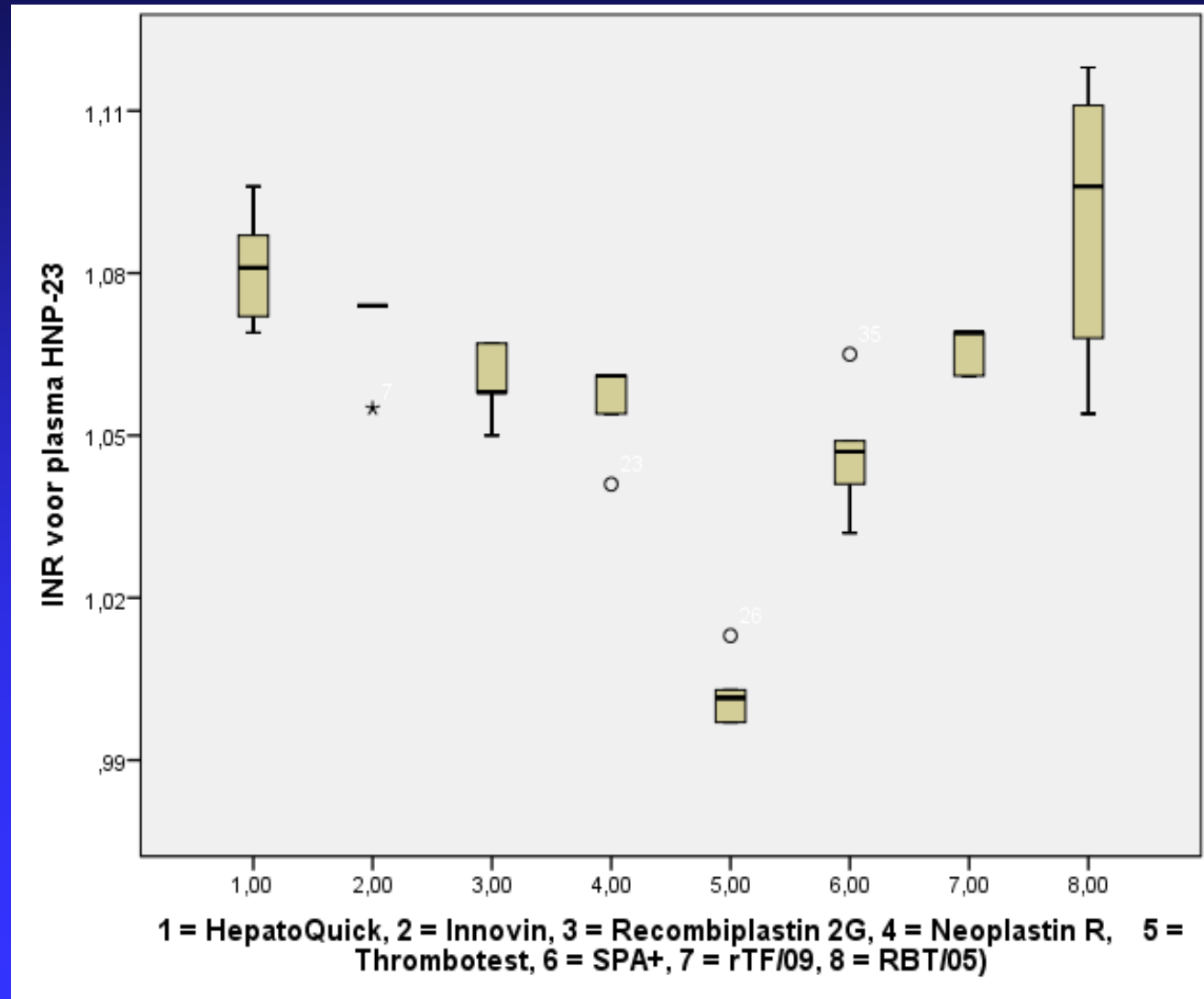
INR gevriesdroogd plasma Cou-35



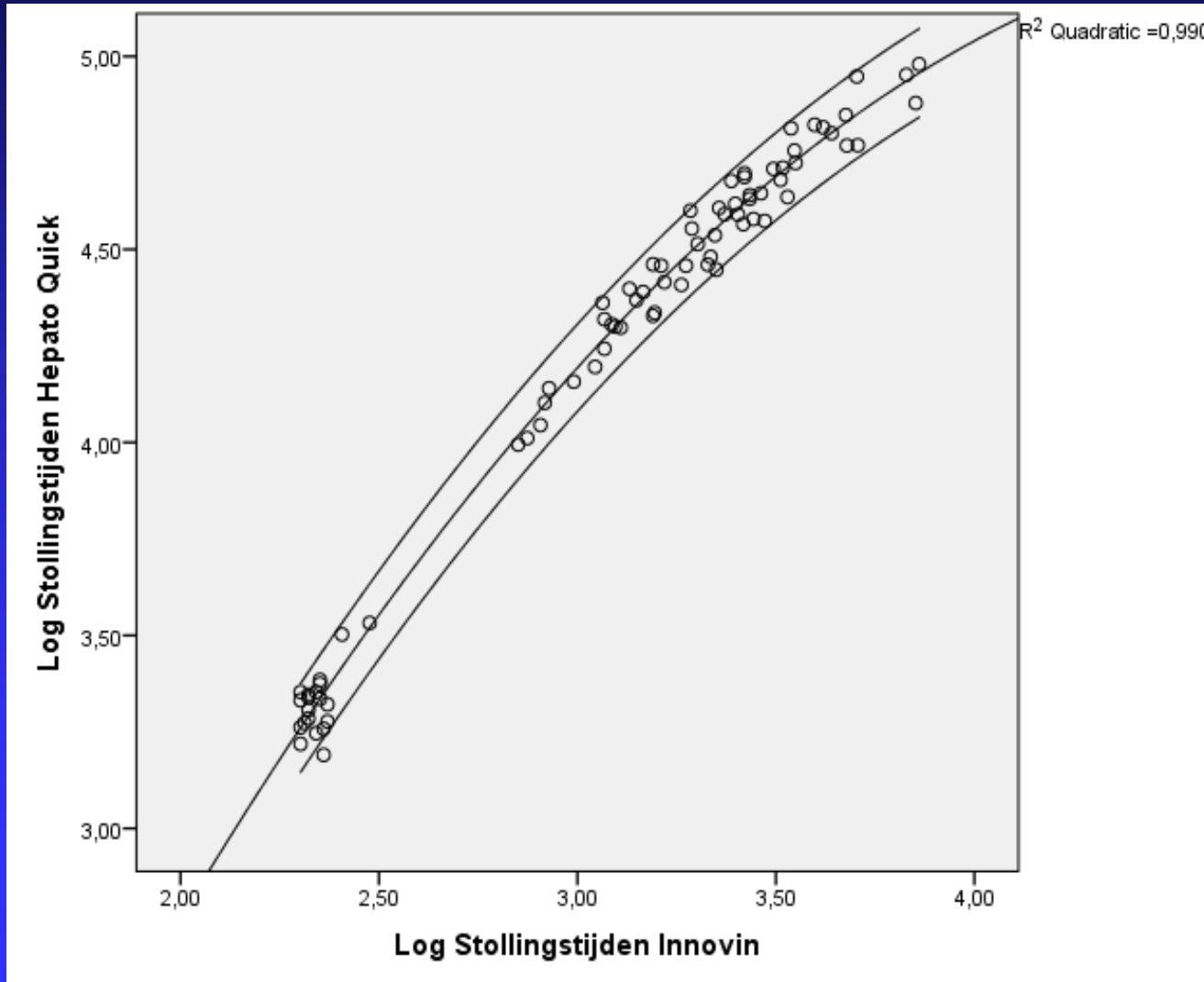
