

## Beschouwingen

### Scoreberekening in de SKML-externe kwaliteitscontrole van stollingsbepalingen\*

G.L.A. REIJNIERSE<sup>1</sup> en A.M.H.P. van den BESSELAAR<sup>2</sup>

**De rapportage van de rondzendingen van de Sectie Stolling van de SKML bevat twee scores, namelijk een Z-score en een grafische score (Youden-plot met cirkels). Voor de berekening van de Z-score wordt gebruik gemaakt van de tussenlaboratoriumstandaardafwijking (SD) van de betreffende ronde. De tussenlaboratorium-SD varieert van ronde tot ronde. Hierdoor varieert de Z-score, ook al zendt een deelnemer dezelfde uitslag in voor hetzelfde monster. De grafische score komt op een andere wijze tot stand. Hiervoor wordt een 'state-of-the-art SD' (SDsa) gebruikt die wordt berekend met behulp van zogenaamde wortelformules, afkomstig uit het rekenprogramma van de SKML. Er zijn echter geen aanwijzingen dat deze formules geldig zijn voor alle stollingsbepalingen. In de wortelformules wordt gebruik gemaakt van een targetwaarde met een bijbehorende target-SD. Wij stellen voor om de 'state-of-the-art SD' te berekenen uit de ingezonden resultaten van de deelnemers aan de externe kwaliteitscontrole van de Sectie Stolling van de SKML en deze te gebruiken bij de scoretoekenning en grafische presentatie.**

De huidige rapportage van de rondzendingen van de Sectie Stolling van de SKML bevat twee scores, namelijk een Z-score en een grafische score die bestaat uit een Youden-plot met gekleurde banden waarvan de breedte bepaald wordt door de 'state-of-the-art SD' die door de SKML is ingesteld. Zij geven een verschillend inzicht in de door de deelnemer ingezonden resultaten. Dit artikel beoogt de samenhang en verschillen tussen beide scores te verduidelijken. Tevens doen wij een voorstel voor een andere berekeningswijze van de 'state-of-the-art SD' en een andere grafische weergave van de resultaten.

#### Programma van de Sectie Stolling

De Sectie Stolling verzorgt zes rondzendingen per jaar

---

*Klinisch Chemisch Laboratorium, Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp<sup>1</sup> en Afdeling Trombose en Hemostase / RELAC, LUMC, Leiden<sup>2</sup>*

\* Namens de Sectie Stolling van de SKML

Correspondentie: dr. G.L.A. Reijnierse, KCL, Rijnland Ziekenhuis, Simon Smitweg 1, 2353 GA Leiderdorp  
E-mail: l.reijnierse@rijnland.nl

met per keer drie monsters. Het programma omvat de bepalingen: protrombintijd (PT), PT-INR, geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), fibrinogeen (volgens Clauss en PT-afgeleide), factor VIII:C en antitrombine. Een deelnemer ontvangt per rondzending een rapport met per bepaling voor de monsters A, B en C vermeld: de eigen uitslag, de consensuswaarde en de Z-score. Als consensuswaarde wordt de tussenlaboratorium-gemiddelde waarde aangehouden die overblijft nadat uitbijters zijn verwijderd met de tolerantie-intervalmethode (1, 2). De Z-score is het aantal standaardafwijkingen dat de eigen uitslag van het gemiddelde verwijderd ligt, in formule:  $Z\text{-score} = (x_i - x_{\text{gem}})/SD$ .

De gebruikte standaardafwijking (standard deviation, afgekort als SD) is de tussenlaboratorium-SD. Dit heeft als nadeel dat deze standaardafwijking verschilt per rondzending, zodat een deelnemer die in twee rondzendingen dezelfde afstand heeft tot  $x_{\text{gem}}$  toch verschillende Z-scores verkrijgt. Een oplossing zou kunnen zijn het gebruik van de 'state-of-the-art SD' [afgekort SDsa], waarvan de grootte in alle rondes uitsluitend afhankelijk is van  $x_{\text{gem}}$  zodat dan een deelnemer die in twee opeenvolgende rondzendingen voor hetzelfde monster dezelfde afstand tot  $x_{\text{gem}}$  heeft, een identieke Z-score verkrijgt. De berekening van SDsa zal worden uitgelegd in een volgende paragraaf (Wortelformules). Overigens: anders dan in deze uiteenzetting wordt bij de Combi-enquête Algemene Chemie de term SDsa gedefinieerd als de binnenlaboratorium-'state-of-the-art SD' (3).

