

Gebruik van correctiefactoren



Doen of laten?



SKML gebruikersdag Algemene Chemie 2023

dr. Paul Schenk

dr. Joost van de Ven



Disclosure belangen

Paul Schenk, klinisch chemicus LUMC

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

Joost van de Ven, klinisch chemicus HMC

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

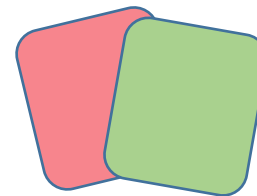
Inhoud

- Definitie
- Mogelijk gebruik
- Pro's vs cons

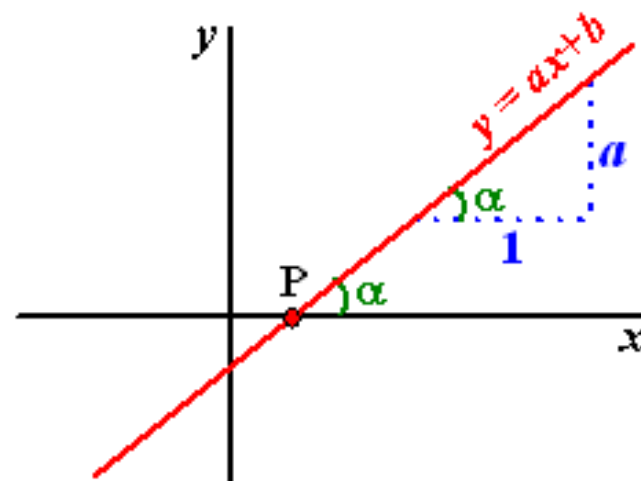


LUMC	HMC
Uitgangspunten	Gebruik
Gebruik	Ervaringen
Ervaringen	Uitgangspunten

- En wat denkt u?



Waar gaat het om?



Correctiefactor:

- Correctie factor $y = ax + b$
- Geïnitieerd en vastgesteld door gebruiker
- Met doel juistheid of vergelijkbaarheid verbeteren

Dus niet:

- Conversiefactoren (eenheden)
- Kalibratie/adjustatie factoren
- Correctie o.b.v. interne standaard
- Officiële harmonisatiefactoren (hGH, IGF-1)

Vraag: gebruikt u correctiefactoren?

Ja, ik gebruik
correctie factoren



Nee, ik gebruik
ze niet



Mogelijke toepassingen

- Verbeteren juistheid n.a.v. externe kwaliteitsbewaking
- Analysers onderling “af-ijken”
- Regionale harmonisatie
- Terugrekenen naar oude uitslagen, na methode overgang
- In respons op bovenmatige lot-tot-lot variatie



Pro's



- Geeft directe, eigen controle over juistheid
- Snel resultaat
- Kan daadwerkelijk juistheid van gerapporteerde patiëntenresultaten verbeteren of harmoniseren
- Kan 'gedoe' voorkomen bij methode overgang (geen communicatie naar aanvragers)



Pro's (II)



- Garandeert 'duurzaamheid' in tijd (t.a.v. lot-tot-lot variatie: Fit-For-Purpose vs productspecificaties)
- Past aldus bij Clinical Decision Support en vergroot patiëntveiligheid
- Past bij nemen professionele verantwoordelijkheid

