

Validity and diagnostic value of tests used in the diagnostic work-up of haemostatic disorders

Citation for published version (APA):

Nagler, M. (2014). *Validity and diagnostic value of tests used in the diagnostic work-up of haemostatic disorders*. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20141203mn>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20141203mn](https://doi.org/10.26481/dis.20141203mn)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Disorders of haemostasis contribute significantly to thromboembolism and bleeding, which is a relevant part of the world's healthcare burden. Laboratory tests as well as clinical assessment scores are essential for diagnosis, prognosis and treatment of thromboembolic and bleeding disorders. However, it is acknowledged that the use of any medical test is an intervention that may bring significant harm to patients. For being of value in clinical practice, tests have to demonstrate validity, accuracy and reliability. A number of authors revealed serious limitations in knowledge of validity, accuracy and reliability as well as clinical value of several tests used in the work-up of patients with a bleeding tendency or thromboembolic disorders.

The research presented in this thesis should be seen as a contribution to this problem. The thesis comprises a series of projects, which were performed at Luzerner Kantonsspital, Lucerne, Switzerland in cooperation with several tertiary haematological laboratories in Switzerland and the Cardiovascular Research Institute, Maastricht University Medical Center, The Netherlands. We aimed to investigate validity and accuracy of laboratory parameters as well as clinical assessment tools used in a broad range of situations for evaluation of haemostasis.

In **Chapter 2**, we report about a systematic review investigating the technical efficacy of thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG) analysis compared with established parameters of haemostasis. Using comprehensive retrieval methods, no study of ROTEM and only four studies of TEG could be identified. Only one study reported correlations properly and revealed only a weak to moderate correlation with established parameters of haemostasis. It was shown that evidence on the technical efficacy is sparse. The relationship between measurements of ROTEM and TEG and established parameters of haemostasis remains ill understood and appears to be extremely limited. In view of the scarcity of the data further studies providing compelling results are required to justify more upstream evaluations in specific clinical situations.

In **Chapter 3**, we present the results of a cross-sectional study investigating the consistency of thromboelastometry analysis in different situations. Large differences in the results of some parameters and lack of homogeneity were observed. Differences appeared not only between analysers, but also between the different channels of the same analyser, between morning and afternoon measurements and when measuring four weeks apart. Furthermore, there was an inconsistency within individual tests. For

the first time, discrimination could be made between parameters and situations, where thromboelastometry analysis is reproducible and others, where it is not. Thus, the results provide essential prerequisites for studies on validity of thromboelastometry analysis.

In **Chapter 4** we report on an in-vitro study investigating factors of influence on thromboelastometry analysis. We identified haematocrit level (Hct) and platelet count (PLT) as major, independent factors of influence on a broad range of parameters. Our results emphasise, that Hct and PLT may act as relevant confounding variables. The investigation suggests that readings of thromboelastometry parameters need to be adjusted by Hct and PLT in clinical practice and future investigations. Within the appendix of Chapter 4, we discuss the significance of platelet count as a confounding variable in a study employing thromboelastometry measurements in patients with myeloproliferative disorders.

Chapter 5 reports on a prospective cohort study investigating the accuracy of point-of-care (POCT) coagulometer if used by patients determining their INR level themselves. Data on 543 patients trained for patient self-management between 2006 and 2009 within the “Coagulationcare” initiative in Switzerland were available for analysis. All applied measures revealed a good level of agreement between capillary measurements by the patients and venous measurements by certified laboratories using an established reference method. These results confirmed that POCT coagulometers are reliable instruments and of value in patient self-management of oral anticoagulation.

In **Chapter 6** we investigated the interobserver reliability of a clinical assessment score in real-life practice. Three different physicians rated the 4Ts score, the most common clinical assessment score for patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in consecutive patients evaluated for suspected HIT. The investigation showed not only a limited agreement of different observers but systematic differences between different observer groups. This may limit application of results of validation studies of 4Ts score to clinical practice and warrants further specification of items of 4Ts score. The appendix of Chapter 6 discusses the value of the 4T’s score in critically ill patients in view of a large diagnostic accuracy study

In **Chapter 7** we present the results of a multicentre evaluation study investigating the variability of laboratory tests between different laboratories. Data from eight laboratories measuring fibrinogen twice in twenty healthy subjects with one out of 3 different platforms and single measurements of PT, and coagulation factors II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XIII were analysed. Variance components that could be attributed to technicians or laboratory procedures were substantial, led to disappointingly low intraclass correlation coefficients for several factors and were pronounced for some of the platforms. The results indicate that variability of coagulation parameters between specialised laboratories is substantial despite state-of-the-art coagulometers and reagents,

great efforts to guarantee precision of laboratory tests and external quality assessment programmes. The findings call for sustained effort to raise the level of standardisation of structures and procedures involved in the quantification of coagulation factors.

