April 29, 2019

Analytical accuracy, user-friendliness and usefulness of the Cobas h232 D-dimer Point-of-Care Test in primary care: a pilot study

Sanne Put, KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Vaes, KULeuven

Clinical biologist: Dr. Patrick Debeuf, Labo Rigo Genk

Master of Family Medicine

Master thesis
Academic year: 2017 – 2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract (Dutch translation)

Achtergrond De niet-specifieke symptomen van veneuze trombo-embolie (VTE), een verzamelnaam voor diep veneuze trombose en longembolen, bemoeilijken het stellen van een diagnose. Een klinische beslisregel, gebruikmakend van de Wells score, helpt de huisarts bepalen of een D-dimeer test noodzakelijk is. De Cobas h232 is één van de point-of-care testen (POCT) die D-dimeren bepaalt.

Doelstellingen Het doel van deze pilootstudie was de bepaling van de analytische accuraatheid van de resultaten van de Cobas h232 POCT in vergelijking met de standaard labo testresultaten evenals de evaluatie van de gebruiksvriendelijkheid en de nuttigheid van deze D-dimeer POCT voor de eerstelijnsgezondheidszorgverstrekkers.

Methode Deze pilootstudie wordt uitgevoerd over een periode van 6 maanden in 8 huisartsenpraktijken te Limburg, België met een totaal van 25 artsen. Alle patiënten met een vermoeden van VTE worden geïncludeerd, uitgezonderd minderjarigen en wilsonbekwamen. De Cobas h232 POCT D-dimeer resultaten worden vergeleken met de resultaten van de Hemosil D-dimeren HS 500, gebruik makend van de conventionele cut-off van 500 ng/mL. Om de gebruiksvriendelijkheid en het nut van deze POCT te evalueren werd de deelnemende artsen gevraagd om twee semigestructureerde vragenlijsten in te vullen.

Resultaten Vermits de pilootstudie nog steeds lopende is, zijn de resultaten gebaseerd op de eerste 3 maanden van de testperiode. De analytische accuraatheid van de 16 resultaten van deze POCT werden geanalyseerd gebruik makend van een Bland-Altman plot (gemiddelde verschil van 240,62 ng/mL met grenzen van overeenkomst van – 647,22 tot 1128,47 ng/mL) en een lineaire regressie analyse met een helling van 1,11 (95% CI 0,87-1,68/ $R^2 = 0,98$). De deelnemende huisartsen evalueerden de Cobas h232 als een gebruiksvriendelijk toestel (88,9%) en een nuttige tool (77%) in hun dagelijkse praktijk.

Conclusie Deze pilootstudie toonde aan dat de Cobas h232 POCT analytisch accurate resultaten geeft in vergelijking met de Hemosil D-dimeren HS 500 assay. De deelnemende huisartsen evalueerden de gebruiksvriendelijkheid en de nuttigheid van dit toestel als zeer positief.

Abstract

Background The symptoms of a patients suspected of venous thromboembolism (VTE), the collective name for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, are non-specific which complicates the diagnosis. A clinical decision rule, using the Wells score, was created to determine if a patient needs immediate referral or if a D-dimer test is needed. The Cobas h232 device is one of the point-of-care tests (POCT) that measures D-dimers.

Objectives The purpose of this pilot study was to determine the analytical accuracy of the results of the Cobas h232 in comparison with the standard laboratory test results and also to evaluate the usefulness and the user-friendliness of this D-dimer POCT in primary care.

Method The pilot study was performed during 6 months in 8 general practitioner (GP) centers in Limburg, Belgium with a total of 25 GPs. All patients with a suspicion of VTE were included, only minors and incapacitated persons were excluded. The Cobas h232 POCT D-dimer results were compared with the results of the Hemosil D-dimer HS 500 using a conventional cut-off of 500 ng/mL. To assess the user-friendliness and the usefulness of the D-dimer POCT the participating GPs were asked to fill out two semi-structured questionnaires.

Results As the pilot study is still ongoing, the results are based on a 3 months test period. The analytical accuracy of the 16 test results of the Cobas h232 were analyzed using a Bland-Altman plot (mean difference of 240,62 ng/mL with 95% limits of agreement between –647,22 and 1128,47 ng/mL) and a linear regression analysis with a slope of 1,11 (95% CI 0,87-1,68/ R^2 of 0,98). Overall the participating GPs evaluated the Cobas h232 as a user-friendly device (88,9%) and a useful tool in their everyday clinical practice (77%).

Conclusion The Cobas h232 D-dimer POC test proved to give analytical accurate results in comparison with the Hemosil D-dimer HS 500 assay. The participating general practitioners evaluated the user-friendliness and usefulness of this device as very positive.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE), the collective name for deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a common disease with incidence rates ranging from 1,04 to 1,83 per 1000 person-years and occurring as often as a stroke.[1] In a Dutch study in 2004 there was an overall incidence of 1,8 and 0,2 per 1000 person-years for DVT and PE respectively.[2] The symptoms of a patient suspected of VTE are non-specific, which complicates the diagnosis.[3] A clinical decision rule was designed to determine the pre-test probability in both DVT and PE.[3-5] This decision rule divides patients into two groups, those who are likely to have a VTE (Wells score > 4) and those who are unlikely (Wells score < 3). In the latter case of low pre-test probability a D-dimer test can be performed to safely rule out VTE when applying a cut-off of 500 ng/ml which has a high sensitivity of >95%.[6-13] Given the low specificity of 45%, a D-dimer test result above 500 ng/ml makes it impossible to rule in the diagnosis of VTE without further investigations.[13]

A recent survey in Belgium and the Netherlands showed that 94% of the general practitioners (GPs) want a point-of-care test (POCT) to support them in their clinical decision-making when they suspect a VTE.[21] Since many years a number of different POCT to measure D-dimers were introduced. Both qualitative and quantitative POCT have been extensively investigated for their diagnostic accuracy and are proven effective in combination with a clinical decision rule.[11,14-20] The clinical utility of a diagnostic pathway in which a decision rule was combined with a POCT was investigated.[16] This suggested that there could be an added value in the approach of the GPs for patients who would not need immediate referring. One study also investigated the user-friendliness of different POCT devices. The Cobas h232, a quantitative POCT, was part of the above study and came out as one of the user-friendliest POCT.[18] This was recently confirmed in another pilot study testing the accuracy, user-friendliness and usefulness of the Cobas h232 POCT for NT-proBNP.[22]

However, as opposed to the diagnostic accuracy, limited data on the analytical accuracy of the Cobas h232 D-Dimer POCT are published. Only one study of 2003 showed the accurateness of the Cobas h232 compared with a laboratory assay (VIDAS d-dimer assay).[19] Furthermore, there is inconclusive evidence that when GP's use a POCT it leads to more accurate diagnoses or that it influences clinical management.[23]

Therefore, the purpose of this pilot study was to determine the analytical accuracy of the Cobas h232 POCT results in comparison to those of a standard laboratory test and also to evaluate the usefulness and the user-friendliness of this D-dimer POCT in a general practice.

Methods

Study population

For this pilot study 8 GP centers in Limburg, Belgium were willing to participate in the evaluation of the Cobas h232 POCT. Not only the analytical accuracy of the results of the Cobas h232 in comparison with the standard laboratory test results were assessed, but also the usefulness and the user-friendliness were assessed through semi-structured questionnaires. All of the centers were duo or group practices with a grand total of 25 GPs. After getting consent of the ethical committee (mp004732), the pilot started end of January 2019 and this for a period of 6 months. All patients with a suspicion of VTE were included, only minors and incapacitated persons were excluded. The GPs were asked to define the Wells score for each patient. To increase the number of test results the patients with high pre-test probability were also included. All patients received oral and written information about the study and signed an informed consent.