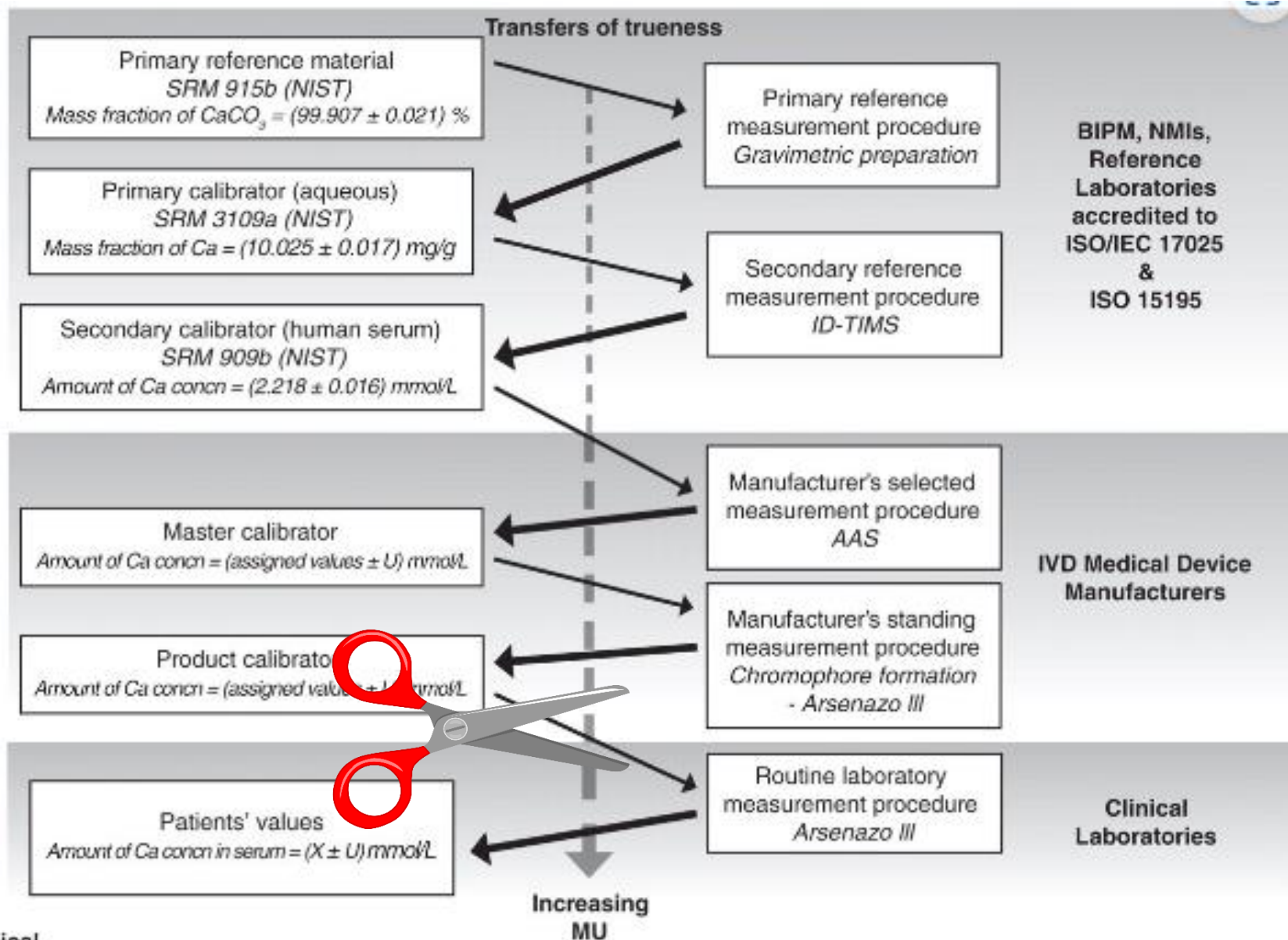


Cons



- Verbreekt de traceerbaarheidsketen! >
- Niet transparant voor jezelf, fabrikanten, aanvragers en EQA-instanties
- Schijnoplossing voor werkelijke problemen bij analyse/standaardisatie
- Aanzienlijk risico verwarring / fouten

Traceerbaarheidsketen



Cons



- Verbreekt de traceerbaarheidsketen!
- Niet transparant voor jezelf, fabrikanten, aanvragers en EQA-instanties
- Schijnoplossing voor werkelijke problemen bij analyse/standaardisatie
- Aanzienlijk risico verwarring / fouten

Cons (II)



- Juistheid/precisie van factoren zelf niet gegarandeerd
- Stabiliteit in de tijd niet gegarandeerd
- Keuze voor terughoudend gebruik past óók bij professionele verantwoordelijkheid
- IVDR compliance?