#### Verschillende Z-scores bij dezelfde uitslag

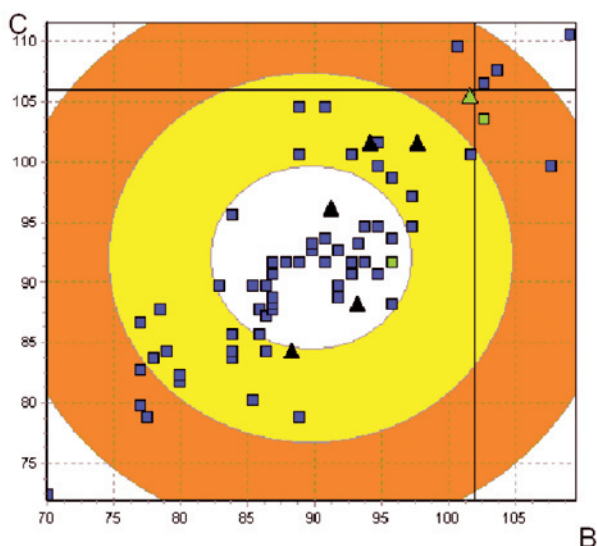
Wij geven een voorbeeld van het optreden van verschillende Z-scores bij dezelfde uitslag ( $x_i$ ). Bij rondzending 2005-6 had monster Cou-25 als gemiddelde waarde 45,67 sec en als SD 0,35 sec. Bij rondzending 2006-1 waren deze kengetallen resp. 44,96 en 1,53. De deelnemer die beide keren als uitslag 45,3 sec inzendt (de eerste keer 0,37 sec te laag, de tweede keer 0,34 sec te hoog) krijgt de eerste keer een Z-score van -1,06 en de tweede keer van +0,22. Ten gevolge van het fors variëren van de tussenlaboratorium-SD per rondzending verkrijgt een deelnemer die in twee rondzendingen dezelfde uitslag inzendt, en dus a) constant presteert en b) vrijwel dezelfde afstand in absolute waarde heeft tot het tussenlaboratoriumgemiddelde ( $x_{\text{gem}}$ ), een flink verschillende Z-score.

In bovengenoemd voorbeeld was niet alleen de SD per rondzending verschillend, maar ook de gemiddelde waarde ( $x_{gem}$ ). Dit kan gebeuren als de meerderheid van de andere deelnemers overstapt op een andere preparaatbatch en/of een andere methode met een ander gemiddelde, terwijl de deelnemer met uitslag  $x_i$  dezelfde batch blijft gebruiken.

### Youden-plots

Naast de rapportage van de Z-scores worden grafische scores geleverd door middel van Youden-plots. Als voorbeeld geven wij hier een Youden-plot voor de antitrombinresultaten met de monsters B en C in ronde 2003.2 (zie figuur 1). De uitslagen van de individuele deelnemer zijn met een groen driehoekje op het snijpunt van een horizontale en verticale lijn weergegeven. De klassieke Youden-plot kent rond het kruispunt van de X- en Y-medianen een cirkel waarbinnen de datapunten van 95% van de individuele deelnemers vallen. Een bekende variatie daarop is de Youden-plot met twee rechthoeken die 1 en 2 SD vertegenwoordigen. De huidige SKML-stolling-Youden-plot bevat echter een schijnbare combinatie van deze twee weergaven: de witte cirkel vertegenwoordigt het gebied van  $x_{gem}$  tot  $x_{gem} + 1$  SDsa, de gele cirkel het gebied tussen  $x_{gem} + 1$  SDsa en  $x_{gem} + 2$  SDsa en de oranje cirkel het gebied tussen  $x_{gem} + 2$  SDsa en  $x_{gem} + 3$  SDsa. Overigens zijn de figuren geen zuivere cirkels, maar ellipsoïden. In het dagelijks gebruik is de term cirkel ingeburgerd, zodat we die ook hanteren.