INR gevriesdroogd plasma Cou-33



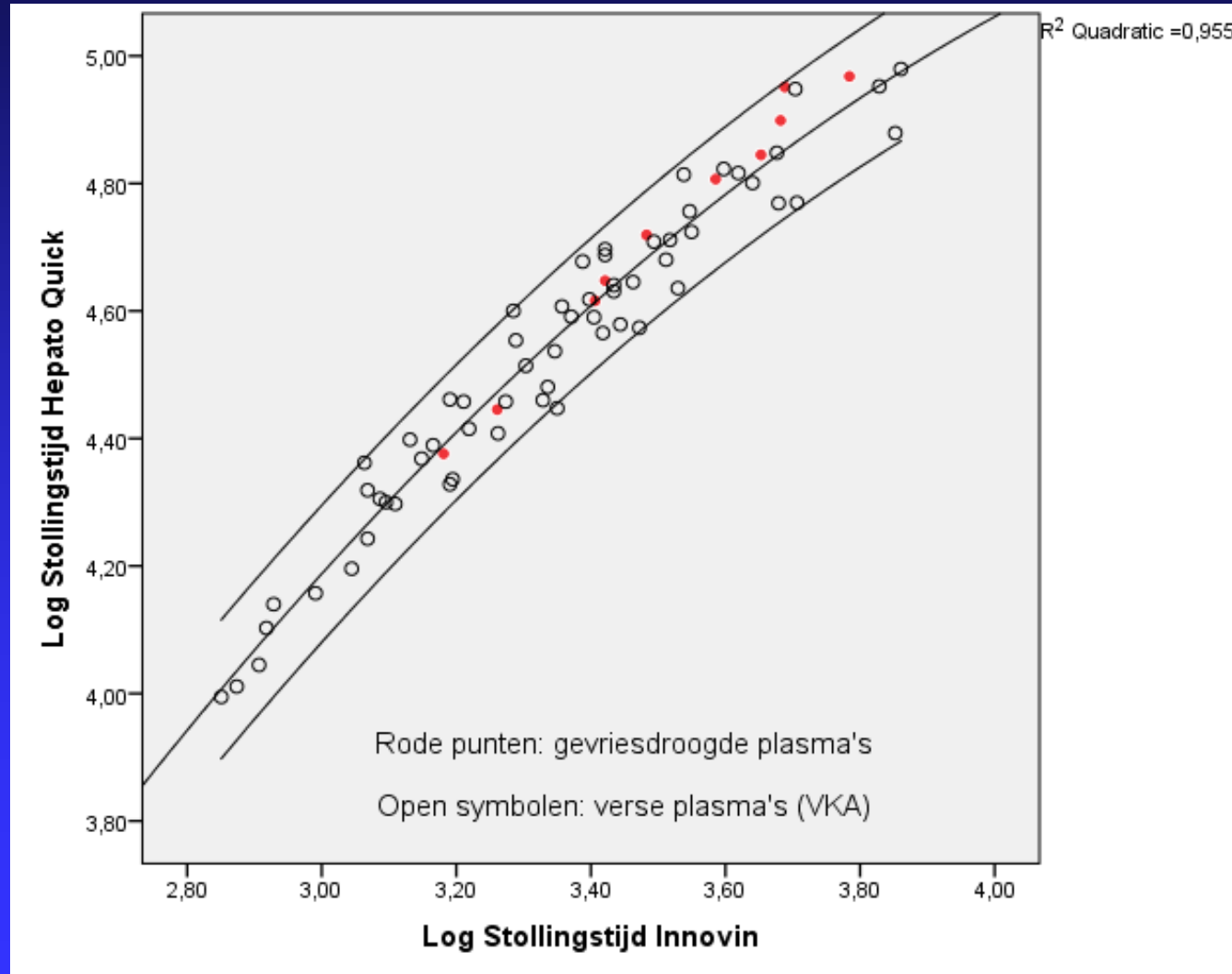
INR gevriesdroogd