Analytical method

For this study the Cobas h232 (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) was used. The conventional cut-off is 500 ng/ml with a sensitivity of 97% and a specificity of 61%.[24] After

inserting the Roche Cardiac D-dimer test strips into the device, 150µl of whole blood was applied. Test results were displayed on the screen after approximately 8-10 minutes. The measuring range was between 100 and 4000 ng/mL, outside this range <100ng/ml and >4000ng/ml was indicated. The results of the POCT were compared with an automated latex enhanced immunoassay (Hemosil D-Dimer HS 500) executed on a ACL TOP Family System (Instrumentation Laboratory, Bedford, USA) at Labo Rigo in Genk, Belgium. As requested by the ethical committee the GPs were asked not to let the results of the POCT influence their clinical management.

Qualitative research method

To assess the user-friendliness and the usefulness of the D-dimer POCT the participating GPs were asked to fill out two semi-structured questionnaires (Appendix 1): one before starting the pilot study and the other after 3 months of experience with the POCT. The goal of the first questionnaire was to check the doctor's expectations and their current use of laboratory D-dimer testing. The second questionnaire was a more extensive one, focusing on the user-friendliness and usefulness. The GPs gave their answers to the questions based on a 5-point Likert scale. Free comments on the strengths and weaknesses of the device and the POCT were possible.

Framework for Point-of-care Testing

There is no legal framework in Belgium for POCT yet. As Chiel Hex[23] mentioned in his study there is a proposal about a framework for using a POCT outside the hospital or laboratory. A few elements are needed to make POCT accurate and reliable: a standard protocol, proper training for the GPs, a quality control coordinator and digital communication of the POCT results to the laboratory.

Protocol

The GP collected a blood sample of the patient and filled two tubes with blood, one heparin tube for the POCT and one citrate tube for lab analyses. The GP entered a letter code into the Cobas for identifying their patient. Next he/she placed a test strip into the device and applied 150 µl of whole blood, with a special pipette from Roche, onto the strip. After approximately 8-10 minutes the result was displayed on the screen. The result is a number between 100 ng/ml and 4000ng/ml, outside this range < 100ng/ml and >4000ng/ml was indicated. Meanwhile the GP informed Labo Rigo that the citrate tube needed to be picked up by their taxi service. The citrate tube was stored at room temperature and picked up within the next 12 hours. The result from the laboratory test was send to the patient's electronic health record, but the POCT results were not shared with Labo Rigo.

Education and training

In September '18 two training events were organized with an attendance of 14 GPs . A presentation was given about the theoretical background of D-dimer testing, the purpose of the study and the functioning of the Cobas h232. After the presentation there was a practical training, so that every GP had the chance to do a test. On the occasion of the delivery of the devices a new training was given to the GPs that participated in September. The other GPs, who were not able to attend in September, were given an individual full explanation.

Quality control management

To guarantee the quality of the performed tests Dr. Patrick Debeuf, clinical biologist at Labo Rigo, functioned as a quality control manager. He was available in case of problems with the Cobas h232 device. The device was also subjected to quality controls at 3 levels. Each time the device was turned on it ran an internal quality check, the GPs performed a weekly instrumental control test and a monthly liquid control test.

Digital communication of the POCT results to the laboratory

In this pilot study the connectivity function of the Cobas h232 was not activated. The laboratory didn't receive the POCT results.

Statistical analysis

The correlation between the Cobas h232 results and Hemosil D-Dimer HS 500 results was analysed and plotted using linear regression according to the Passing-Bablok method. The difference between the POCT and reference laboratory test was analysed using Bland-Altman plots. User-friendliness and usefulness were examined by reporting the scores on five-point Likert scales. Data analysis was performed using and R 3.2.4, (https://www.r-project.org/).

Results

In total 25 GPs in 8 different GP surgeries agreed to participate. The training sessions in September were attended by 14 of them. The other 11 GPs got the training right before the start in their own office. After 3 months, 9 of the GPs had cases where they used the Cobas h232 POCT in their daily practice. These GPs came from 5 different GP surgeries and were able to complete 16 tests. In the other 3 surgeries the GPs didn't use the Cobas POCT yet. (Table 1) The questionnaires were filled out by 17 GPs, both users and non-users. Only the feedback of the 9 POCT-users were included in the user-friendliness and usefulness analyses.

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**TOTAL**
# GPs	6	3	4	2	4	2	2	2	**25**
# POCT USERS	2	0	2	2	2	0	0	1	**9**
# TESTS	2	0	3	6	3	0	0	2	**16**

Table 1: GP surgeries and distribution of users and tests (GP: general practitioner; POCT: point-of-care test)

The majority (75%) of the included patients were females. The average age was 53 years, with 10 out of the 16 patients aged above 50 years. The profile of the patients is described in Table 2.

Gender	**M** 4/16 **(25%)**	**F** 12/16 **(75%)**
Age	**< 50y** 6/16 **(37,5%)**	**>50y** 10/16 **(62,5%)**
Average age	**53 year**	
Test for DVT or LE	**DVT** 8/16 **(50%)**	**PE** 8/16 **(50%)**

Table 2: Patient profile (M: male; F: female; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism)

Out of the 16 cases 3 tests had a result above the cut-off with the Cobas h232, whereas the Hemosil D-Dimer HS 500 produced 4 positive test results of > 500 ng/ml (Appendix 2). Only 1 DVT and 1 PE were diagnosed after further investigations. In the one case where the Cobas tested below cut-off, excluding VTE, the laboratory test showed a positive result. The GP decided to refer the patient for further examination. No VTE was diagnosed.

Analytical accuracy of the Cobas h232 vs Hemosil D-dimer HS 500

In Figure 1 and 2 a Bland-Altman plot compares the difference between the Cobas h232 POCT and Hemosil D-dimer HS 500 results against the average of these result. Because of one outlier (Appendix 2), a plot with and without outlier was executed.

For the 16 results in Figure 1 the mean difference was 240,62 ng/mL with 95% limits of agreement between – 647,22 and 1128,47 ng/mL. Only one outlier was found outside these limits, but for that case the result was considerably above cut-off in both measurements.

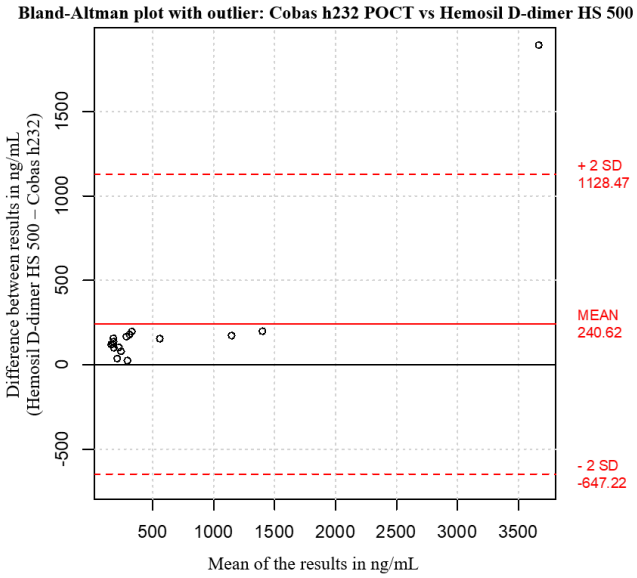


Figure 1: Bland-Altman plot with outlier

After running the Bland-Altman analyses without the outlier the mean difference became 130,4 ng/mL with 95% limits of agreement between 23,35 and 237,45 ng/mL.

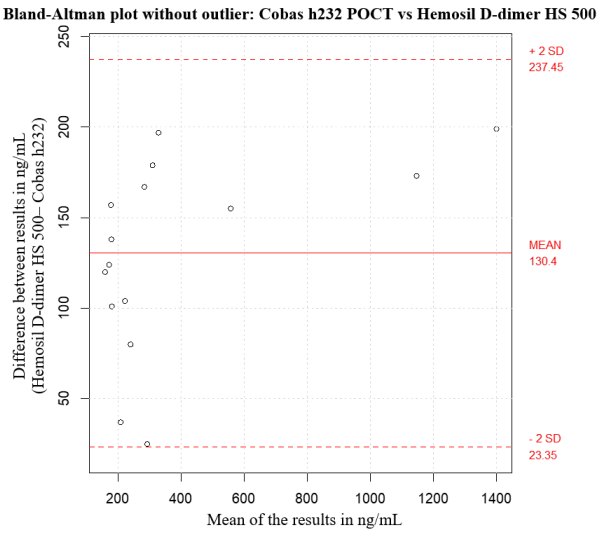


Figure 2: Bland-Altman plot without outlier

In Figure 3 the linear regression analysis showed a slope of 1,11 between the measurements (y=1,11x+106,16) with a 95% confidence interval of 0,87 to 1,68. The coefficient of determination R^2 was 0,98.

