

## Vergelijking van regionale en landelijke rondzending

J. de JONGH-LEUVENINK<sup>1</sup>, F.J.L.M. HAAS<sup>2</sup>, J.W. SMIT<sup>3</sup>, J.J.C.M. van de LEUR<sup>4</sup>, A. DENISSEN<sup>1</sup>  
en C.A.J.M. van DONGEN<sup>1</sup>

**Kwaliteitsbewakingsprogramma's voor Hemocytometrie zijn er op landelijk en regionaal niveau. Om de rol van beide programma's te bestuderen is een vergelijking gedaan van 3 kwaliteitsbewakingsregio's en de totale landelijke. Verschillen werden aangetoond bij leucocyten, MCV en trombocyten. Oorzaken waren verschillen in meetsystemen, tijdsafhankelijkheid tussen bloedafname en meting. Matige percentage variatiecoëfficiënten voor de trombocyten in het landelijke programma kunnen verklaard worden door dit tijds-effect en/of afwezigheid van K<sub>2</sub>EDTA. Of dit laatste invloed heeft, moet nog worden onderzocht.**

De afgelopen 10-15 jaar is veel werk verricht aan kwaliteitscontrole binnen de Hemocytometrie. In het begin werden hier en daar op regionaal niveau monsters rondgestuurd. Er ontstonden vele regionale kwaliteitscontrole rondes waarvan enkele nog steeds goed functioneren. Op regionaal niveau zijn de contacten zeer direct en daar de afstanden niet zo groot zijn, kan sneller na bloedafname gemeten worden. Op landelijk niveau worden veel meer getallen verzameld, waardoor groepen van apparatuur statistisch beter te vergelijken zijn. Toen echter de landelijke kwaliteitscontrole vanuit de SKZL en VHL, mede georganiseerd in het Sophia ziekenhuis in Zwolle, in 1993 werd opgezet, kwam de plaats van de regionale controle ter discussie. In het kader daarvan zijn een half jaar na de start van de landelijke rondzending met 8 monsters, de regionale en de landelijke resultaten met elkaar vergeleken.

### Proefopzet

Er werden drie regio's kwaliteitscontrole hemocytometrie vergeleken met de landelijke controle van de SKZL over het eerste kwartaal van 1994. Van de eerste drie rondzendingen januari, maart, mei werden de ruwe data van de regionale en landelijke controles opgevraagd en vergeleken: 1) De ruwe resultaten van de landelijke controles van de 3 regio's werden met één computerprogramma verwerkt en vergeleken per regio met de resultaten van de regionale controle in die maand. 2) Dit werd gedaan per parameter en per meetstelsel.

---

*Centraal klinisch chemisch en hematologisch laboratorium, St. Elisabeth en Maria ziekenhuis, Tilburg<sup>1</sup>, Klinisch chemisch en hematologisch laboratorium, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein<sup>2</sup>, Centraal klinisch hematologisch laboratorium, Academisch ziekenhuis Groningen<sup>3</sup>, Klinisch chemisch laboratorium, Sophia ziekenhuis, Zwolle<sup>4</sup>.*

Correspondentie: Dr. J. de Jongh-Leuvenink, Centraal klinisch chemisch en hematologisch laboratorium, St. Elisabeth en Maria ziekenhuis, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg.

De drie regio's zijn: Academisch ziekenhuis Groningen, Centraal klinisch hematologisch laboratorium (coördinator Dr. J.W. Smit); Regionale rondzending kwaliteitscontrole hematologie Kring Klinische Chemie Utrecht (St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, coördinator Drs. F.J.L.M. Haas) en HRL Kwaliteitsborging Noord-Brabant en Zeeland (St. Elisabeth en Maria Ziekenhuis, Tilburg, coördinator Dr. J. de Jongh-Leuvenink). Deze worden in het vervolg met Groningen, Nieuwegein en Tilburg aangeduid.

De landelijke controle wordt georganiseerd door de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria (SKZL) en Verenigde Hematologische Laboratoria (VHL). Het Sophia Ziekenhuis in Zwolle (Dr. E. Kuijpers, Dr. J.J.C.M. van de Leur) verstuurt de monsters en de SKZL in Nijmegen (Dr. H. Baadhuisen) verzorgt de statistische verwerking en de rapportage.