De betreffende deelnemer had voor monster B 102% ingestuurd (verticale zwarte lijn) en voor monster C 106% (horizontale zwarte lijn). De verticale lijn loopt door het gele gebied op ongeveer +1,75 SD. De horizontale lijn loopt door het gele gebied op ongeveer +1,80 SD. Een nadeel van deze presentatie is echter dat het



**Figuur 1.** Grafische weergave van een Youden-plot van uitslagen van antitrombine bij een SKML-rondzending, Sectie Stolling. De groene driehoek betreft de eigen resultaten van de deelnemer, de groene vierkantjes betreffen resultaten van andere deelnemers met dezelfde methode en de blauwe symbolen betreffen resultaten van andere deelnemers met een andere methode. De zwarte driehoekjes betreffen resultaten van de deelnemer in voorafgaande rondzendingen.

groene driehoekje, dat de eigen resultaten weergeeft, in het oranje gebied ligt, wat het gebied is van  $x_{gem} + 2$  SDsa tot  $x_{gem} + 3$  SDsa. De presentatie is misleidend, omdat het lijkt dat de ingestuurde resultaten slechter zijn dan ze in werkelijkheid zijn. De cirkels geven een vertekend beeld en kunnen beter achterwege worden gelaten. Het weergeven van alleen de waarnemingen in een Youden-plot is voldoende om systematische en toevallige afwijkingen aan te tonen.

### Wortelformules

Wat is de grondslag voor de bij deze cirkels/ellipsoïden behorende standaarddeviaties eigenlijk? De formules die hierbij worden gebruikt zijn onderdeel van het algemene rekenprogramma van de SKML om concentratie-afhankelijke state-of-the-art-standaardafwijkingen vast te stellen:

$SDsa-C = SDsa-target * \sqrt{C/C-target}$ , indien  $C \leq 2 * C-target$ ;

$SDsa-C = SDsa-target * (1/\sqrt{2}) * (C/C-target)$ , indien  $C > 2 * C-target$ .

Hierin is  $SDsa-C$  de state-of-the-art-standaardafwijking bij waarde  $C$ , die berekend wordt uit  $C-target$  en  $SDsa-target$  waarvan de waarden door de SKML verstrekt worden (zie tabel 1).

Bij een rondzending gemiddelde tot en met 2 maal de targetconcentratie neemt de  $SDsa$  toe met de wortel van de breuk van rondzending gemiddelde gedeeld door targetconcentratie. Dus als het rondzending gemiddelde gelijk is aan 1,69 maal de targetconcentratie, is de  $SDsa$  gelijk aan 1,30 maal de  $SDsa$  van de targetconcentratie. Boven 2 maal de targetconcentratie neemt de  $SDsa$  lineair toe met de breuk van rondzending gemiddelde gedeeld door targetconcentratie. Dus als het rondzending gemiddelde gelijk is aan 3 maal de targetconcentratie, is de  $SDsa$  gelijk aan een constante (= 0,707) maal 3 maal de  $SDsa$  van de targetconcentratie.

Voorzover wij weten is nooit nagegaan of de relatie tussen concentratie en  $SDsa$  uit de wortelformules ook opgaat voor uitslagen van de stollingsbepalingen van ons programma. De relatie is afkomstig uit de enquête Algemene Klinische Chemie. Van den Besselaar et al. (4) vonden voor factor VIII:C dat de  $SDsa$  toenam met de wortel van de concentratie, waarbij de  $SDsa$  was gedefinieerd als de mediane binnenlaboratorium-SD van de deelnemende laboratoria. Bij fibrinogeen (5) was de relatie:  $\ln(SDsa) = a + b * \text{concentratie fibrinogeen}$ . Van de andere bepalingen hebben wij geen gegevens. De juistheid van het gebruik van de wortelformules voor stollingsbepalingen is daarom twijfelachtig.

