

ISO en meetfouten in de serologie

ISO normelementen

- **5.5.1.4: Meetonzekerheid van gemeten kwantitatieve resultaten.**
- **5.5.2: Biologische referentie-intervallen of medische beslissingswaarden**

Stelling:

Klinisch chemische kwaliteitseisen zijn niet zomaar toe te passen op de serologie

casus

- Chirurg, wordt gevaccineerd tegen Hepatitis B.
- Controle 4 weken na de laatste vaccinatie:
 - Anti-Hbs = 893 IU/L
 - Na hertesten: Anti-Hbs = 825 IU/L

EP: CV < 5%

Hepatitis B

- Risico op infectie na vaccinatie mede afhankelijk van hoogte antistoffen tegen HBV oppervlakte antigeen.

Mate van bescherming correleert met hoogte anti-HbsAg na vaccinatie

status IU/L	injections/person years at risk	(95% confidence interval)	reversion (children reverting/total at risk)	injections/person years at risk	(95% confidence interval)	reversion (children reverting/total at risk)
<10	2/44	1	.50 (1/2)	12/156	1	.40 (2/5)
10-	6/142	0.36 (0.07-1.81)	0 (0/4)	25/770	0.18 (0.09-0.36)	.36 (5/14)
100-	15/703	0.11 (0.03-0.50)	.55 (6/11)	18/1094	0.06 (0.03-0.13)	.88 (14/16)
1000-	24/1321	0.07 (0.02-0.30)	.94 (15/16)	12/856	0.04 (0.02-0.09)	1 (9/9)
10,000-	5/538	0.03 (0.005-0.15)	1 (4/4)	1/209	0.01 (0.001-0.09)	1 (1/1)