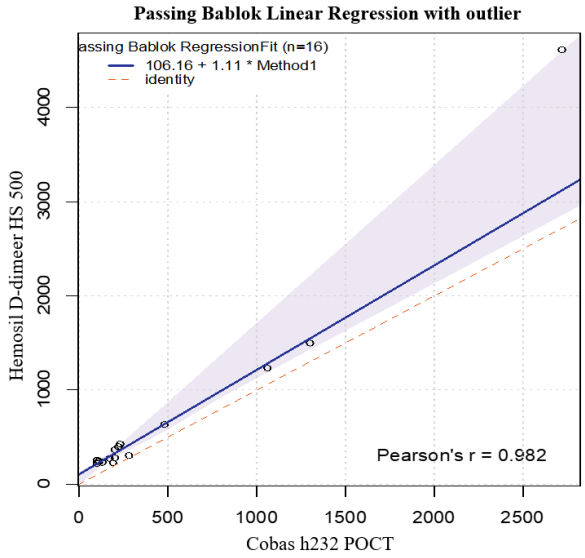


Figure 3: Passing Bablok linear regression with outlier

The linear regression without the outlier showed a slope of 1,08 between the results (y=1,08x+112,32) with a 95% confidence interval of 0,67 to 1,49. The R^2 was 0,99.

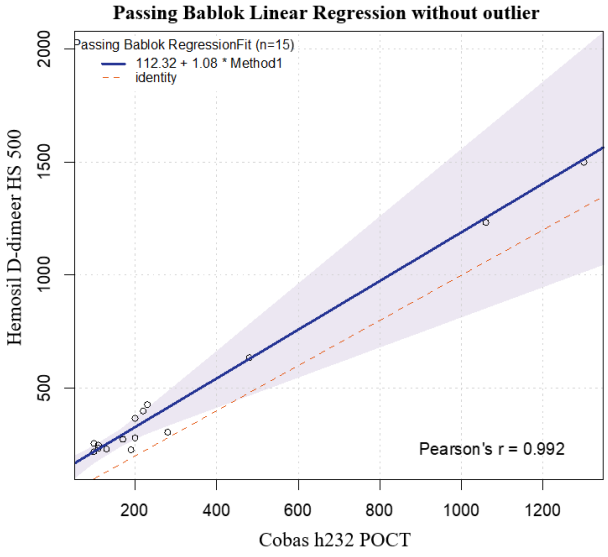


Figure 4: Passing Bablok linear regression without outlier

Current use of D-dimer testing and doctor's expectations

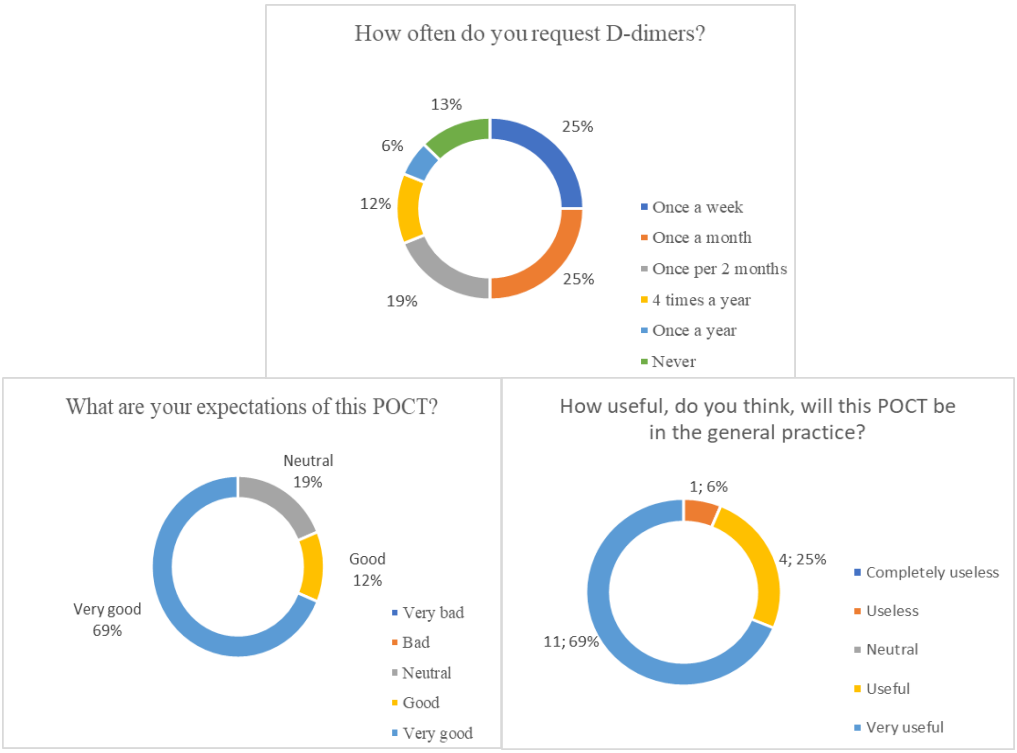


Figure 5: Pre-study questionnaire results

Before the start of the study the GPs were asked how many times they requested D-dimers, 50% answered to have at least one D-dimer request per month. Overall expectations were high as shown in Figure 5.

User-friendliness

All of the participating GPs gave a score of 4 or 5 on the 5-point Likert scale for the following items: launching the device, handling of the touchscreen, logical build up of the procedure and clear presentation of the result. Two respondents were less positive about the blood sampling procedure. One-third of the GPs gave a neutral or negative score for the number of steps in the procedure. Also the waiting time was negatively evaluated by 33% of the respondents (Figure 6). The latter two items were also mentioned as weaknesses in the free comments of the questionnaire. The possibility to have the result quickly was given as the

main strength of the POCT. Overall the participating GPs evaluated the Cobas h232 as a user-friendly device (88,9%).