**Tabel 1.** Instellingen van C-target en VCsa-target

|               | C-target | VCsa-target |
|---------------|----------|-------------|
| PT            | 20 sec   | 4%          |
| PT-INR        | 1,00     | 5%          |
| APTT          | 50 sec   | 5%          |
| Fibrinogeen   | 3,0 g/l  | 8%          |
| Factor VIII:C | 100%     | 12%         |
| Antitrombine  | 100%     | 8%          |

## Discussie

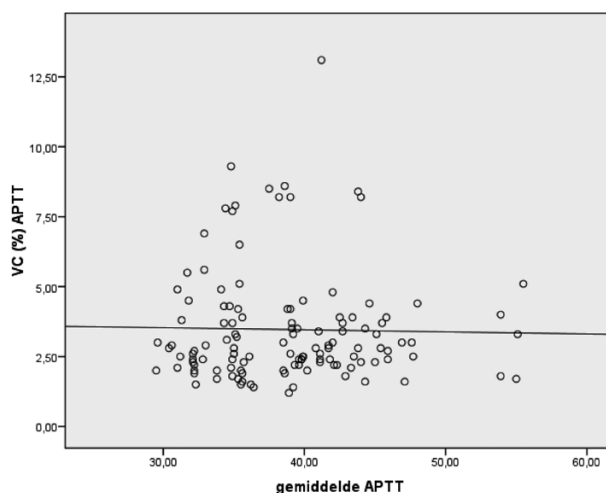
Er zijn verschillende definities mogelijk voor de SDsa:

- de door de SKML vastgelegde waarde (tabel 1);
- de binnenlaboratorium-tussendag-SD, de waarde hiervan is afhankelijk van de door het laboratorium gebruikte reagentia, apparatuur en interne controle-materialen;
- de tussenlaboratorium-SD verkregen uit externe kwaliteitscontroleprogramma's zoals van de SKML.

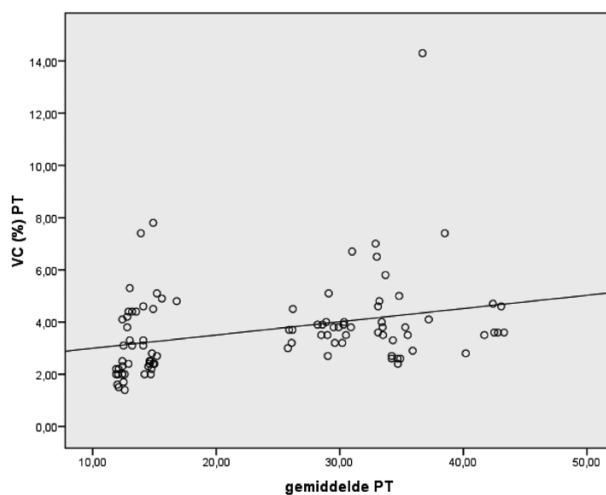
Wij streven naar een nationale norm voor de SDsa. Definitie 1 maakt gebruik van de wortelformules en is voor de stolling twijfelachtig. Definitie nummer 2 zou bruikbaar kunnen zijn maar met name voor intern gebruik en vereist een uitgebreide inventarisatie die op dit moment niet voorhanden is. Wij menen dat definitie 3 een goede basis vormt voor het toekennen van scores aan de deelnemers van de Sectie Stolling van de SKML en hebben deze – in afwachting van een door de Werkgroep Scoresystemen van de SKML te formuleren definitie van de SDsa - verder uitgewerkt. Om een vergelijking met de waarden van de SKML (tabel 1) te vergemakkelijken, werken we met de VC in plaats van de SD.