In tabel 1 zijn de specificaties van de drie kwaliteitscontrole rondzendingen beschreven. Er zijn aanzienlijke verschillen in tijdsduur tussen afname en meting, frequentie per jaar en prijs. In de regionale rondes wordt met de individuele deelnemer telefonisch contact opgenomen wanneer de resultaten sterk afwijken van het gemiddelde. Bij de landelijke controle ontvangt iedere deelnemer die gebruik maakt van Qbase 2 dagen na meting een fax met de voorlopige rapportage.

In tabel 2 staat de monsterbereiding van ieder kwaliteitsbewakingsprogramma. Wat opvalt is dat Groningen en Tilburg tussentijds koelen tot 4 °C en de SKZL en Nieuwegein niet. Tweemaal wordt er K<sub>2</sub>EDTA en eenmaal K<sub>3</sub>EDTA en eenmaal geen extra anticoagulans gebruikt buiten CAPD. In Tilburg en Groningen wordt van één donor een hoog en laag monster verkregen door de cellen en het plasma in andere verhoudingen te mengen. In Nieuwegein en bij de landelijke rondzending wordt bloed van verschillende donoren bij elkaar gevoegd. Daarna worden cellen en plasma gescheiden en bij elkaar gepipetteerd zodat 8 of 10 meetniveau's ontstaan. Bij de landelijke rondzending worden nog extra antibiotica toegevoegd om groei van micro-organismen tegen te gaan.

In tabel 3 staan de karakteristieken van de drie meetstelsels die in deze vergelijking zijn betrokken, vermeld. Telling en meting van celgrootte wordt via lichtverstrooiing of impedantiemeting uitgevoerd. Technicon apparatuur kent een interne Hb controle via de lichtverstrooiing, Coulter en Sysmex apparatuur niet.

De ruwe data werden met behulp van één computerprogramma (Tilburg) verwerkt en geanalyseerd. Op deze manier konden er geen verschillen optreden in de berekening van het percentage variatiecoëfficiënt (%VC) en de standard error of estimate (s.e.e.).

**Tabel 1.** Karakteristieken van de landelijke (SKZL) en drie regionale kwaliteitscontrole rondzendingen

	SKZL	Groningen	Tilburg	Nieuwegein
Aantal deelnemers	±250	21	29 22	
Aantal monsters	8	5	10 10	
Frequentie/jaar	6	±15	12 6 (10)	
Tijdsduur tussen afname en meting (uren)	48-56	19-25	32-40	24-32
Kosten/jaar (fl)	450	150	450300	
Rapportage duur (dagen)	2 (fax)	.....	5 6	
Telefonisch contact bij grote afwijking	nee	ja	ja ja	

**Tabel 2.** De monsterbereiding van de landelijke SKZL en drie regionale kwaliteitscontrole rondzendingen

	SKZL	Groningen	Tilburg	Nieuwegein
Aantal donoren	5	2	8 2	
Bewaartemp. (°C)	21	4	4 21	
Anticoagulans	geen	K <sub>3</sub> EDTA	K <sub>2</sub> EDTA	K <sub>2</sub> EDTA
Manipulatie	8 meetnivo's	mengen (H, L)	mengen (H, L)	10 meetnivo's
Toevoegingen	antibiotica	geen	geen	geen

**Tabel 3.** Meetprincipes van hematologische automaten

	H-serie Bayer (Technicon)	ME- serie Sysmex	STKS/ MAXM Coulter
Telling en grootmeting:			
Lichtverstrooiing	+		
Impedantie		+	+
Hemoglobine:			
Fotometrie	+	+	+
Lichtverstrooiing	+		
Leucocytendifferentiatie:			
Lichtverstrooiing	+		+
Impedantie		+	+
HF elek. magn. straling		+	+
Celspecifieke lysering	+	+	
Cytometrie	+		

De deelnemers uit de drie regio's, die meedoen aan de landelijke rondzending werden als één groep beschouwd en vergeleken met de totale landelijke controle en de regionale resultaten van dezelfde deelnemers. Er is geen uitgebreide uitbijterprocedure toegepast. Alleen typefouten en sterk afwijkende uitslagen werden verwijderd.

## RESULTATEN

### De resultaten van de landelijke rondzending per regio en per meetsysteem

Van de deelnemers uit de drie regio's werden de landelijke resultaten per regio en per meetsysteem tegen elkaar uitgezet in 3D correlatie plaatjes. De correlaties zijn berekend volgens Passing & Bablok.