(EU) 2017/746 In-Vitro Diagnostics Regulation



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Home > Zorgsectoren > [Medische technologie](#) >

Europese verordeningen MDR en IVDR

Medische hulpmiddelen en in-vitro diagnostica (IVD's) moeten voldoen aan strengere veiligheidseisen en prestatie-eisen. Sinds 2021 en 2022 gelden hiervoor nieuwe Europese regels. Doel van de nieuwe regels is de patiëntveiligheid te vergroten en er ook voor te zorgen dat innovatieve medische hulpmiddelen beschikbaar blijven voor patiënten.

(<https://www.igj.nl/>)

Review

Florent J.L.A. Vanstapel*, Matthias Orth, Thomas Streichert, Ettore D. Capoluongo, Wytze P. Oosterhuis, Hikmet Can Çubukçu, Francisco A. Bernabeu-Andreu, Marc Thelen, Leo H.J. Jacobs, Solveig Linko, Harjit Pal Bhattoa, Patrick M.M. Bossuyt, Pika Meško Brguljan, Guilaine Boursier, Christa M. Cobbaert and Michael Neumaier

ISO 15189 is a sufficient instrument to guarantee high-quality manufacture of laboratory developed tests for in-house-use conform requirements of the European *In-Vitro-Diagnostics* Regulation

Joint opinion of task force on European regulatory affairs and working group accreditation and ISO/ CEN standards of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine



Editorial

Michael Vogeser and Monika Brüggemann

Complex analytical procedures in diagnostic laboratories and the IVDR

IVDR (III)



- Betreft regulering van ontwerp, productie en op markt brengen van commerciële medische ‘devices’
- **Protocollen** voor labonderzoeken zijn géén medische devices in context IVDR (vb. EuroFlow/ESLHO)
- IVDR gaat dus **niet** over **gebruik** van devices

(Vogeser & Brüggemann
Clin Chem Lab Med 2021 /
Vanstapel *et al.*
Clin Chem Lab Med 2023)

IVDR (IV)

- Verdrag Europese Unie: definitie gezondheidsbeleid (o.a. labprocessen als onderdeel medische professie) = verantwoordelijkheid lidstaten
- Nederland: (o.a.) EQA deelname en informeren autoriteiten over incorrecte resultaten niet wettelijk verplicht (b.v. België en Duitsland wél)
- **Verantwoordelijkheid ligt bij professionals**



Vraag: correctiefactoren zijn...

Okay!

→ Gebruiken



Niet okay!

→ Niet gebruiken



Gebruik van correctiefactoren



- Definitie
- Mogelijk gebruik
- Pro's vs cons

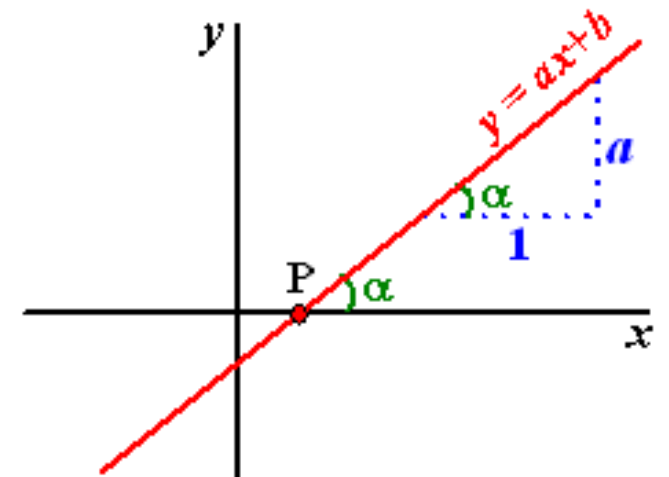
LUMC	HMC
Uitgangspunten	Gebruik
Gebruik	Ervaringen
Ervaringen	Uitgangspunten

- En wat denkt u?