plasma HNP-23



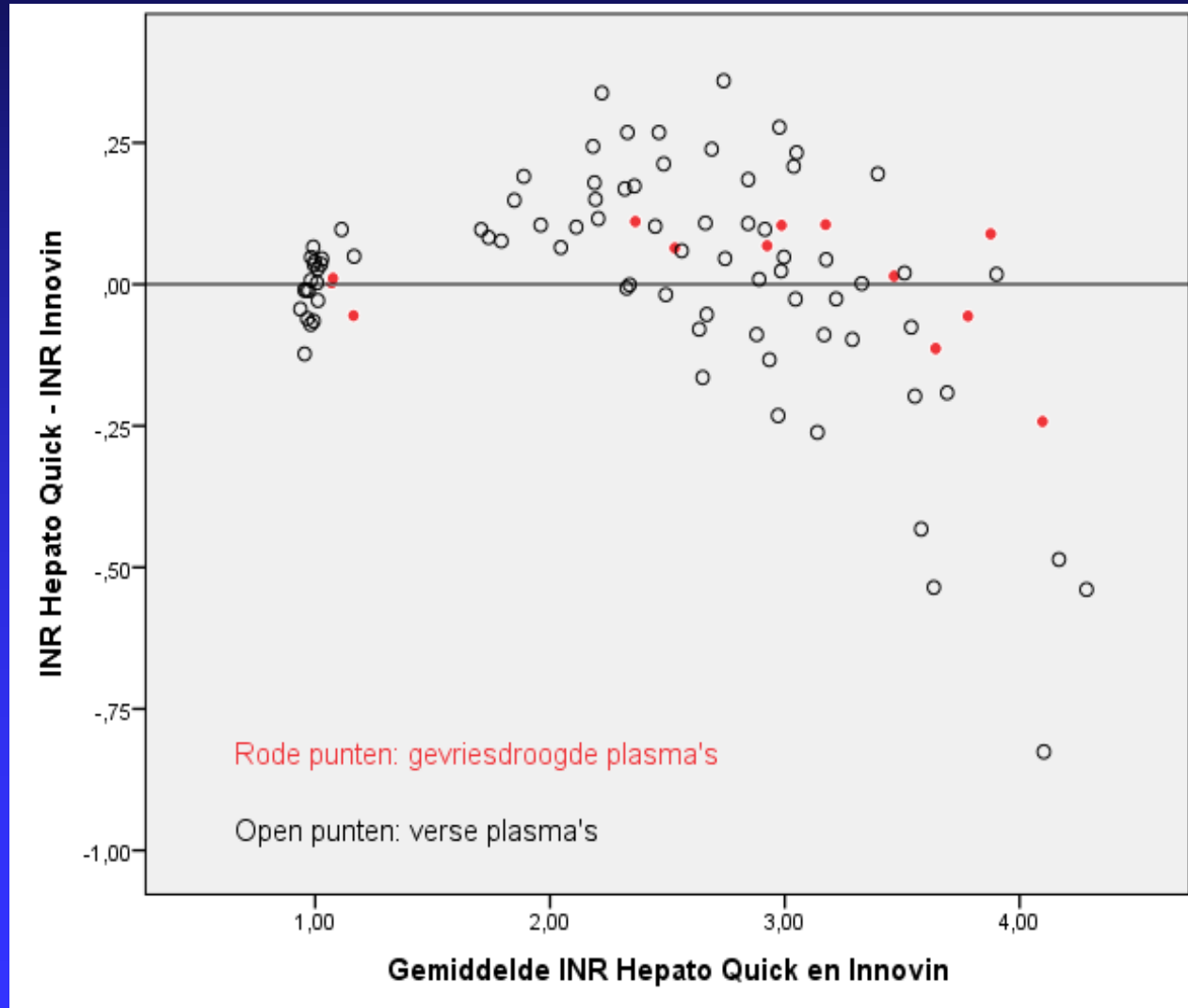
Scatterplot: stollingstijden verse plasma's