De correlaties voor hemoglobine, hematocriet, en erythrocyten zowel tussen regio's als tussen de drie meetsystemen waren zeer goed (gegevens niet getoond). In figuur 1 zijn de correlaties voor trombocyten uitgezet voor de drie meetsystemen (1a) en de regio's (1b). Van de drie meetsystemen meet de

Sysmex apparatuur significant hoger. In de correlatie met de regio's worden deze verschillen niet gevonden omdat in iedere regio de drie meetsystemen gebruikt worden. De correlaties voor leucocyten zijn vermeld in tabel 4. Van de drie meetsystemen meet Coulter significant lager. In Groningen worden hogere waarden bepaald dan in Tilburg en in Nieuwegein. De correlaties voor MCV zijn vermeld in tabel 5. Er werden geen significante verschillen tussen de regio's gevonden en ook niet tussen de meetsystemen. De spreiding bij de laatste vergelijkingen rond het intercept en de slope zijn erg groot en de range waarbinnen gemeenten wordt, is erg klein. Het lijkt er op dat met Coulter-apparatuur lagere MCV waarden gemeten worden, maar in deze vergelijking is dit statistisch niet significant.

### Vergelijking tussen landelijke en regionale kwaliteitsbewaking

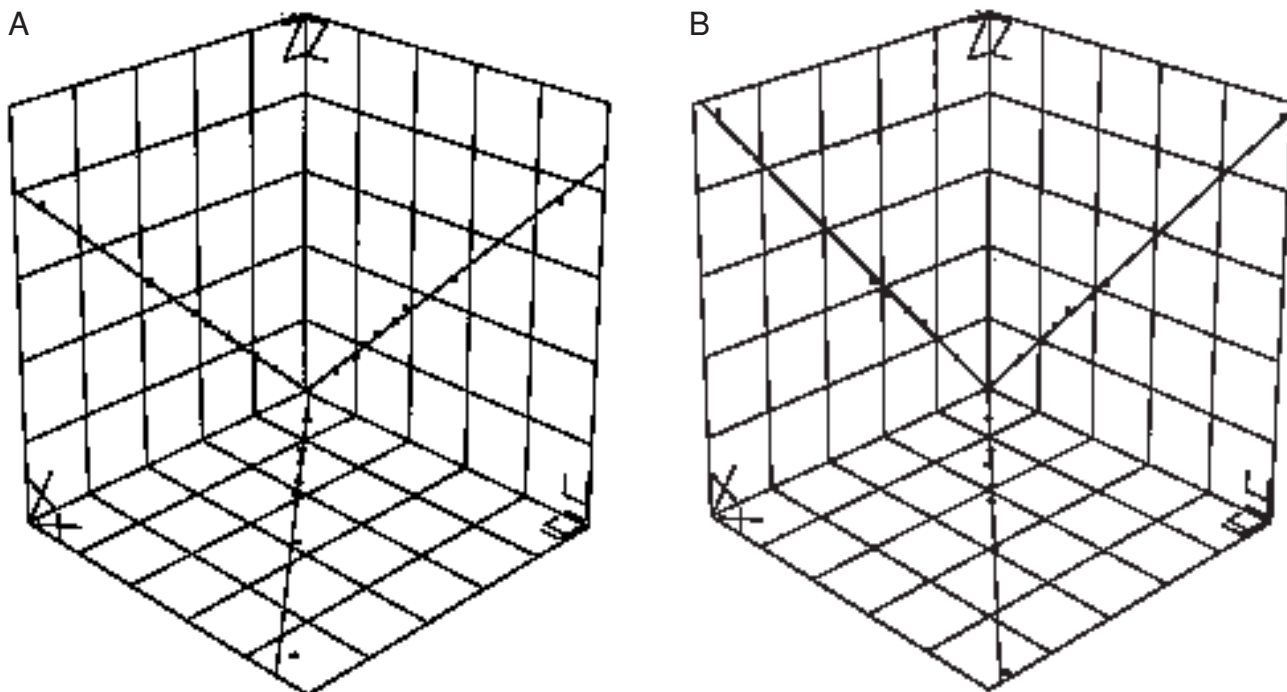
De percentages VC van de gerapporteerde waarden voor Hb, leucocyten, trombocyten en MCV zijn geanalyseerd per rondgezonden monster. Voor de verschillende parameters werden imprecision profiles uitgezet tegen de gemiddelde waarde.