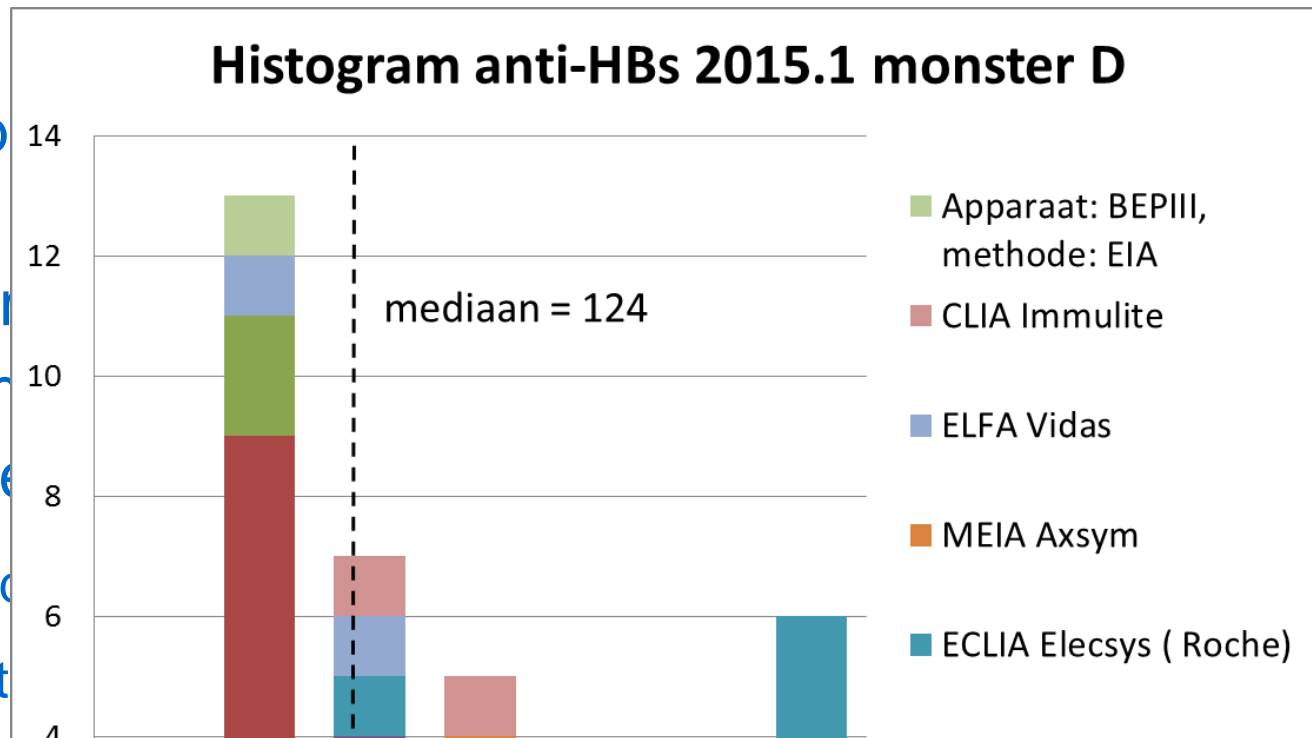
casus

- Chirurg, wordt gevaccineerd tegen Hepatitis B.
- Controle 4 weken na de laatste vaccinatie:
 - Anti-Hbs = 893 IU/L
 - Na hertesten: Anti-Hbs = 825 IU/L

Beschermd?	-----Ja
Risicovormend werk?	-----Ja
Veranderende betekenis na hertesten?	-----Nee

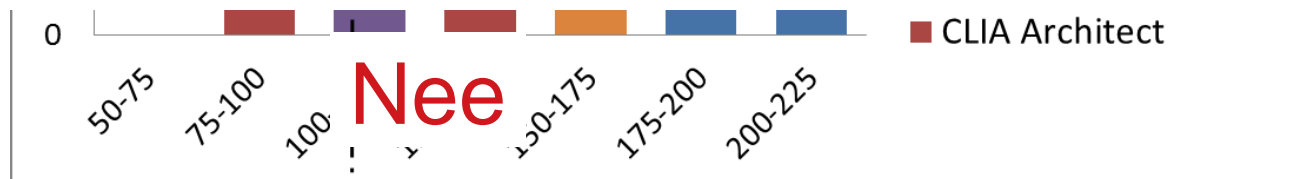
Casus uit SKML rondzending

- Een verp
- Grenzen
- ongeveer
- gehad, m
- overlegge
- Beooge
- ant



Zijn de verschillen in rapportage(s) van klinisch belang?