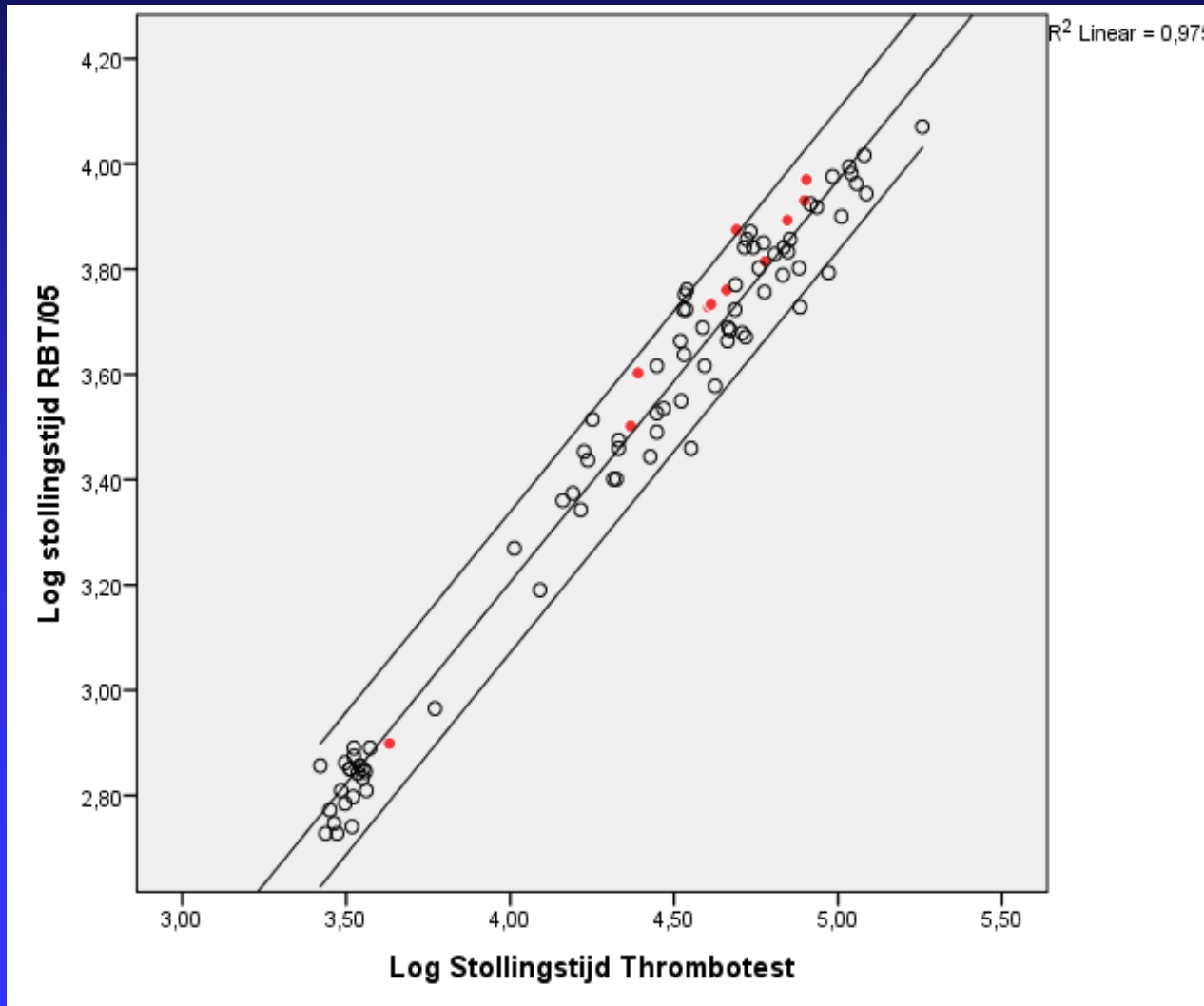
Scatterplot verse & gevriesdroogde plasma's