**Tabel 4.** Correlaties voor leucocyten

Coulter - Sysmex	$y = 0,18 + 0,85x$
Coulter - Technicon	$y = 0,07 + 0,90x$
Sysmex - Technicon	$y = 0,00 + 1,04x$
Groningen - Nieuwegein	$y = 0,08 + 0,98x$
Groningen - Tilburg	$y = 0,17 + 0,95x$
Nieuwegein - Tilburg	$y = 0,00 + 0,99x$

**Tabel 5.** Correlaties voor MCV

Coulter - Sysmex	$y = -10,8 + 1,16x$
Coulter - Technicon	$y = -15,9 + 1,22x$
Sysmex - Technicon	$y = 3,78 + 0,97x$
Groningen - Nieuwegein	$y = -0,34 + 0,99x$
Groningen - Tilburg	$y = -3,64 + 1,04x$
Nieuwegein - Tilburg	$y = -2,83 + 1,05x$



**Figuur 1.** Driedimensionale (3D) plot van de correlaties van de gemiddelde resultaten van trombocyten van 8 monsters uit de landelijke (SKZL) kwaliteitscontrole ronde. A) De resultaten van drie meetsystemen tegen elkaar uitgezet (x = coulter; y = sysmex; z = technicon) en B) de resultaten behaald door deelnemers uit drie regio's (x = Groningen; y = Nieuwegein; z = Tilburg). De correlaties zijn berekend volgens de methode van Passing & Bablok. De assen lopen van 0-450.10<sup>9</sup>/l trombocyten.

#### Erytrocyten, hematocriet, MCV en hemoglobine

Grote verschillen werden bij hematocriet en bij erytrocyten niet gemeten. Voor MCV werden %VC gevonden van 2,5-3,5%. De regionale %VC in Nieuwegein kwam in deze maand hoger uit (3-6%). Er werden geen verschillen bij de meetsystemen gevonden. De %VC voor Hemoglobine liggen onder de 2,5%. In de vergelijking met de drie meetsystemen en de totale landelijke resultaten zijn de %VC voor Sysmex apparatuur over de hele range 0,2-0,5% hoger. Tussen de verschillende rondzendingen werden geen grote verschillen gevonden.

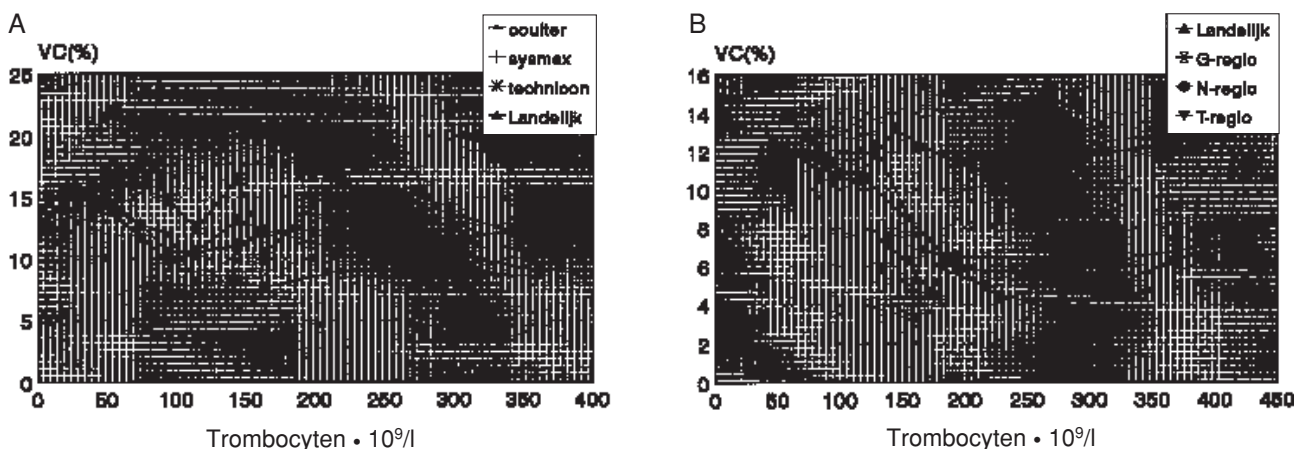
#### Leucocyten

%VC bepaald voor leucocyten met Technicon apparatuur (13-20%) lagen beduidend hoger dan voor de