anti-HBs



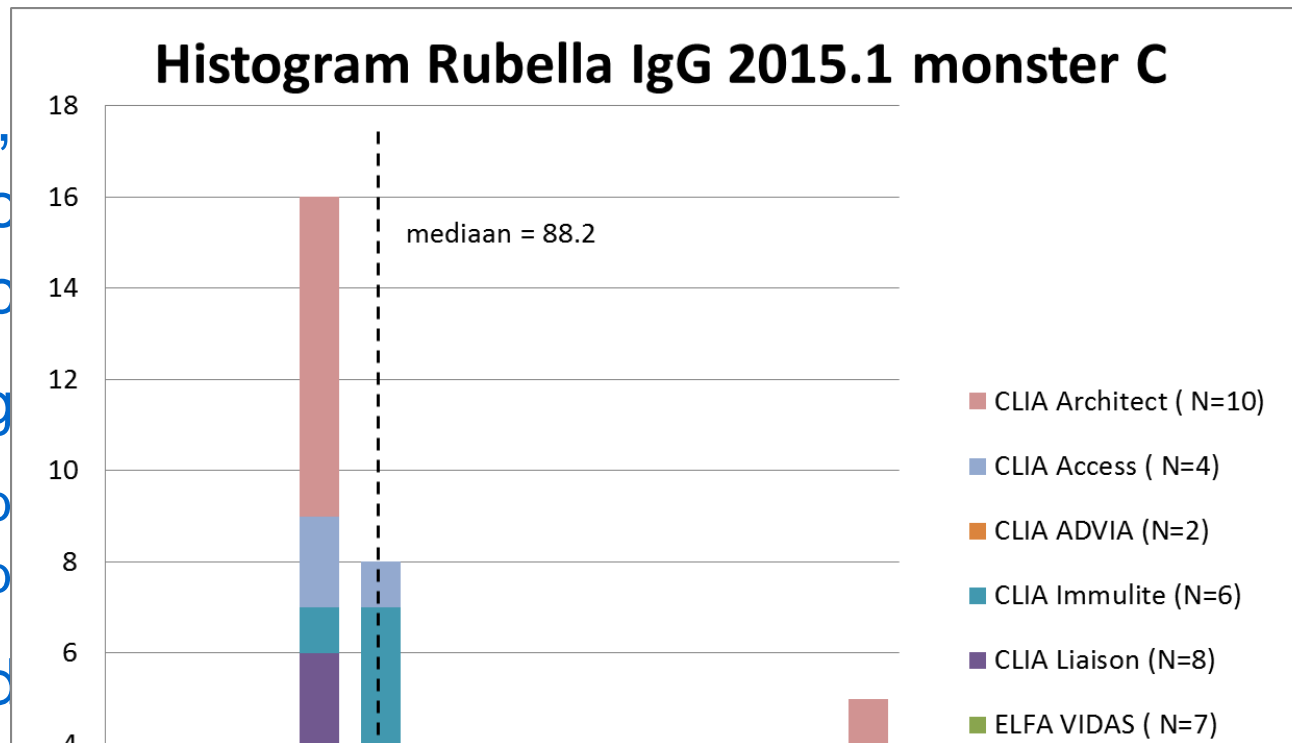
Anti-HBs (IU/L)	Gem.	SD
CLIA ADVIA Centaur (n=6)	54,7	10,6
CLIA Architect (n=19)	65,2	9,3
CLIA Liaison (n= 12)	89	10
ECLIA Elecsys (n=7)	104	7,3
Vidas, Access, Immulite	50-70	Range

Anti-HBs (IU/L)	Gem.	SD
CLIA Architect (n=18)	62,3	10,3
CLA ADVIA Centaur (n=8)*	73,9	7,8
CLIA Liaison (n= 14)	86,5	7,8
ECLIA Elecsys (n=9)	82,8	5,2

* excl. 3 gebruikers van ADVIA met anti-HBs resultaten van 260-380 IU/L

Casus uit SKML rondzending

- Jongetje, adoptie-
onderzoek
- Beoog
- rub
- spreid



het
status

nd tegen

Zijn de verschillen in rapportage(s) van klinisch belang?

10 25 50 75 100 125 150 175 200 225 250 275 300

IE/ml

Nee

Dus

- Verschillen in resultaten:
 - τ Hoe ontstaan nu deze verschillen?
 - λ
- Gee

Rapportage eenheden

- Serologie, antistoffen:
 - IU/L (geijkt op internationale referentie)
 - Hepatitis B oppervlakte antigeen
 - Rubella virus
 - Toxoplasma
 - Hepatitis A
 - Varicella Zoster virus
 - U/L (niet geijkt op internationale referentie)
 - Titer (Hoogste verdunning waar nog reactie wordt waargenomen)
 - Kwalitatief (positief, negatief)
- Chemie
 - SI (= Internationale stelsel van) eenheden per volume-eenheid
 - Gewicht
 - Gram per liter
 - (antigeentesten)
 - Moleculen
 - Mol per liter (molair)

Afkapwaarden

- Vallen (vaak) samen met medische besliswaarden
 - Medische beslissingen binnen bepaalde meetbereiken
- Vooral bij gebruik IU/L
 - IgG tegen Hepatitis A
 - IgG tegen Varicella Zoster virus
 - IgG tegen Rubella virus
 - IgG tegen Mazelen
 - Anti-HBs

NB: Antistofbepalingen zijn vaak ook een surrogaat marker voor immuniteit

Correlates of protection:

- Correlate: Antistof-respons, functioneel verantwoordelijk voor bescherming
 - IgG
- Surrogate: Antistof-respons niet verantwoordelijk voor bescherming maar een marker.
 - Cellulaire immuniteit