De volgende aanpak kan worden toegepast om een goede schatting van de tussenlaboratorium-tussenronde-VCsa te maken. Per ronde en per bepaling (bijvoorbeeld PT) worden rondegemiddelde en VC voor ieder preparaat en/of methode berekend (mits er 6 of meer gebruikers van dat preparaat en/of methode zijn). De resultaten van de laatste 6 rondes worden gecombineerd waarbij de VC wordt uitgezet tegen de gemiddelde waarde. Hierop wordt regressieanalyse toegepast; zie fig 2-4. De regressielijn wordt gebruikt om de VCsa af te lezen bij een nieuw rondegemiddelde per preparaat en/of methode. De VCsa is het rondegemiddelde per preparaat en/of methode vormen de basis voor berekening van de Z-score van iedere deelnemer. Nadat de resultaten aan de deelnemers zijn gezonden, worden de laatste rondegemiddelden en VC's toegevoegd aan de database en de oudste waarden verwijderd. Na iedere ronde wordt de regressieanalyse opnieuw uitgevoerd en de VCsa aangepast. Het effect van de aanpassing per ronde op de Z-score van de deelnemer is echter zeer gering, in ieder geval kleiner dan de huidige variatie in de SD van ronde tot ronde (zie 'Verschillende Z-scores bij dezelfde uitslag').

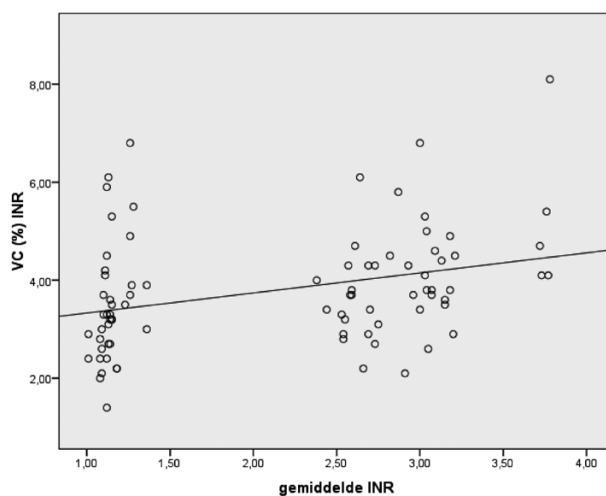
Wij menen dat de regressielijn van de VC versus de gemiddelde waarde gebaseerd moet zijn op de resultaten van alle preparaten en/of methoden. Er zullen preparaten en/of methoden zijn met een relatief lage VC, terwijl met andere preparaten en/of methoden hogere VC's zullen worden gevonden. Met een regressielijn zal een min of meer gemiddelde VCsa worden afgelezen. De VCsa is immers altijd een gemiddelde VC gebaseerd op uitslagen van meerdere laboratoria. Ook binnen een groep laboratoria met hetzelfde preparaat en/of methode is de VCsa een gemiddelde dat is gebaseerd op meerdere rondzendingen en meerdere monsters. Met dit in gedachten is het een kleine stap om de gemiddelde VCsa niet alleen op meerdere rondzendingen en meerdere monsters maar ook op



**Figuur 2.** APTT, gemiddelde en VC per preparaat van 6 opeenvolgende rondzendingen.



**Figuur 3.** PT, gemiddelde en VC per preparaat van 6 opeenvolgende rondzendingen.



**Figuur 4.** PT-INR, gemiddelde en VC per preparaat van 6 opeenvolgende rondzendingen.

meerdere preparaten en/of methoden te baseren. Wij menen ook dat we niet de kleinste VCsa-target onder de preparaten en/of methoden moeten aanhouden. De VC is niet alleen afhankelijk van het preparaat maar ook van het instrument en de kwaliteit van de laboratoria die in de betreffende preparaatgroep zitten. In onze visie moet de state of the art niet uitsluitend door de laboratoria met de kleinste VC worden bepaald.

