

Nauwkeurigheid en precisie van drie POCT D-dimeren meters

W.H.A. de JONG, R. BALTUS en J. van PELT

In de NHG-standaard diep veneuze trombose (DVT) staat beschreven dat de huisarts zelf een DVT bij een deel van de patiënten kan uitsluiten door gebruik te maken van een eerstelijnsbeslisregel (1). Deze beslisregel berust op gegevens uit de anamnese, het lichamenlijk onderzoek én de uitslag van een D-dimeren bepaling, waardoor het mogelijk is om DVT uit te sluiten in de huisartsenpraktijk, zodat patiënten niet onnodig worden doorgestuurd naar het ziekenhuis (2, 3). Hiervoor is een snelle en betrouwbare D-Dimeren bepaling noodzakelijk.

De laatste jaren zijn verschillende POC apparaten ontwikkeld voor dit doel. Momenteel wordt door verschillende huisartsen in de regio Noord-Holland een kwalitatieve teststrip gebruikt, de Clearview Simplify D-dimer[®] test, waarvan de prestaties te wensen overlaten. Bovendien verschilt de afkapping met die van de routine bepaling op het laboratorium. Voor de D-dimeer bepaling zijn ook enkele kwantitatieve POCT meters op de markt. In dit onderzoek wordt de SMART Eurolyser getest, de Pathfast (Mitsubishi Chemical Medicine Corporation) en de i-CHROMA (Boditech Medical Inc) onderzocht. De SMART Eurolyser is in de regio voor de CRP bepaling in gebruik.

Achtergrond

Het gebruik van de eerstelijnsbeslisregel (Tabel 1) is gericht op het veilig uitsluiten van de aanwezigheid van DVT en wordt altijd gebruikt in combinatie met een D-dimerentest, behalve bij een score ≥ 4 . In dat geval wordt de patiënt zonder meer verwezen en heeft een laboratoriumbepaling geen toegevoegde waarde voor het beleid. Bij een score ≤ 3 én een negatieve D-dimeertest is DVT onwaarschijnlijk en bij een score ≥ 4 óf positieve D-dimeertest is er mogelijk sprake van een DVT en is Compressie-echografie noodzakelijk.

Methodes

Drie POCT apparaten zijn onderzocht, te weten de SMART Eurolyser (Eurolyzer Diagnostica), de Pathfast (Mitsubishi Chemical Medicine Corporation) en de i-CHROMA (Boditech Med Inc).

Een monster met hoge (ca. 1000 ng/ml) en een met lage concentratie (ca. 700 ng/ml) zijn op 20 dagen 2 keer per dag in duplo geanalyseerd op alle drie de apparaten. Precisie is vastgesteld met het EP5 protocol in EP Evaluator. De voorafgestelde eis aan de CV

Tabel 1: Scoresysteem eerstelijnsbeslisregel (Wells score)

Item	Punten
1. Mannelijk geslacht	1
2. Gebruik orale anticonceptie	1
3. Aanwezigheid maligniteit	1
4. Operatie ondergaan in de laatste maand	1
5. Afwezigheid van trauma dat zwelling in kuit verklaart	1
6. Uitgezette venen van het been	1
7. Verschil maximale kuitomvang > 3 cm	1

is verschillend per instrument en gebaseerd op de informatie van de firma.

Voor het methode vergelijk zijn verdeeld over 8 dagen 80 monsters in de range tussen 80 en 16000 ng/mL in duplo bepaald op de ACL-TOP (IL Instruments) en de drie POCT apparaten.

De eis voor adequaat methode vergelijk (via EP9 of Passing-Bablok) is een helling gelijk aan 1 (binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) en een intercept gelijk aan 0 (95% BI).

Daarnaast is de gebruiksvriendelijkheid van de drie apparaten met het oog op plaatsing in een huisartsenpraktijk geëvalueerd.

Resultaten en discussie

De resultaten van de precisie metingen zijn vermeld in Tabel 2. Zowel de iChroma als de Pathfast voldoen aan de vooraf gestelde eis voor de lage en de hoge concentraties. De Eurolyser haalt de eis van de firma niet. Met name de CV in het lage monster is veel hoger dan door de firma opgegeven.

Tabel 2. Precisie resultaten van de drie POCT D-dimeer bepalingen

Precisie laag monster (n =40. Eurolyser n=16)

Instrument (ng/mL)	Gemiddelde Intra-assay	CV (%)	Eis (%)	CV Totaal (%)	Eis (%)
Eurolyser Smart	174	14,3	10,0	23,2	10,0
iChroma	908	7,6	10,0	9,0	10,0
Pathfast	823	2,4	4,9	4,2	7,1

Precisie hoog monster (n =40)

Instrument (ng/mL)	Gemiddelde Intra-assay	CV (%)	Eis (%)	CV Totaal (%)	Eis (%)
Eurolyser Smart	442	10,0	10,0	12,1	10,0
iChroma	710	6,9	10,0	8,6	10,0
Pathfast	1006	3,6	4,9	4,8	7,1