Internationale eenheden

- Serum van geïnfecteerde persoon/personen
 - gereconstitueerd
- Vastgesteld door (internationaal) panel van laboratoria
 - Verschillende testen
 - RIA, Haemagglutinatietesten, neutralisatietesten
 - Onderlinge vergelijkingen

Geen direkt verband met SI eenheden per volume eenheid

- Moleculen
- Grammen

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization

WHO Technical Report Series

858

**WHO EXPERT COMMITTEE
ON BIOLOGICAL
STANDARDIZATION**

Forty-fifth Report

Meetonzekerheid

- Gevolgen meetonzekerheid wanneer:
 - Veranderen categorie
 - Conclusies over beschermingsgraad.
 - Kans op besmettelijkheid:
 - Wel/niet bevoegd voor risicovormende werkzaamheden
 - Profylaxe voor reactivatie

Casus uit SKML

Monster :	A Serum.
Patiënt :	Vrouw, 26 jaar, komt bij de verloskundige voor de eerste zwangerschapscontrole. Uit de anamnese is niet duidelijk of zij waterpokken heeft doorgemaakt. De verloskundige vraagt onderzoek op varicella zoster antistoffen aan.
Vraag :	Beschermd tegen waterpokken?

Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen		Score
	kwal.	kwant.	kwal.	kwant.	
Varicella zoster IgG	E Positief		Positief	1688 IE/L	
Varicella zoster antistoffen	E Positief				
Beschermd tegen waterpokken?	E Ja		Ja		<input checked="" type="checkbox"/>
				E = Expertwaarde	Totaal 2

Is het verschil in rapportage van klinisch belang?

Nee

Casus uit SKML

Monster :	A Serum.
Patiënt :	Vrouw, 26 jaar, komt bij de verloskundige voor de eerste zwangerschapscontrole. Uit de anamnese is niet duidelijk of zij waterpokken heeft doorgemaakt. De verloskundige vraagt onderzoek op varicella zoster antistoffen aan.
Vraag :	Beschermd tegen waterpokken?

Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen		Score
	kwal.	kwant.	kwal.	kwant.	
Varicella zoster IgG	E	Positief	Grens	83 IE/L	
Varicella zoster antistoffen	E	Positief			

Is het verschil in rapportage van klinisch belang?