We hebben reeds opgemerkt dat de cirkels in de Youden-plots een vertekend beeld geven en concluderen derhalve dat ze beter achterwege kunnen worden gelaten. Het weergeven van alleen de waarnemingen is voldoende om systematische en toevallige afwijkingen aan te tonen. Wel kunnen in de Youden-plots de grenzen van  $\pm 1$  SDsa en  $\pm 2$  SDsa zoals hierboven voorgesteld worden aangegeven met horizontale en verticale lijnen.

Een interessante vraag is of er een plaats is voor 'difference plots' zoals in andere rondzendingen van de SKML. In de 'difference plots' wordt een regressie-analyse uitgevoerd van individuele uitslagen op de consensuswaarden (3). Dit is mogelijk met de huidige werkwijze met 18 individuele uitslagen per jaar waarbij het probleem is dat thans sommige monsters meerdere malen per jaar worden rondgezonden zodat er minder spreiding over het meetgebied is dan eigenlijk gewenst. Indien meer spreiding over het meetgebied gewenst is zullen er wellicht aanpassingen aan de frequentie van rondzenden en aan het aantal monsters per rondzending nodig zijn.

In de huidige 'difference plots' van de SKML worden twee gebieden gedefiniëerd, namelijk het 'state-of-the-art interval' (blauwe gebied) en het 'total-allowable-error interval' (groene gebied). Wij stellen voor om bij de stollingsbepalingen voor het 'state-of-the-art-interval' gebruik te maken van de VCsa afgeleid uit regressielijnen zoals hierboven beschreven.

#### Dankbetuiging

Wij danken H. Steigstra voor zijn uitgebreide toelichting op de structuur en de werking van het SKML-kwaliteitsbeheersingsprogramma.

#### Literatuur

1. Reijnierse GLA, Van den Besselaar AMHP, Hermans J. Een nieuw verwerkingsprogramma van ingezonden uitslagen in het kader van externe kwaliteitsbewaking. *Ervaringen in 1988. Tijdschr NVKC* 1989; 14: 122-127.
2. Reijnierse GLA, Van der Velde EA. *Statistiek voor Laboratoriumonderzoek deel 2*. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1992: 178-181.
3. Steigstra H, Cobbaert C, Baadenhuijsen H. *Statistiek en Scoresysteem SKML rondzendingen. Introductie van toetsniveaus. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 98-104.
4. Van den Besselaar AMHP, Haas FJLM, Kuypers AWHM. Harmonization of factor VIII:C assay results: study within the framework of the Dutch project 'Calibration 2000'. *Br J Haematol* 2005; 132: 75-79.
5. Van den Besselaar AMHP, Haas FJLM, Van der Graaf F, Kuypers AWHM. Harmonization of fibrinogen assay results: study within the framework of the Dutch project 'Calibration 2000'. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 513-520.

#### Summary

*Reijnierse GLA, Besselaar AMHP van den. Recalculation of scores in SKML External Quality Assessment scheme for coagulation assays. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010; 35: 80-83.

One of the purposes of the SKML External Quality Assessment (EQA) scheme is to provide scores for each participant's measurement results relative to the mean values of all participants using a similar method. Two different types of scores are presented in EQA survey reports by the SKML Section Coagulation, i.e., a numerical Z-score and a graphical score (Youden plot). The Z-score for each participant's measurement is calculated using the between-laboratory standard deviation (SD) obtained in the same survey. The between-laboratory SD varies from survey to survey. Hence the Z-score varies from survey to survey, even if a participant reported the same measurement result for the same sample.

The graphical score is obtained in a different way, using a 'state-of-the-art SD' (SDsa) which is calculated with special formulae originating from the SKML general system. In the SKML formulae a target value and a corresponding target SD are used. However, there is no evidence that the SKML formulae are valid for all coagulation assays. We propose a procedure by which SDsa is calculated from the coagulation assay results obtained in previous surveys of the national EQA scheme for coagulation assays, and should be used for the calculation of Z-scores and for the graphical scores.