MCA, Laboratorium KCHI, Alkmaar

E-mail: j.van.pelt@mca.nl

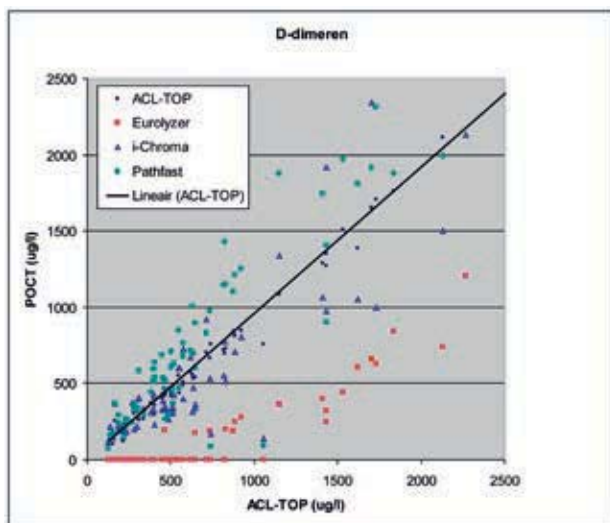
Tabel 3. Resultaten methodevergelijk van de POCT D-dimeer methoden met de labmethode

	Intercept (95%)	Helling (95%)	r^2
Eurolyzer	-80,4 (-119,2 – -34,5)	0,41 (0,37 – 0,44)	0,795
iChroma	51,9 (3,1 – 80,6)	0,78 (0,70 – 0,88)	0,640
Pathfast	-19,9 (-47,5 – 21,3)	1,33 (1,26 – 1,40)	0,643

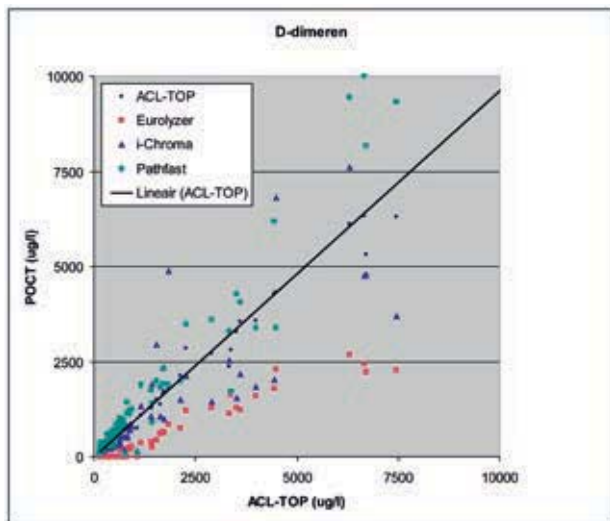
Opvallend bij de iChroma resultaten zijn de afwijkende concentraties van de eigengemaakte pools ten opzichte van de resultaten verkregen op de andere instrumenten. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door interferentie wanneer verschillende plasmamonsters met elkaar gemengd worden, zoals hier gebeurd is bij het samenstellen van een pool. Verder vallen de lagere uitkomsten bij de Eurolyzer op, waardoor resultaten van het lage monster veelvuldig beneden de detectiegrens van 100 ng/mL uitkwamen.

De resultaten van het methodevergelijk tussen de ACL-TOP (IL Instruments) en de drie POCT apparaten zijn

A



B



Figuur. Scatter plots van de methode vergelijking met de ACL-TOP. A. Range 0-2500 ng/ml. B. range 0-10000 ng/ml.

samengevat in Tabel 3 en grafisch weergegeven in de Figuur 1 A en B. Er is geen significant verschil tussen twee methoden wanneer de helling gelijk is aan 1 (binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) en de intercept gelijk is aan 0 (95% BI).

De Eurolyzer genereerde veel resultaten van het lage monster onder de detectiegrens van <100 ng/mL, waardoor het aantal monsters niet voldoende was voor een EP9 protocol. Deze uitslagen zijn niet meegenomen in de berekening. De Pathfast methode vergelijkt met de ACL-TOP vertoonde opvallend veel outliers volgens de EP Evaluator berekening. De methode vergelijkingen zijn daarom met een Passing-Bablok methode uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de helling $\neq 1$ voor alle drie de POC methoden vergeleken met de laboratoriummethode en dat alleen het intercept van de Pathfast voldoet aan de eis. De correlaties (r^2) van alle drie apparaten zijn laag.

De gebruiksvriendelijkheid van de apparaten is gescoord volgens vooraf vastgestelde parameters. De Eurolyzer en de iChroma gebruiken plasma i.p.v. volbloed, wat in de huisartsenpraktijk niet praktisch is. Ook dient voor gebruik van alle drie apparaten gepipetteerd te worden, wat meestal niet door assistentes in een praktijk wordt gedaan. Kosten zijn voor elk systeem vergelijkbaar. De Pathfast is vrij groot en lijkt meer op een laboratorium analyzer dan een POC meter. Qua bediening is de Eurolyzer het meest bruikbaar voor de setting huisartsenpraktijk.

Conclusie

De Pathfast, de iChroma en de Eurolyzer zijn niet bruikbaar als POC apparaat voor de D-Dimeren bepaling. Er wordt niet voldaan aan alle vooraf gestelde criteria. Met name opvallend zijn de significante verschillen in methodevergelijk tussen de apparaten onderling en met de laboratoriummethode. De uitkomsten van de POCT methodes zijn niet vergelijkbaar met die van de laboratoriummethode. Bovendien werken twee apparaten niet met volbloed wat voor plaatsing in de huisartsenpraktijk onpraktisch is.

Referenties

1. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diepe-veneuze-trombose>
2. Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KG. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract.* 2006;55:613-8.
3. Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost.* 2005;94:200-5.