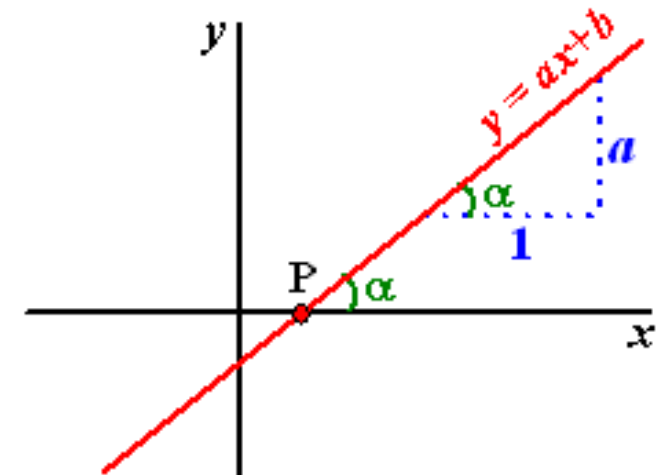
Praktijk LUMC - Uitgangspunten

- Bij systematische afwijkingen
- In principe alleen bij EQA met referentie
- Na voorafgaand “juistheidsonderzoek” (reeks EQA materiaal)
- Alleen indien instelbaar in apparatuur zelf (b.v. Roche en Abbott)



Praktijk LUMC - Uitgangspunten (II)

- Bij 'nieuwe' afwijkingen: (eerst) contact met leverancier
- IQC bijstellen (waar nodig) en effect monitoren
- Centrale tabel met factoren
- Communicatie richting SKML



Praktijk LUMC - Gebruik



- Verbeteren juistheid n.a.v. EQA
- Verbeteren juistheid i.o.m. kliniek (o.b.v. EQA)
- In respons op bovenmatige lot-tot-lot variatie
- In principe niet t.b.v. overgang naar nieuwe methode (→ innovatie)

Praktijk LUMC - Ervaringen



- Voorbeeld totaal calcium
- Voorbeeld elektrolyten
- Algemeen: al snel (iets) te fors effect → conservatief bijstellen

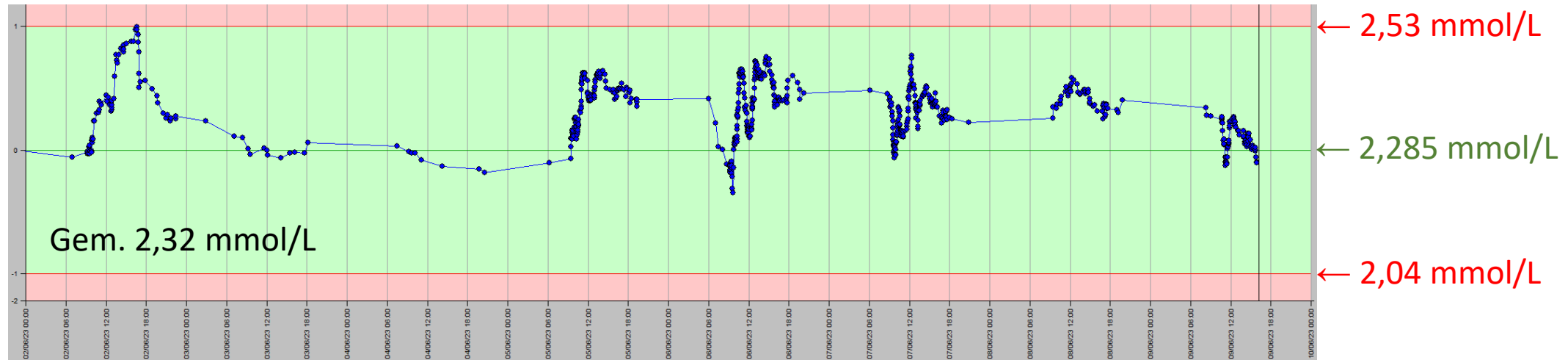
Praktijk LUMC - Voorbeeld totaal calcium