Chapter 8 demonstrates the results of a literature survey. We assessed the methodological quality of studies evaluating diagnostic tests for venous thromboembolic diseases and quantified the direction and impact of biased studies on average diagnostic performance. Diagnostic systematic reviews in five target conditions were searched; two-by-two tables and the results of the reviews' quality assessment for each primary study were extracted. A meta-analysis, comparing the pooled diagnostic odds ratios of studies unlikely to be biased with studies likely to be biased according to the QUADAS-2 quality items was performed. It was found that studies investigating diagnostic accuracy of tests used to identify venous thromboembolic diseases are flawed by methodological shortcomings. They are unlikely to report precise point estimates of test performance and are often likely to be biased according to QUADAS-2. Biased studies tended to exaggerate test performance. Recommended guidelines to design and report diagnostic tests should be systematically implemented.

In conclusion, disorders of haemostasis lead to thromboembolism and bleeding, two eminent clinical challenges with substantial consequences for healthcare and societal burden. Decisions on diagnosis, prognosis and treatment depend on laboratory and other medical tests, which must be valid, accurate and precise to be of clinical value. Premature application in clinical practice may lead to wrong diagnosis, unnecessary delays in starting appropriate treatment, or even hazardous therapy. The research presented in this thesis identified major problems in precision, accuracy and validity of tests used in the work-up of patients with a bleeding tendency and thromboembolic disorders. Our results call for concerted efforts to ensure appropriate evaluation studies when evaluating medical tests. Furthermore, established guidelines to design and report diagnostic tests should be systematically adopted in the diagnostic literature. The needs we identified in this thesis may promote a large number of studies, which may bring the development of medical tests further, enhance validity, accuracy and precision and subsequently improve patient care.

Samenvatting

Stoornissen in de hemostase dragen in belangrijke mate bij aan het ontstaan van trombo-embolieën en bloedingen, hetgeen een belangrijke druk legt op de wereldwijde gezondheidszorg. Zowel laboratoriumonderzoeken als klinische beoordelingsscores zijn essentieel voor diagnose, prognose en behandeling van deze aandoeningen. Echter, het is onderkend dat gebruik van medische tests de patiënt mogelijk schade toebrengt. Om van belang te kunnen zijn in de klinische praktijk moeten tests valide, accuraat en betrouwbaar zijn. Een aantal auteurs heeft ernstige beperkingen aan het licht gebracht met betrekking tot kennis van validiteit, nauwkeurigheid en betrouwbaarheid alsmede klinische waarde van tests die gebruikt worden in de behandeling van patiënten die een bloedingsneiging of trombo-embolieën hebben.

Het hier gepresenteerde onderzoek zou gezien moeten worden als een bijdrage aan de oplossing van dit probleem. Dit proefschrift beschrijft een serie projecten, die werden uitgevoerd bij het Luzerner Kantonsspital, Lucerne, Zwitserland en het hart- en vaatcentrum, Maastricht University Medical Center+, Nederland. Voornaamste doelstelling was de validiteit en betrouwbaarheid te beoordelen van laboratorium tests en klinische beoordelingsinstrumenten die in vele situaties worden ingezet ter beoordeling van de hemostase.

In hoofdstuk 2 rapporteren we de resultaten van een systematische review, waarin de technische effectiviteit van trombo-elastometrie (ROTEM) en trombo-elastografie (TEG) analyses worden vergeleken met de 'gouden standaard'. De relatie tussen TEG en ROTEM metingen en de 'gouden standaard' zijn zeer beperkt en bovendien onduidelijk. Verdere studies die overtuigende resultaten zullen opleveren zijn nodig om tot een betere evaluatie te komen.

In hoofdstuk 3 presenteren we de resultaten van van een cross-sectionele studie waarin de trombo-elastometrie analyses in verschillende situaties wordt beoordeeld. Grote verschillen in resultaten van enkele parameters en een gebrek aan homogeniteit werden vastgesteld. Er bleken niet alleen verschillen te bestaan tussen verschillende apparaten, maar zelfs tussen verschillende kanalen binnen hetzelfde apparaat, tussen ochtend- en middagmetingen en tussen metingen uitgevoerd in periodes van 4 weken. Bovendien was er inconsistentie binnen individuele tests. Voor de eerste keer kon er een onderscheid worden gemaakt tussen parameters en situaties, waarin trombo-elastometrie analyses reproduceerbaar zijn en waarin niet. De resultaten leveren dus

belangrijke voorwaarden voor studies die de validiteit van trombo-elastometrie als onderwerp hebben.

In hoofdstuk 4 rapporteren we de resultaten van een in vitro studie waarin de factoren die van invloed zijn op de trombo-elastometrie metingen onderzocht worden. We ontdekten dat hematocrietwaarden (Hct) en trombocytenaantal (PLT) onafhankelijke determinanten zijn van een groot aantal parameters. Onze bevindingen suggereren dat bepalingen van trombo-elastometrie metingen moeten worden bijgesteld op grond van Hct en PLT, zowel in de klinische praktijk als in toekomstige klinische studies. In de appendix van dit hoofdstuk bespreken we het belang van PLT als confounder in een studie waarin trombo-elastometrie metingen worden uitgevoerd in patiënten die lijden aan myeloproliferatieve aandoeningen.