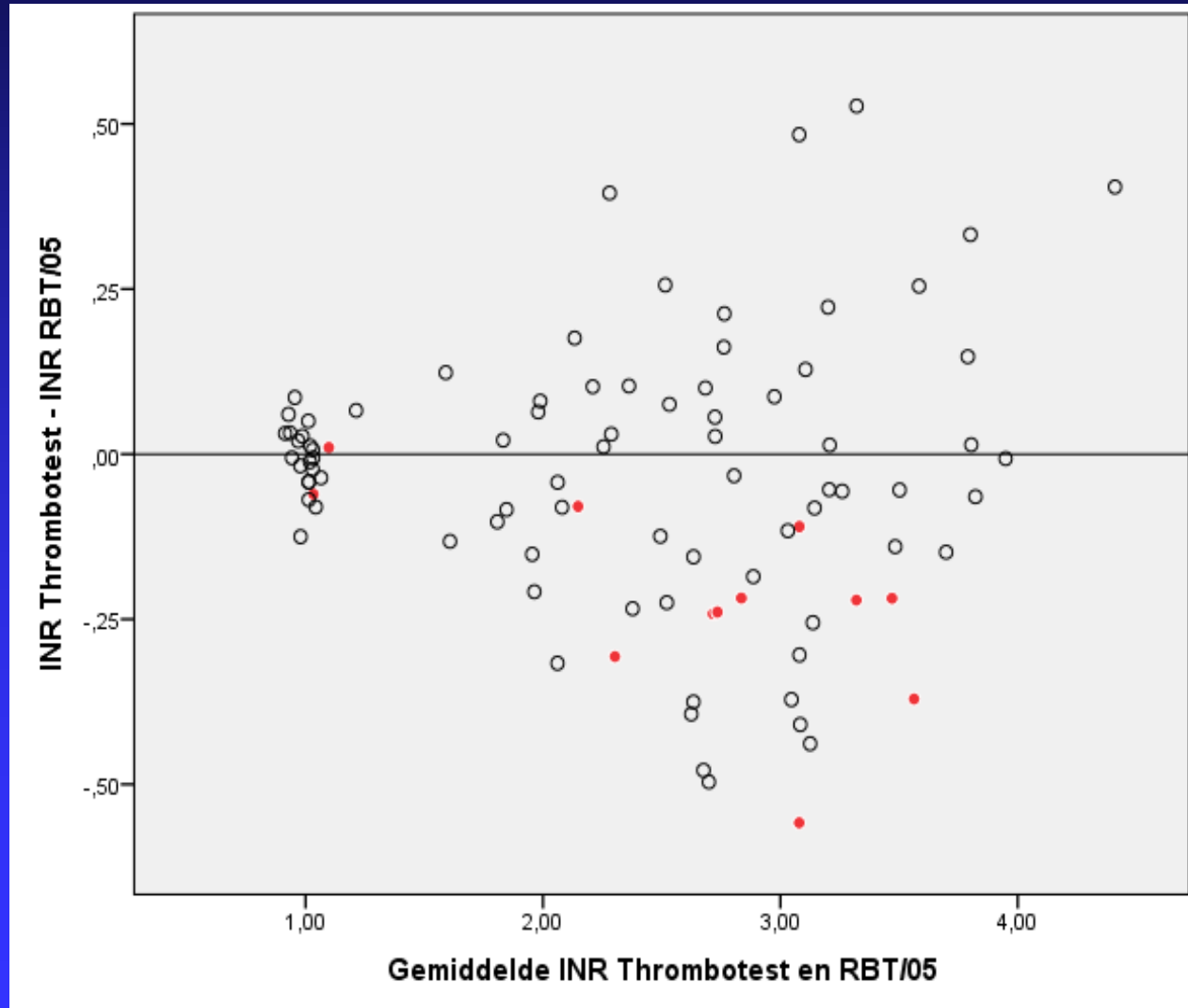
INR Difference Plot



Scatterplot: verse en gevriesdroogde plasma's



INR Difference Plot



Conclusies

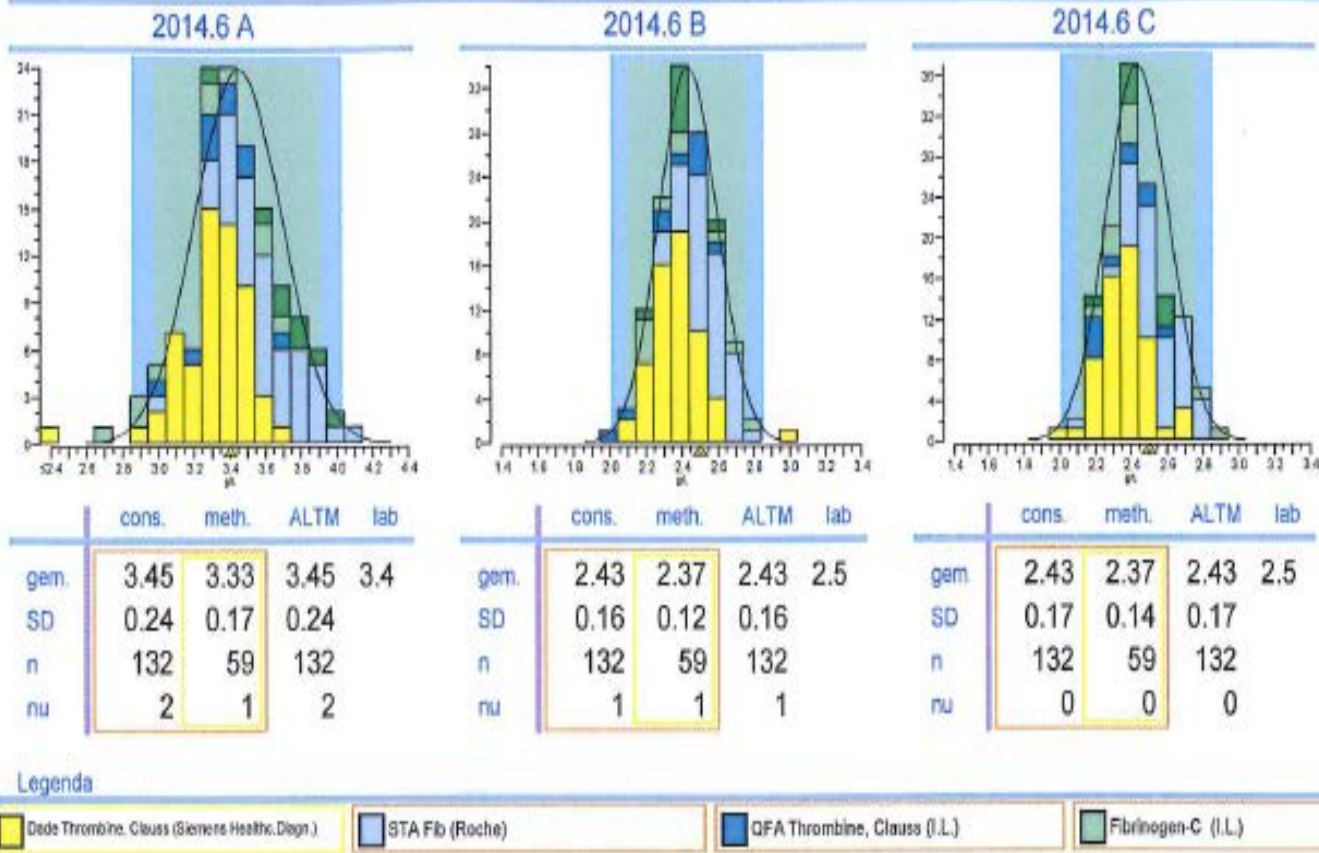
- Sectie Stolling gevriesdroogde plasma's zijn voor de meeste PT-INR procedures commuteerbaar, met uitzondering van Thrombotest.
- De relatie tussen (log) PT bepaald met Innovin en met Hepato Quick is gekromd. Hierdoor is het niet mogelijk om met het ISI model overeenkomstige INR te berekenen.

Fibrinogeen EQA, Sectie Stolling SKML

- Gevriesdroogde plasma's afkomstig van: gezonde donoren, patiënten met VKA therapie, hemofilie patiënten, artificieel deficiënt
- Clauss methode (98% van deelnemers)
- Vier majeure reagentia
- Evaluatie in MUSE, overall en met uitsplitsing volgens reagens (firma)

SKML Sectie Stolling

Fibrinogeen volgens Clauss



Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. W. Löffler
(Arbeit unter Leitung von Prof. F. Koller)

**Gerinnungsphysiologische
Schnellmethode
zur Bestimmung des Fibrinogens**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Arnold Clauss
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. W. Löffler und Prof. F. Koller

Zürich 1956



BASEL (Schweiz)