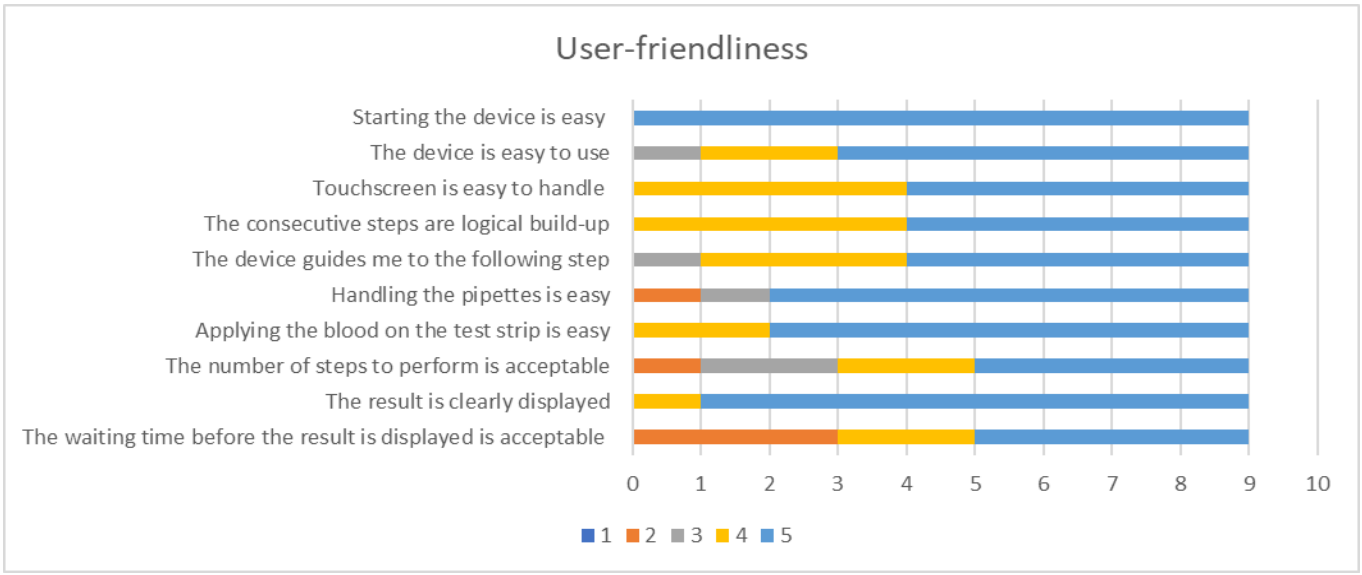


Figure 6: Results questionnaire about user-friendliness

Usefulness

The large majority of the GPs (77%) evaluated the POCT as a useful tool in their everyday clinical practice. 5 out of 9 GPs considered the Cobas h232 POCT as more useful than a laboratory test and only one GP disagreed with this versus 3 neutral responses. Almost all GPs (8 out of 9) considered the POCT as a positive evolution for their future clinical management of a patient with symptoms of VTE (Figure 7).

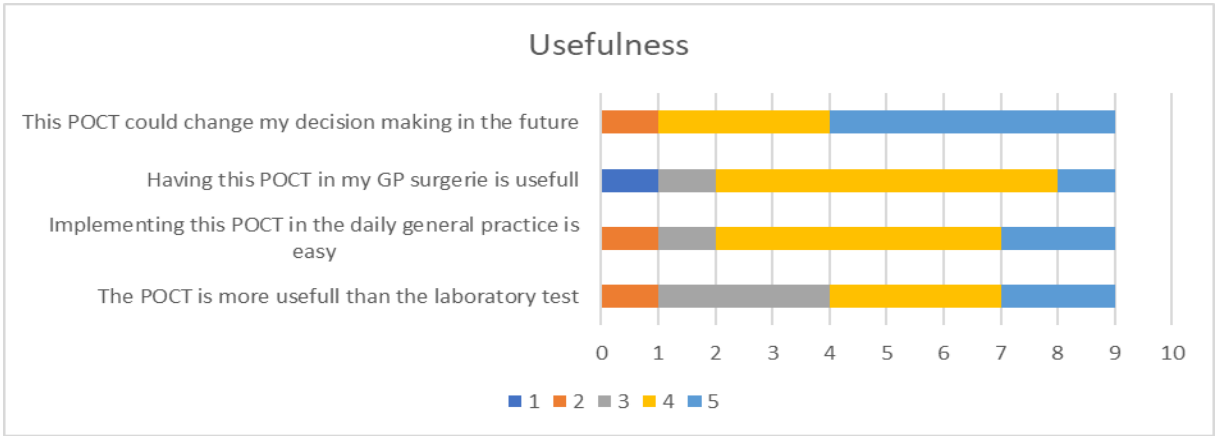


Figure 7: Results questionnaire about usefulness

Discussion

Analytical accuracy

Based on the quantitative analysis one can presume that the Cobas h232 D-dimer POCT is an analytical accurate test in comparison with the Hemosil D-dimer HS 500 assay. This confirms the results of a study that was executed in 2003 were the coefficient of correlation between the POCT and the laboratory test was 0,91[19], which led to a coefficient of determination of 0,82. In this pilot study, based on a sample of 16 cases, the coefficient of determination is even more accurate ($R^2 = 0,98$).

For one patient in this pilot study the D-dimer results were substantially different for the two assays and the difference between them was outside the limits of agreement in the Bland-Altman plot in Figure 1. This didn't make any difference in clinical decision-making, as both results were way beyond cut-off (Cobas h232: 2720 ng/mL vs Hemosil D-dimer HS 500: 4614 ng/mL). The patient was diagnosed with pulmonary embolism. The difference didn't influence the diagnostic accuracy of the Cobas h232 POCT, which was already confirmed by multiple studies in the past.[17-19,22]

Although the analytical accuracy seems to be proven based on the conclusions of a previous study and this pilot study, there is a systematic underestimation of the POCT results compared with the Hemosil D-dimer HS 500 assay (Appendix 2). This fixed bias is shown in the Bland-Altman plot as all of the differences were positive. Also the linear regression analyses confirmed this bias by having an interception with the y-axis above 0.

This systematic underestimation can be relevant for those cases that have a result around the conventional cut-off of 500 ng/ml.[24] In this pilot study, for only one case the Cobas tested below cut-off, excluding VTE, whereas the laboratory test showed a positive result. In a systematic review published in 2013 the accuracy of conventional versus age-adjusted D-

dimer cut-off values was analysed. For patients above 50 years, an age-adjusted cut-off (= age x 10ng/ml) increased the specificity of the D-dimer test without losing sensitivity.[25] If the age-adjusted cut-off would have been applied in this study, the above-mentioned patient would not have been referred, as the patient was 74 years old. In both measurements (Cobas h232 POCT and Hemosil D-dimer HS 500) the results would have been under the cut-off of 740 ng/mL. Further investigation could be useful whether or not the cut-off of the Cobas h232 POCT needs to be adjusted to the age-dependent cut-off, this to improve the clinical decision-making of the GPs.

User-friendliness

The results of the semi-structured questionnaire confirmed the perceived user-friendliness of the Cobas h232 that was already described in previous studies.[18,22] The GPs who used the device in this pilot study considered the D-dimer POCT as user-friendly (88,9%). The main areas of improvement mentioned in the questionnaire concerned the number of process steps and the waiting time before the test result was displayed. These two elements are similar to those mentioned in the study of Chiel Hex.[22] GPs considered the waiting time of approximately 8-10 minutes, after applying the blood onto the test strip, as too long compared with the average consultation time of 15 minutes. A potential solution to this problem could be to ask the patient to wait in the waiting room until the results are available.

Usefulness

The usefulness of D-dimer POC testing was not yet defined in scientific publications. Before the start of the pilot study almost all of the participating GPs thought the POCT would be very useful in their general practice (Figure 5). This is in line with the results of the international survey of 2014 where 94% of the GPs stated that they wanted a POCT for excluding VTE.[21] After 3 months 5 out of the 9 users considered the Cobas h232 D-dimer POCT as more useful

than a laboratory test because of the immediate results. In the free comments of the second questionnaire was mentioned that the POCT created the possibility to inform and/or refer the patient in one consultation, which is positive for the patient and the GP. The participating GPs think D-dimer POC testing could have great potential in the future clinical management of their patients with symptoms of VTE.

Even if the GPs agree on the usefulness, this doesn't automatically mean that this assay will be installed in most GP surgeries. Without a legal framework the implementation of POCT remains difficult. But with the creation of a structured protocol for the collaboration between the laboratory and the GPs, in which the laboratory provides the POCT devices and test strips, does the quality controls and makes the invoices, the D-dimer POCT could become a very useful and cost-efficient tool[26] in the daily functioning of the general practice. If on top of this the social security system makes this kind of testing refundable, as the conventional laboratory testing, there will be a great future for D-dimer point-of-care testing.

Strengths and weaknesses

This pilot study is running in 8 GP centers using the Cobas h232 POCT during 6 months. Due to an unexpected difficulty in the start-up phase the analysis of this paper covers the results after 3 months of testing. Currently, the main weakness is the limited number of cases and GPs that already used the POCT. A survey among non-users reveals as main reason the fact they didn't have patients with symptoms of VTE.

Conclusion

The Cobas h232 D-dimer POC test proved to give analytical accurate results in comparison with the Hemosil D-dimer HS 500 assay. An adaptation of the conventional cut-off to an age-dependent cut-off could increase the specificity of the test. The participating general practitioners evaluated the user-friendliness and usefulness of this device as very positive. The participating GPs think D-dimer POC testing could have great potential in the future clinical management of their patients with symptoms of VTE.