Ja

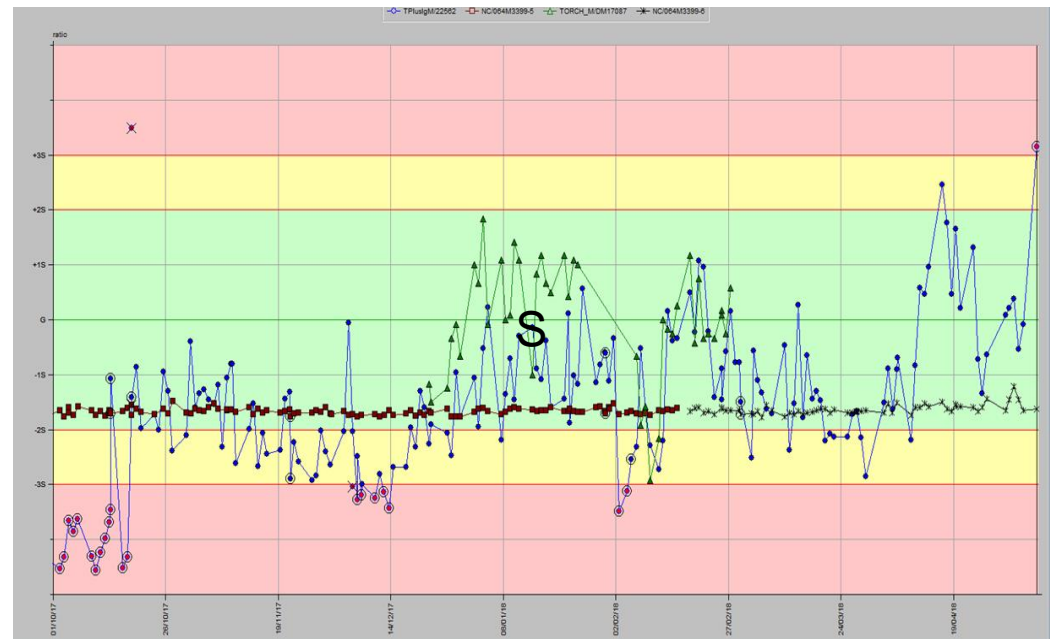
Dus

- Meetonzekerheid in grensgebieden kan wel van belang zijn.

Wat over meetonzekerheid en statistiek.....

Meetonzekerheid

- Inter-testvariatie (“between run” variatie)
 - Reagentia
 - Stabiliteit in loop van de tijd
 - Batch-to-batch variatie
 - Inter-observer variatie
 - Gebruikte testplatforms
- Intra-testvariatie (“within run” variatie)
 - Meetkarakteristieken



Meetonzekerheid

- Uitgedrukt als:
 - CV waarde: Coefficient of variation
 - Standaarddeviatie gedeeld door gemiddelde van meetwaarden
 - Continue variabelen
 - Veel gehanteerde norm: <10%
 - Minder/Niet geschikt voor gebruik testen aan de rand van het meetbereik
 - Lineaire, “positieve” bereik.
 - Correlatie
 - Correlatie-coefficient, R^2 (Pearson)
 - Minder nauwkeurig aan randen meetbereik
 - Variabel vastgestelde norm

Meetonzekerheid

- Uitgedrukt als:
 - CV waarde: Coefficient of variation
 - Standaarddeviatie gedeeld door gemiddelde van meetwaarden
 - Continue variabelen
 - Meest gehanteerde norm: <10%
 - Niet geschikt voor gebruik testen aan de rand van het meetbereik
 - Lineaire, "positieve" bereik.
 - (Cohen's) kappa
 - Kwalitatieve variabelen (bv positief/negatief)
 - Interobserver variatie
 - Veel gehanteerde norm: >0,80
 - Spearmans rho
 - Kwalitatieve variabelen
 - Concordantie
 - Variabel vastgestelde norm

Vergelijkingen tussen bv verschillende testplatforms
Herhaalde metingen met hetzelfde platform

Praktijkvoorbeeld

Bij introductie nieuwe anti-Hbc test

- Relevant: testkarakteristieken te bepalen volgens ISO-normelementen
- Test karakteristieken:
 - Verificatie twee verschillende testen op anti-HBc
 - Pearson correlatie $R^2 = 0,7$
 - Kappa= 0.8
 - CV (in grensgebied) = 5%
- Echter test wordt ingezet in procedure waarbij alle HBV parameters getest worden
 - Samen met andere HBV serologische parameters:
 - Kappa = 1

Dus

Testkarakteristieken moeten niet zomaar geïnterpreteerd worden maar met inachtneming van de context.

Dus:

- Serologie \neq chemie
 - Normen voor reproduceerbaarheid niet universeel toepasbaar
 - Six sigma
 - Gebruikte eenheden zijn minder hard dan SI eenheden
 - Gevolgen van meetonzekerheid zijn meer van belang bij verandering van interpretatie:
 - Zoals aan de randen van het meetbereik.

Omgaan met meetonzekerheid

- Voorafgaande aan introductie test:
 - Bij evaluatie/verificatie testen
 - Bepaal vooraf het gewenste gebruik van de in te voeren test:
 - Patientencategorie
 - Streef niet alleen naar mooie cv-waarden
 - Wees bewust van variabiliteit in grensgebieden.

Omgaan met meetonzekerheid

- Na introductie test:
 - Retrospectieve analyse
 - In de loop van de tijd (“testen herhalen”)
 - Vergelijken met andere testsystemen (bv confirmatietesten)
 - Vergelijken met klinische uitkomsten/diagnoses