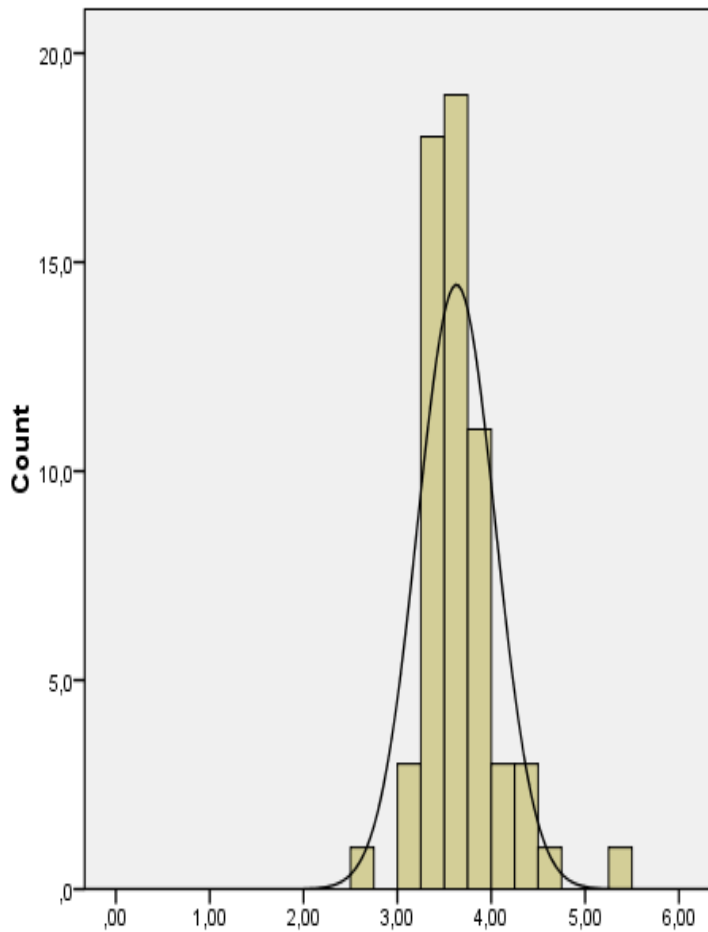
S. KARGER

NEW YORK

Aanleiding en Vragen

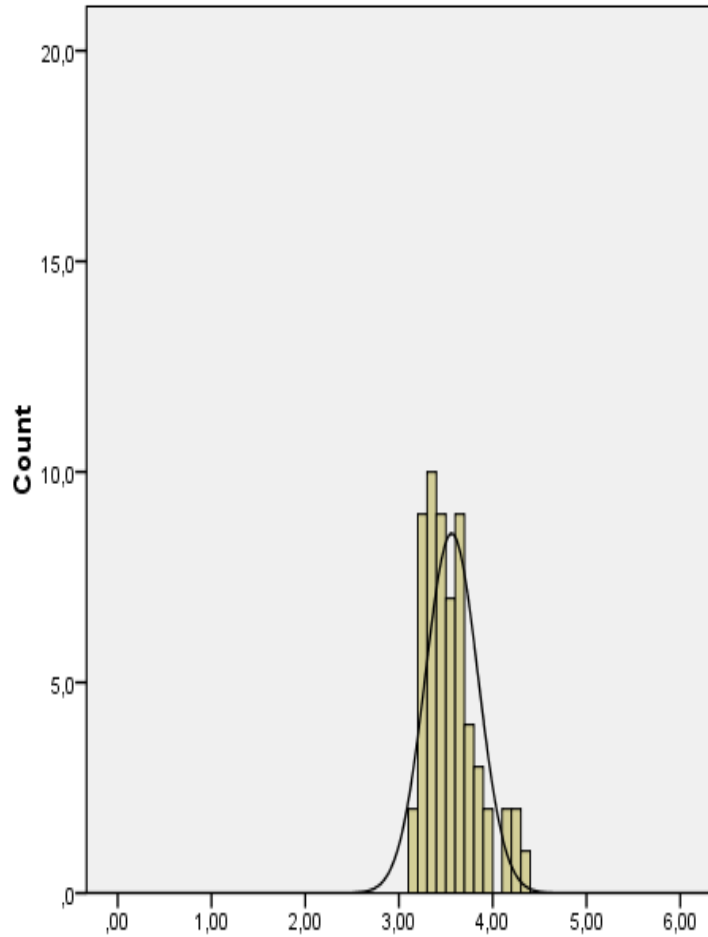
- Er bestaat een systematisch verschil tussen enkele majeure reagentia voor de Clauss.
- Zijn de toegekende waarden van de verschillende standaarden juist?
- Zijn de standaarden commuteerbaar?
- Uit voorgaand onderzoek bleek dat verschillen kunnen worden verminderd met een gemeenschappelijke “standaard”.

Een gemeenschappelijke 'standaard' vermindert de tussen-lab variatie



Sample D routine

Mean =3,629
Std. Dev. =.41379
N =60



Sample D calibrator

Mean =3,5621
Std. Dev. =.2801
N =60

International Standard for Blood Coagulation Fibrinogen Plasma (09/264)

Method	Aantal labs	Geometrisch gemiddelde (g/L)	Inter-lab GCV (%)
Clauss	22	2.66	3.2
Clot removal	2	2.77	
ELISA	2	2.55	
Nephelometry	1	2.68	
PT-derived	1	3.15 (stat. outlier)	
Combined	24	2.67	3.3