Acknowledgement

I would like to thank my promotor Prof. Dr. Bert Vaes for all his appreciated support and advice. A special thanks to Roche Diagnostics, Dr. Patrick Debeuf and his team at Labo Rigo in Genk and all the participating GPs for their efforts in supporting this pilot study. Also a thank you to Pieter Siemons for the collaboration in the set-up of this study.

Sources

(1) Heit J, Spencer F, White R. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 3-14.

(2) van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.

(3) Bauersachs R. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2012; 25: 243-251.

(4) Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen R, Jonkers G, Dik H, Castel A. Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells' simplified decision rule. Thromb Haemost. 2007; 97(01): 146-150.

(5) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med. 2003; 349:1227-1235.

(6) Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappel FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Issue 8.

(7) Alhassan S, Leap J, Popuri A, Yadam S, Singh AC, Balaan M. Diagnostic Considerations of Venous Thromboembolic Disease. Crit Care Nurs Q. 2017; 40(3):210-218.

(8) Kristoffersen AH, Ajznerc E, Bauçad JM, Carraroe P, Fariaf AP, Hillarpg A. Pre- and post-test probabilities of venous thromboembolism and diagnostic accuracy of D-dimer, estimated by European clinicians working in emergency departments. Thrombosis research. 2017; 159:19–23.

(9) Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2004. 140, 8. 589-602.

(10) Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. Arch Intern Med. 2002; 162(14):1631-5.

(11) Elferink R, Loot A, Van De Klashorst C, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. Scand J Clin Lab Invest. 2015; 75:3, 230-238

(12) Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. N Am J Med Sci. 2014; 6(10): 491–499.

(13) Brown M., Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay d-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Emerg Med. 2002; 40:133–44.

(14) Lucassen WA, Douma RA, Toll DB, Büller HR, van Weert H. Excluding pulmonary embolism in primary care using the Wells-rule in combination with a point-of care D-dimer test: a scenario analysis. BMC Family Practice. 2010; 11:64.

(15) Sen B, Kesteven P, Avery P. Comparison of D-dimer point of care test (POCT) against current laboratory test in patients with suspected venous thromboembolism (VTE) presenting to the emergency department. J Clin Pathol. 2014 -; 67: 437-440.

(16) Reynen E, Severn M. Point-Of-Care D-Dimer Testing: A review of diagnostic accuracy, clinical utility and safety. CADTH. 2017.

(17) Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma B et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. BMJ. 2009; 339:b2990.

(18) Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJM, Oudega R, Blikman MJC, Wijland R. Diagnostic Accuracy and User-Friendliness of 5 Point-of-Care D-Dimer Tests for the Exclusion of Deep Vein Thrombosis. Clinical Chemistry. 2010; 56:11 1758–1766 .

(19) Legnani C, Fariselli S, Cini M, Oca G, Abate C, Palareti G. A new rapid bedside assay for quantitative testing of D-Dimer (Cardiac D-Dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. Thromb Res. 2003;111(3):149-53.

(20) Lucassen W, Erkens P, Geersing G, Buller H, Moons G, Stoffers H et al. Qualitative point-of-care D-dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1004-9.

(21) Howick J, Cals J, Jones C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. 2014. BMJ.

(22) Hex C, Smeets M, Penders J, Hoof V Van, Verbakel J, Buntinx F, et al. Accuracy , user-friendliness and usefulness of the Cobas h232 point-of-care test for NT-proBNP in primary care. J Clin Pathol. 2018;71:539–45

(23) Schols AMR, Stakenborg JPG, Dinant G, Willemsen RTA, Cals JWL. Point-of-care testing in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms: a systematic review. Fam Pract 2018;35:4-12.

(24) Dempfle CE, Korte W, Schwab M, Zerback R, Huisman MV. Sensitivity and specificity of a quantitative point of care D-dimer assay using heparinized whole blood, in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2006 Jul;96(1):79-83

(25) Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, van Delden JJM, Moons KGM, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346

(26) Hendriksen JMT, Geersing GJ, van Voorthuizen SC, Oudega R, ten Cate-Hoek AJ, Joore MA. The cost–effectiveness of point-of-care D-dimer tests compared with a laboratory test to rule out deep venous thrombosis in primary care. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2015; 15:125-136

Appendices

Appendix 1: Questionnaires (Dutch version)

Appendix 2: Cobas h 232 POCT and laboratory test results

Appendix 3: Visual presentation of the results of the questionnaire

Appendix 4: Protocol ethical committee

Appendix 5: Approval of the ethical committee

Appendix 1: Questionnaires (Dutch version)

Pre-study questionnaire

1. Hoe vaak vraag je momenteel D-dimeren aan?
   - 1x/dag
   - 1x/week
   - 1x/maand
   - Anders: nl ……

2. Vraag je deze test ook aan buiten de context van DVT/longembolen?
   - JA
   - NEE
     Zo ja, waarom? ……

3. Stuur je een patiënt met een vermoeden van een trombo-embolisch event door voor beeldvorming zonder het vooraf bepalen van D-dimeren?
   - JA
   - NEE
     Zo ja, waarom? ……

4. Wat is voor jou een reden om D-dimeren niet te bepalen?
   - Vals-positieven
   - Tijd
   - Patiëntafhankelijke factoren (bv. oud, zwanger, …)
   - Anders: nl ……

5. Heb je al eerder ervaring met een point-of-care test?
   - JA
   - NEE
     Zo ja, welke test? ……
     Wat is je ervaring met deze test op een schaal van 0 tot 5?
     (0= heel slecht, 5= heel goed)
     ……

6. Wat is je verwachting van deze test? (0= heel slecht, 5= heel goed)

   ……
   Opmerkingen: …….

7. Hoe bruikbaar denk je, na de informatie die je gekregen hebt tijdens de opleidingsavond, dat deze test gaat zijn in de dagelijkse praktijk? (0= niet bruikbaar, 5= heel erg handig/bruikbaar)
   ……
   Opmerkingen: ……

8. Zou je zelf in de praktijk zo een toestel voorzien?
   - JA
   - NEE

Second questionnaire

Beste collega,
Ondertussen zijn we 3 maanden geleden gestart met de pilootstudie omtrent een point-of-care test (POCT) voor D-dimeren. Hopelijk hebben jullie ondertussen al eens de kans gehad om met het toestel (Cobas h232) te werken. We willen jullie alvast nogmaals heel erg bedanken voor jullie deelname aan deze studie die kadert in onze masterthesis.
Zoals jullie al weten zal onze studie uit twee delen bestaan. Het eerste deel is het vergelijken van de resultaten die bekomen zijn met het POCT toestel met de gouden standaard 'D-dimeren labo test'. Het tweede deel van de studie is een vragenlijst die we jullie laten invullen omtrent gebruiksvriendelijkheid van het toestel, de implementeerbaarheid in de praktijk en het nut van de POCT in de huisartsenpraktijk.
De resultaten van deze vragenlijst zullen anoniem verwerkt worden, we vragen enkel naar jullie emailadres om te weten wie reeds deze vragenlijst heeft ingevuld.
Nogmaals bedankt voor jullie deelname, alsook het invullen van deze vragenlijst.

Pieter Siemons & Sanne Put

Deel 1: Info-avond/trainingssessie

We hebben vorig jaar een opleidingsavond georganiseerd waarop jullie allemaal uitgenodigd werden en waar velen aan hebben deelgenomen. Vervolgens zijn we ook nog bij jullie in de praktijk geweest om de toestellen en het testmateriaal te verdelen. Op deze twee momenten hebben we een theoretisch kader geschetst, wat meer uitleg gegeven over de studie en tenslotte ook de werking van het toestel uitgelegd. We zouden hierover graag jullie mening willen.