In hoofdstuk 5 wordt een prospectieve cohort studie besproken waarin de nauwkeurigheid van de point of care (POCT) coagulometer beoordeeld wordt als deze gebruikt wordt door patiënten om hun INR te bepalen. Uit alle metingen bleek dat er overeenstemming bestond tussen door patiënten uitgevoerde capillaire metingen in vergelijking met door gecertificeerde laboratoria, die een erkende referentie methode hanteerden, uitgevoerde veneuze metingen. Deze resultaten bevestigen dat POCT coagulometers betrouwbaar zijn en van waarde zijn voor patiënten die hun orale antistolling met een vitamine K antagonist zelf regelen.

In hoofdstuk 6 hebben we gekeken naar de inter-observator betrouwbaarheid van klinische beoordelings scores in de dagelijkse praktijk. Drie verschillende artsen bepaalden de 4T's score, de meest gebruikte klinische beoordelingscore voor patiënten die verdacht worden van heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT), in opeenvolgende patiënten die werden beoordeeld op mogelijke HIT. Dit onderzoek toonde niet alleen een beperkte inter-observator betrouwbaarheid aan, maar ook systematische verschillen tussen verschillende groepen beoordelaars. Deze bevindingen kunnen de toepassingsmogelijkheden van validatiestudies van 4T's scores in de klinische praktijk beperken en rechtvaardigen verdere specificatie van onderdelen van de 4T's score. In de appendix wordt de waarde van de 4T's score in 'critically ill' patiënten in het licht van een grote diagnostische betrouwbaarheidsstudie besproken.

In hoofdstuk 7 presenteren we de resultaten van een multicentre studie, waarin de variabiliteit van laboratorium tests uitgevoerd in verschillende laboratoria wordt geëvalueerd. Variantie die zou kunnen worden toegeschreven aan technici of laboratorium procedures is substantieel en leidde tot teleurstellend lage intra-klasse correlatie coëfficiënten voor verschillende factoren; deze effecten waren ook sterk verschillend per apparaat. De resultaten geven aan dat variantie van stollingsparameters tussen gespecialiseerde laboratoria aanzienlijk is, ondanks 'state of the art' coagulometers en reagentia, forse inspanningen teneinde precisie van laboratorium testen te garanderen en externe kwaliteits beoordelingsprogramma's. Deze bevindingen vragen om hernieuwde

inspanningen met als doel verhoging van het niveau van standaardisatie van structuren en procedures.

In hoofdstuk 8 presenteren we de resultaten van een literatuuronderzoek, waarin we de methodologische kwaliteit beoordelen van studies die diagnostische tests voor veneuze trombo-embolieën evalueren. We hebben het effect van *biased* studieresultaten op de gemiddelde diagnostische prestatie berekend. Gebleken is dat studies die de diagnostische waarde van tests beoordelen van gebrekkige methodologische kwaliteit zijn. Het is niet waarschijnlijk dat deze studies precieze puntschattingen presenteren en de studieresultaten zijn vaak vertekend volgens QUADAS-2. Aanbevolen richtlijnen voor het ontwerp van diagnostische tests en rapportage hierover zouden systematisch uitgevoerd moeten worden.

Samenvattend kunnen we stellen: stoornissen in de hemostase leidend tot het ontstaan van trombo-embolieën en/of bloedingen, brengen uitdagingen met zich mee die invloed hebben op de gezondheidszorg en leiden tot belasting van de samenleving. Beslissingen die gevolgen hebben voor diagnose, prognose en behandeling zijn vaak gebaseerd op medische tests die betrouwbaar en valide dienen te zijn om van waarde te kunnen zijn voor de klinische praktijk. Vroegtijdige toepassing in de klinische praktijk kan leiden tot verkeerde diagnoses, onnodige vertraging van de juiste behandeling of zelfs gevaar voor de patiënt. In dit proefschrift worden grote problemen gesignaleerd met betrekking tot betrouwbaarheid en validiteit van diagnostische tests. De resultaten, gerapporteerd in dit proefschrift, nodigen uit tot een gezamenlijke inspanning met als doel hoogwaardige evaluatiestudies uit te voeren. Bovendien dienen richtlijnen die ontwerp en rapportage van diagnostische tests behandelen systematisch in de diagnostische literatuur opgenomen te worden. De behoeften die we in dit proefschrift hebben vastgesteld zouden het ontstaan van nieuwe studies kunnen bevorderen. Deze studies kunnen de ontwikkeling van medische tests vooruit helpen en de betrouwbaarheid en validiteit van deze tests verbeteren, zodat uiteindelijk betere patiëntenzorg mogelijk wordt.