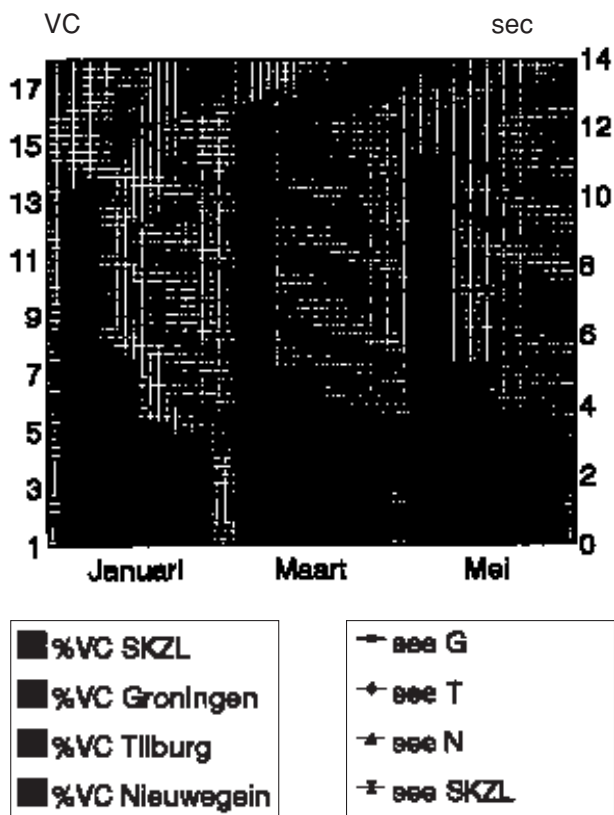
andere systemen (5-10%). De landelijke %VC waren beter (5-6%). Hierbij moet bedacht worden dat bij de laatste een uitgebreide uitbijterprocedure is uitgevoerd en bij de andere niet. In Nieuwegein (11-17%) en Tilburg (9-19%) werden bij deze landelijke ronde veel hogere %VC gevonden dan totaal landelijk en in Groningen (3,5-6%). In de regio Tilburg wordt voor meer dan de helft met Technicon apparatuur gewerkt wat een deel van de verklaring zou kunnen zijn. De gemiddelde landelijke %VC komt goed overeen met de gemiddelde %VC in de afzonderlijke regio's.

#### Trombocyten

In figuur 2 zijn de imprecision profiles voor trombocyten weergegeven voor de drie meetsystemen (2a) en voor de drie regio's (2b) in vergelijking met de



**Figuur 2.** Imprecision profiles voor de trombocyten. A) De resultaten van 3 meetsystemen vergeleken met de totale landelijke resultaten. B) De regionale resultaten (met andere monsters) vergeleken met de totaal landelijke resultaten.

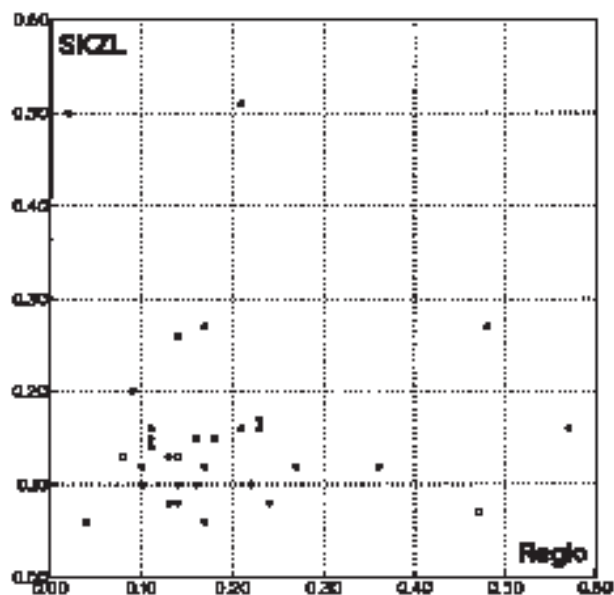


**Figuur 3.** De totale gemiddelde %VC en s.e.e. voor trombocyten in 3 rondes uitgezet voor de drie regio's in de landelijke ronde en de afzonderlijke regionale resultaten.