***De theoretische achtergrond omtrent D-dimeren was voldoende duidelijk** **

Helemaal niet akkoord	1	2	3	4	5	Helemaal akkoord

***Ik wist na de uitleg hoe de testresultaten te interpreteren** **

Helemaal niet akkoord	1	2	3	4	5	Helemaal akkoord

***De praktische uitleg over het toestel en het stappenplan waren voldoende om het toestel vlot te gebruiken** **

Helemaal niet akkoord	1	2	3	4	5	Helemaal akkoord

***De hands-on training was een meerwaarde om het toestel achteraf te gebruiken** **

Helemaal niet akkoord	1	2	3	4	5	Helemaal akkoord

***Wat ontbrak volgens u of had beter kunnen zijn?** **

Hoe zeker voelde u zich na de opleiding om dit toestel te gebruiken? *

Heel erg onzeker 1 2 3 4 5 Heel erg zeker

Deel 2: Gebruik POCT

Voor de volgende vragen is het belangrijk om te weten of u ondertussen de POC test al hebt kunnen gebruiken.

Hebt u de test al minstens 1 keer kunnen uitvoeren/gebruiken? *

- Ja
- Nee

Gebruikers → naar deel 4
Niet-gebruikers → naar deel 3

Deel 3: Niet-gebruikers

Wat is de reden dat u de POCT nog niet hebt gebruikt? *

- Ik was de test vergeten
- Ik vind het toestel te ingewikkeld
- Het neemt teveel tijd in beslag
- Ik vond het niet nuttig om D-dimeren te bepalen
- Ik heb geen interesse in POCT in het algemeen
- Ik heb geen patiënten gezien die in aanmerking komen voor deze test
- Anders:

Wat zou er beter/anders kunnen waardoor u de test wel zou gebruiken?

_____

➔ Naar deel …

Deel 4: Gebruikers

4a. Gebruiksvriendelijkheid

Het toestel aanzetten is gemakkelijk *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het toestel is vlot te gebruiken *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De touchscreen werkt goed *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De opeenvolgende stappen zijn logisch/intuïtief opgebouwd *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het toestel helpt mij indien ik de volgende stap niet meer weet *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het toestel geeft duidelijk aan welke handeling ik moet uitvoeren (bv. Het aanbrengen van bloed, een chip insteken) *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het optrekken van het bloed is gemakkelijk met de bijgevoegde pipetjes *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het aanbrengen van het bloed op de teststrook gaat vlot/makkelijk *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het aantal uit te voeren stappen is aanvaardbaar *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Het resultaat is duidelijk af te lezen *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De wachttijd voor het aflezen van het resultaat is aanvaardbaar *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Samengevat: het toestel is gebruiksvriendelijk *

- Ja
- Nee

Hebt u nog andere opmerkingen omtrent gebruiksvriendelijkheid?

4b. Nut en implementatie in de huisartsenpraktijk

Deze POCT zou mijn praktijkvoering in de positieve zin kunnen veranderen in de toekomst *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Ik zal D-dimeren na deze studie vaker aanvragen *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Ik zou het nuttig vinden om dit toestel/ deze POCT in mijn praktijk te hebben *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Ik vind het gebruik van deze test in de dagelijkse praktijk makkelijk te implementeren *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

Ik vind de POCT nuttiger dan de laboratoriumtest *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

4c. Kwaliteitscontroles

De vergrendeling van het toestel voor de droge kwaliteitscontrole stoorde niet *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De droge kwaliteitscontrole was makkelijk uit te voeren *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De natte kwaliteitscontrole werd ongeacht het gebruik van het toestel maandelijks uitgevoerd *

Helemaal niet akkoord 1 2 3 4 5 Helemaal akkoord

De natte kwaliteitscontrole was makkelijk uit te voeren *

Helemaal niet akkoord	1	2	3	4	5	Helemaal akkoord

4d. Point-of-care coördinator

Hebt u de POC coördinator tijdens de studie nodig gehad? Zo ja, was deze makkelijk te bereiken en was u geholpen?

_____

<u>Deel 5: Algemene vragen</u>

Wat zijn volgens u de sterktes van dit toestel?

_____

Wat zijn volgens u de zwaktes van dit toestel?

_____

Zou u, indien dit toestel beschikbaar was voor de huisarts, dit toestel zelf gebruiken/aankopen voor uw praktijk? *

- ☐ Ja
- ☐ Nee

Is er een andere test die u graag als POCT zou gebruiken? *

_____

Hebt u nog andere opmerkingen over de studie, het toestel, ...?

_____

Nogmaals heel erg bedankt voor uw deelname!

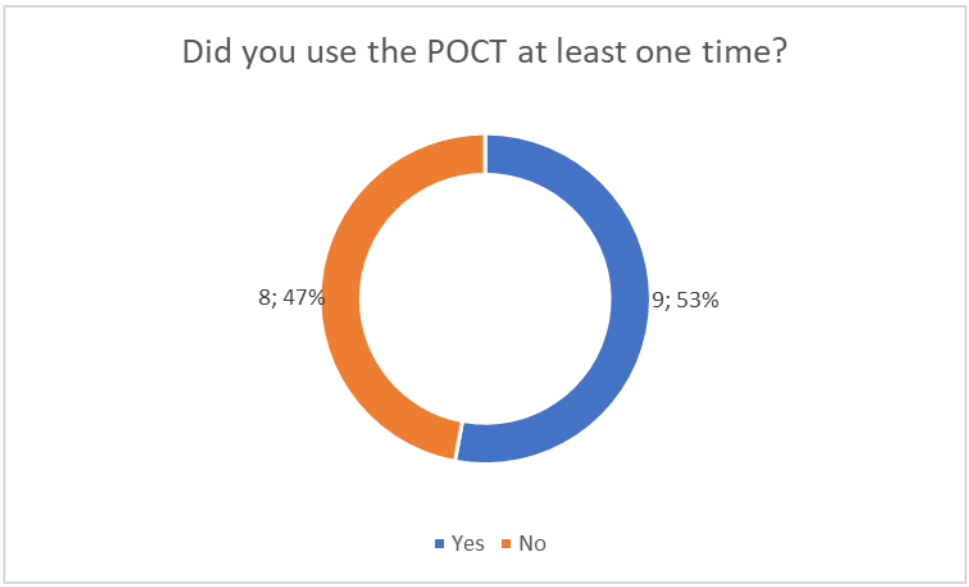
Pieter Siemons & Sanne Put

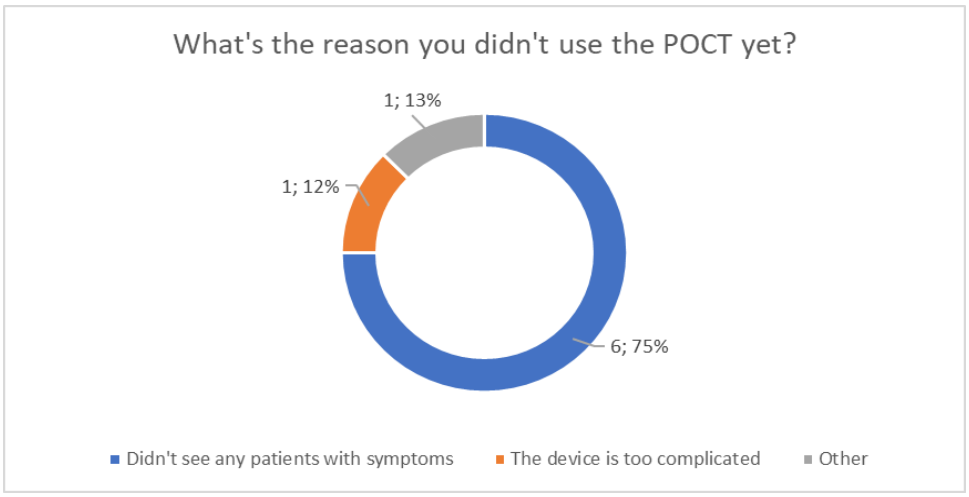
Appendix 2: Cobas h 232 POCT and laboratory test results