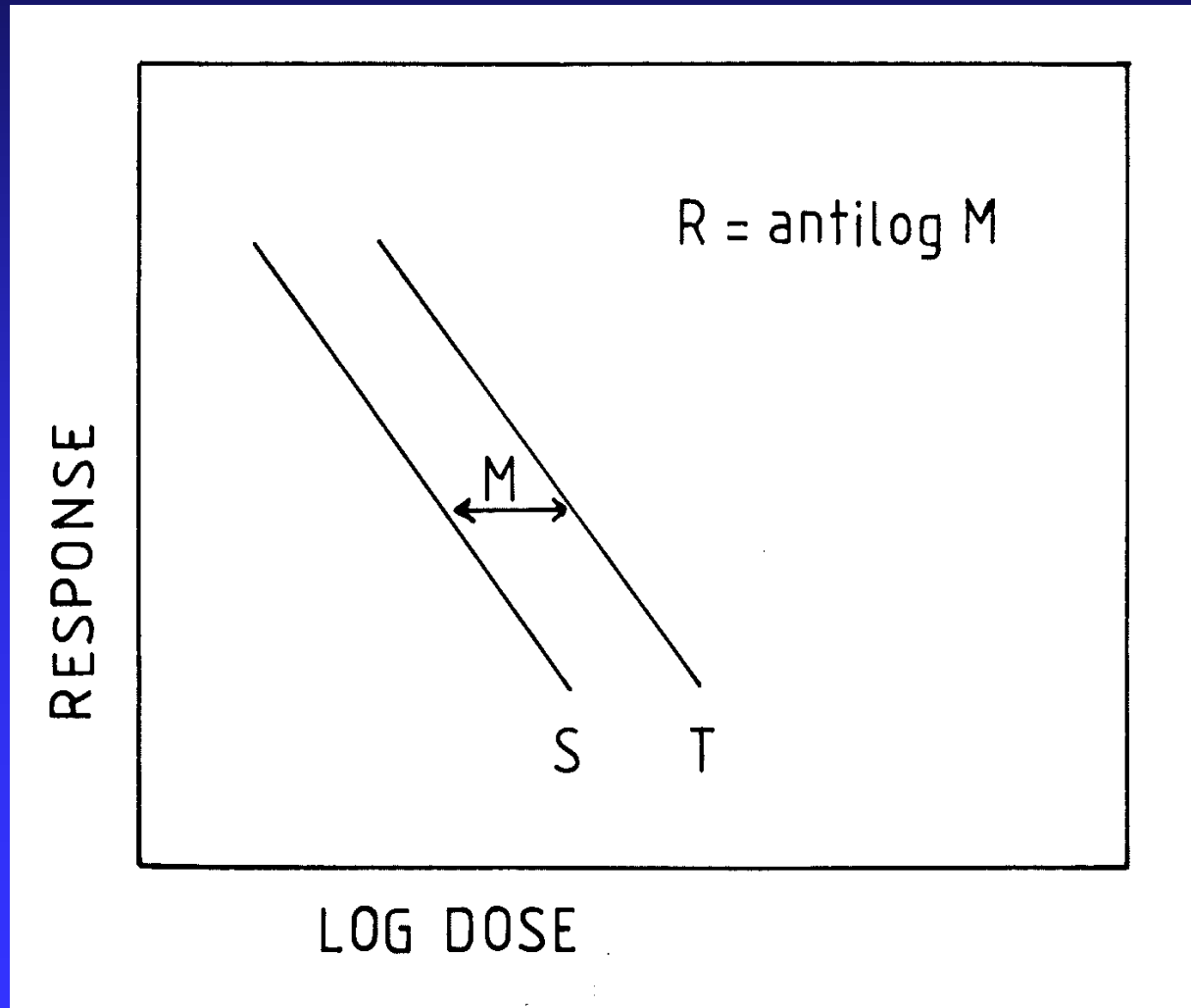
Voorstel voor nieuw onderzoek

- Internationale Standaard Fibrinogeen
- 3 commerciële standaarden (fibrinogeen)
- 3 commerciële reagentia (trombine)
- 3 stollingsanalyzers
- 25 verse patiëntenmonsters (citraatplasma) met waarden tussen ongeveer 1,5 en 4,0 g/L.
- 5 gevriesdroogde SKML testplasma's

Methoden en analyse

- Test standaarden en monsters in 5 resp. 3 verdunningen voor de Clauss methode.
- Bereken concentratie (parallel line assay).
- Plot concentraties met verschillende methoden.
- Controleer lineariteit (evt. na transformatie).
- 95% prediction interval van verse plasma's.
- Commuteerbaar indien binnen 95% interval.

Parallel Line Assay



Plan van Aanpak

- Sectie Stolling van SKML is de aanvrager van het commuteerbaarheidsonderzoek.
- Sectie Stolling financiert het onderzoek.
- Coagulation Reference Laboratory (CRL) voert het onderzoek uit.
- Tijdsplanning: tweede helft 2015.