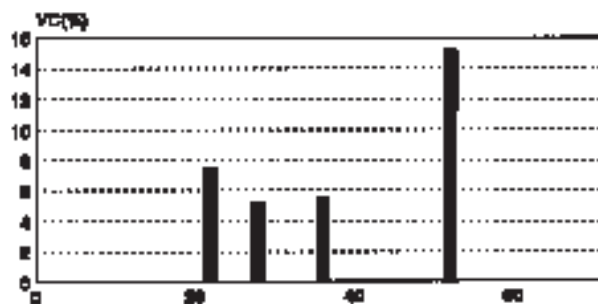
totaal landelijke. De %VC bepaald met Technicon apparatuur komt hoger uit met name in het lage gebied en met Coulter apparatuur lager. De regio's in de landelijke ronde bereiken eenzelfde niveau (10-17%) als het totaal (gegevens niet getoond). Uit figuur 2a blijkt dat de landelijke (10-14%) ten opzichte van de regionale resultaten (<8%) voor het normale gebied (150-400 x 10<sup>9</sup>/l) veel hoger liggen.

Daarnaast zijn de gemiddelde % VC voor trombocyten en s.e.e. uitgezet voor 3 rondes voor de regionale en de landelijke rondzendingen van de 3 regio's tezamen bepaald (figuur 3). Wat direct opvalt, is dat ook hier het %VC landelijk veel hoger is en de s.e.e. niet veel afwijkt. De s.e.e. is afhankelijk van de range waarin gemeten wordt. Deze is in Nieuwegein bijvoorbeeld groot (600-700 x 10<sup>9</sup>/l) en in Tilburg klein (100-200 x 10<sup>9</sup>/l) en voor Groningen en SKZL ligt dat er tussenin. De s.e.e.'s zijn in dit geval geen goede maat voor de kwaliteitsvergelijking.

De s.e.e. waarden bepaald in de regionale en landelijke rondzendingen van dezelfde maand zijn per individuele deelnemer uitgezet in een dotplot voor MCV en leucocyten. Voor MCV ontstaat een wolk rond de x/y lijn zodat globaal een vergelijkbaar s.e.e. landelijk en regionaal behaald werd. Voor leucocyten is de dotplot in figuur 4 weergegeven. De s.e.e. behaald in de regio lijkt voor deze groep hoger. Dit kan mogelijk het gevolg zijn van het feit dat bij de landelijke ronde een uitbijterprocedure is toegepast en bij de regionale niet. In figuur 5 is de tijdsafhankelijkheid, tussen bloedaf-



**Figuur 4.** Van de individuele deelnemer is in een dotplot de s.e.e. voor leucocyten behaald in de regio, uitgezet tegen de s.e.e. landelijk, bepaald in dezelfde maand.



**Figuur 5.** Het gemiddelde %VC (trombocyten) over 3 rondes uitgezet tegen de tijdsduur tussen bloedafname en meting (zie tabel 1).

name en meting, op het %VC van de trombocyten uitgezet. Of het nu werkelijk zo is dat na 48 uur de trombocytenmeting een veel grotere variatie ondervindt of dat bijvoorbeeld afwezigheid van K<sub>2</sub>EDTA een rol speelt, moet nader onderzocht worden. Temperatuur schijnt geen rol te spelen. Wel is bekend dat in trombocyten-concentraten bewaard bij kamertemperatuur na een aantal dagen in de tijd een progressief stijgende percentage geactiveerde trombocyten gevonden worden. Ook is bekend dat in oud bloed (> 24 uur) de MPV (mean platelet volume) afneemt tot rond de 5 fl (normaal 6-10 fl). Het is zeer zeker te veronderstellen dat een trombocyten meting met de bovenstaande veranderingen aan grotere variatie onderhevig is.

### Conclusie

Uit de vergelijking tussen landelijke en regionale rondzending hemocytometrie blijkt dat de meeste verschillen ontstaan door verschillen in meetsystemen. De hoge %VC voor trombocyten in de landelijke rondzending zijn hier echter niet mee te verklaren. In vervolgonderzoek zouden tijdseffecten en trombocytenactivatie nader bekeken kunnen worden.