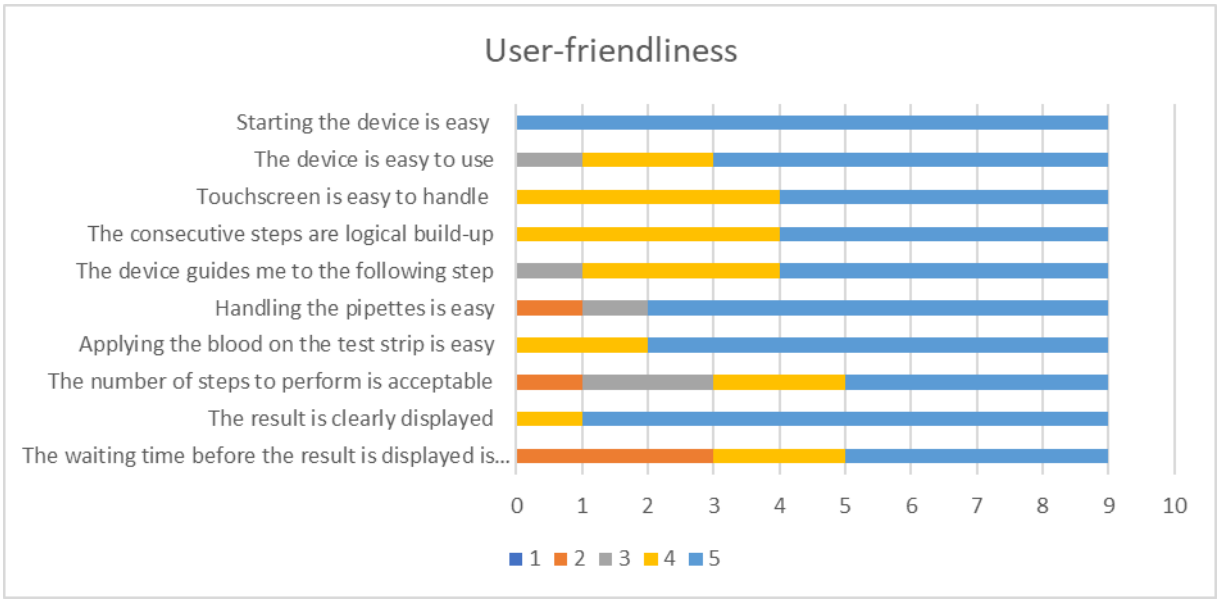
	Cobas h232 test result	Hemosil D-dimeer 500 HS test result
1	220	399
2	1060	1233
3	110	234
4	130	231
5	230	427
6	200	280
7	99	219
8	480	635
9	**2720**	**4614**
10	99	256
11	170	274
12	200	367
13	110	248
14	**1300**	**1499**
15	190	227
16	280	305

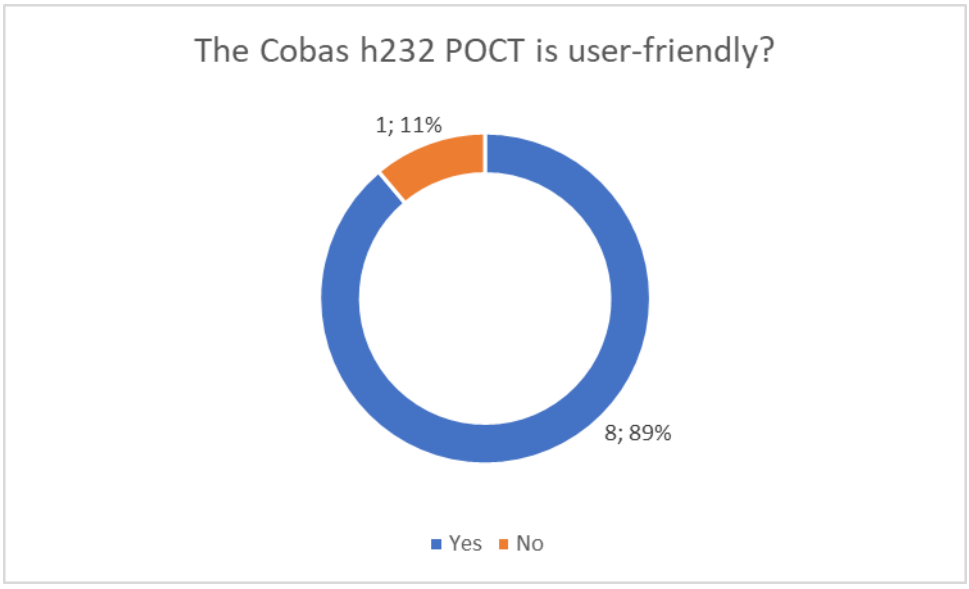
Results in bold PE (9) and DVT (14);

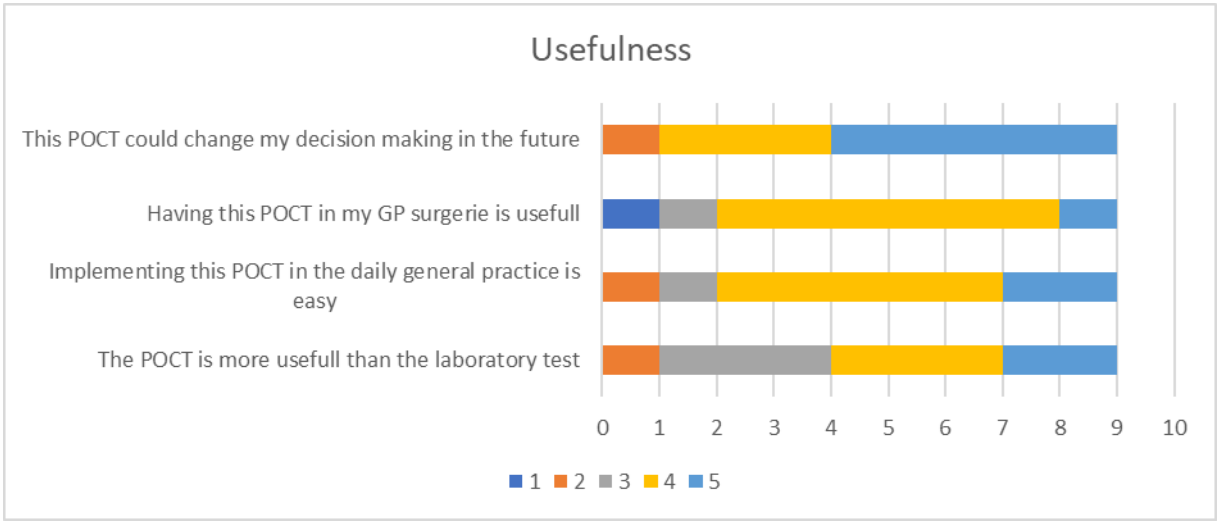
Appendix 3: Visual presentation of the results of the questionnaire

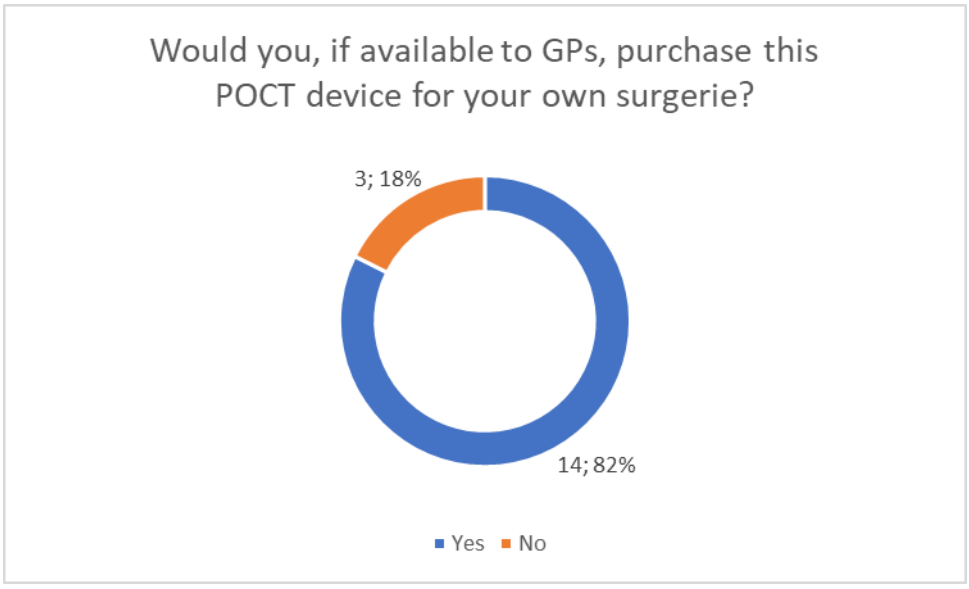







The Cobas h232 POCT is user-friendly?
1; 11%
8; 89%
Yes
No


Usefulness
This POCT could change my decision making in the future
Having this POCT in my GP surgerie is usefull
Implementing this POCT in the daily general practice is easy
The POCT is more usefull than the laboratory test
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
1
2
3
4
5


Would you, if available to GPs, purchase this POCT device for your own surgerie?
3; 18%
14; 82%
Yes
No

Appendix 4: Protocol ethical committee (dutch version)

Titel van het project

D-dimeren Point-of-Care-test in de huisartsenpraktijk: een pilootstudie

Onderzoeksvragen

Is het resultaat van de Point-of-Care-test significant hetzelfde als de gouden standaard (= gestandardiseerde D-dimeer test in het labo)?

Ervaren de artsen deze sneltest als nuttig in hun dagelijkse praktijkvoering?

Is er een correlatie tussen de klinische symptomen waarmee de patiënt zich presenteert en eventuele verschillen in resultaat tussen de Point-of-Care test en de gouden standaad?

Onderzoekers

- Prof. Dr. Bert Vaes
  Tenure Track Professor KULeuven
  Tel: 016 337 468 Fax: 016 337 480
  E-mail: bert.vaes@kuleuven.be
- Sanne Put
  Huisarts-in-opleiding
  Tel: 0485 122 619
  E-mail: put.sanne@gmail.com

Sponsor

Roche Diagnostics Belgium NV/SA
Schaarbeeklei 198
1800 Vilvoorde

Betrokken laboratorium

Labo Rigo
Bosdel 89
3600 Genk
Tel: +32 (0)89/35.15.00
Vertegenwoordigd door: Patrick Debeuf, klinisch bioloog

Inleiding

In deze studie willen we een groep van 25 huisartsen een Point-of-Care test (POCT) voor d-dimeren aanbieden. D-Dimeren worden bepaald voor het uitsluiten van veneuze trombo-embolische events (VTE), zijnde longembolen (LE) en diep veneuze trombose (DVT). Een negatieve d-dimerentest is een zeer goede uitsluiter met een hoge sensitiviteit (>90%) en lage specificiteit.

Een eerdere studie toonde aan dat er wereldwijd een grote vraag is naar een POCT voor d-dimeren. Tot op heden zorgt de tijd tussen de bloedafname en het bekomen van het resultaat voor een grote vertraging waardoor patiënten vaak onnodig meteen voor beeldvorming worden doorverwezen. Het sneller bekomen van het resultaat zou een grote kostenbesparing kunnen betekenen voor de gezondheidszorg, echter zal dit niet in deze studie worden onderzocht.

Studie design

8 huisartsenpraktijken, met 25 huisartsen

Duur studie: 01/01/19 tem 31/03/19

De huisartsen hebben allemaal een opleiding gekregen over het te gebruiken toestel met hands-on training. Per praktijk ontvangen zij de Cobas h232 POCtoestel, teststrips, controlestrips, heparine-tubes en alle formulieren (oa. Informed consent, labo-aanvraagformlieren, vragenlijsten artsen) nodig voor het uitvoeren van de studie.

Wanneer een patiënt zich bij de huisarts presenteert met symptomen suggestief voor een VTE zal de arts indien hij/zij een d-dimeren test nuttig acht de patiënt voorstellen om deel te nemen aan deze studie. Na mondeling en schriftelijk akkoord van de patiënt zal de arts een bloedname verrichten, er zal zowel een citraat-tube voor het labo als een heparine-tube voor het POCtoestel worden afgenomen. Vervolgens zal er 150µl bloed met een spuit worden genomen uit de heparine-tube voor het uitvoeren van de test. Ongeacht het resultaat hiervan zal de arts de patiënt op dezelfde wijze behandelen als hij zou gedaan hebben zonder deze test. Vervolgens zal er nog een vragenlijst met demografische gegevens van de patiënt verzameld worden voor de analyse achteraf. De citraat-tube samen met het aanvraagformulier worden door Labo Rigo opgehaald voor analyse.

Device

Cobas h232 POCtoestel – Roche Diagnostics

Patiënten

Aantal

+/- 150 patiënten

Inclusie criteria

Patiënten verdacht voor VTE met de volgende symptomen:

- Zwelling been
- Roodheid been
- Uitgezette venen been
- Pijnlijk been
- Tachycardie
- Dyspnee
- Pijn op de borst
- Hemoptoë

Exclusie criteria

Minderjarigen

Wilsonbekwame patiënten

Procedures

- Bloedname: door de deelnemende huisartsen verricht na toestemming van de patiënt. Hiervoor zal zowel een blauwe citraattube als ook een groene heparinetube worden afgenomen.
- POCT analyse: door de deelnemende huisartsen op de cobas h232
- Labo analyse: door Labo Rigo
- Vragenlijst demografische gegevens patiënten: door de deelnemende huisartsen ingevuld

Het zal telkens om een éénmalige consultatie gaan wanneer de patiënt zich bij de huisarts presenteert met symptomen. Er zal nooit een opvolgconsult plaatsvinden in kader van de studie. De patiënt zal behalve de bloedname, die ook zou gebeuren in het kader van standard care, geen andere vragenlijsten invullen of procedures moeten ondergaan. Verder ontvangt hij/zij geen andere behandeling dan wanneer er geen deelname aan de studie zou zijn.
De gegevens zullen geanonimiseerd verwerkt worden.

Studie analysis

De resultaten van de POCT en laboratoriumanalyses zullen vergeleken worden en er worden gemiddelden en standaarddeviaties berekend. Het verschil en de gelijkenissen tussen de beide resultaten worden geanalyseerd met behulp van een Bland-Altman methode. De correlatie tussen het POCT- en laboresultaat zal geanalyseerd worden met behulp van een gewogen deming-regressie.
De bijkomende gegevens over symptomen, diagnose en dergelijke zullen gebruikt worden om eventuele verschillen proberen te verklaren.
Gebruikersvriendelijkheid en mogelijke implementatie in de praktijk wordt bevraagd door scores op een 5-punt Likert schaal, deze zullen worden weergegeven door het berekenen van medianen.

Kwaliteitscontroles

De cobas h232 zal elke keer als de arts het toestel gebruikt een ‘droge’ kwaliteitscontrole vragen (duurtijd 1 min) uit te voeren. Eén keer per maand wordt er aan de deelnemende artsen gevraagd om de ‘natte’ kwaliteitscontrole uit te voeren.
Bij Labo Rigo worden er dagelijks kwaliteitscontroles uitgevoerd.

Appendix 5: Approval of the ethical committee

UZ LEUVEN

Leuven, 8 januari 2019

Ethische Commissie
Onderzoek UZ/KU Leuven
Herestraat 49
B 3000 Leuven (Belgium)
Tel +32 16 34 86 00
website: www.uzleuven.be/ec/onderzoek
e-mail : ec@uzleuven.be

prof. dr. Bert Vaes

Ons kenmerk:	EudraCT-nr:	Belg. Regnr:
S61379		

MP004732 D-dimeren point-of-care-test in de huisartsenpraktijk, een pilootstudie.

Geachte Collega,

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 29 oktober 2018.

De EC heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De EC wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. de EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. De EC verwijst tevens naar de EU Verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming inzake de bescherming van persoonsgegevens) en de Belgische Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt.

Dit project valt niet onder het toepassingsgebied van de wet van 7/5/2004.

De EC gaat ervan uit dat de dienstra(a)d(en)/diensthoofd(en)/zorgprogramma vooraf geïnformeerd zijn en akkoord gaan met de uitvoering van de studie.

Bij het beoordelen van dit dossier werd rekening gehouden met de documenten en informatie gerelateerd aan deze studie, ingediend op 20 september 2018, 19 oktober 2018, 28 december 2018 en 8 januari 2019.