- Totaal calcium Roche: CA2 assay, colorimetrisch met NM-BAPTA op cobas c702
- (Recent) verleden: endocrinologen LUMC 'slaan aan' op verschillen $\leq 0,1$ mmol/L
- Al eerder verbetering o.b.v. introductie 2^e generatie assay Roche (betere precisie: CV_A ca. 1,5% \rightarrow 95% CI bij waarde 2,35 mmol/L = 2,28 - 2,42 mmol/L)

Praktijk LUMC - Voorbeeld totaal calcium (II)

- Moving Average in gebruik voor o.a. totaal calcium → snelle detectie/correctie van afwijkingen (ca. 1 alarm/mnd)



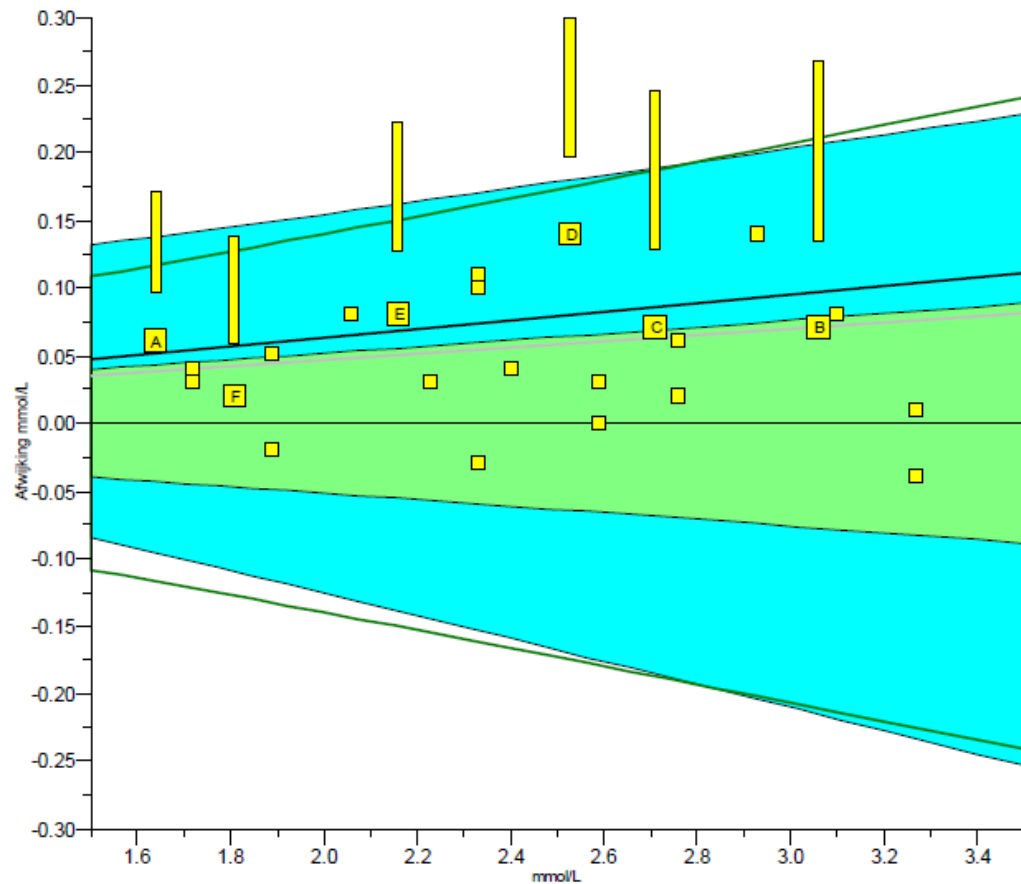
- Instrument factoren op geleide EQA
- Relatief snelle bijstelling

(Van Andel *et al.*
Clin Chem Lab Med
2022)

Praktijk LUMC - Voorbeeld totaal calcium (III)

Calcium

eenheid : mmol/L



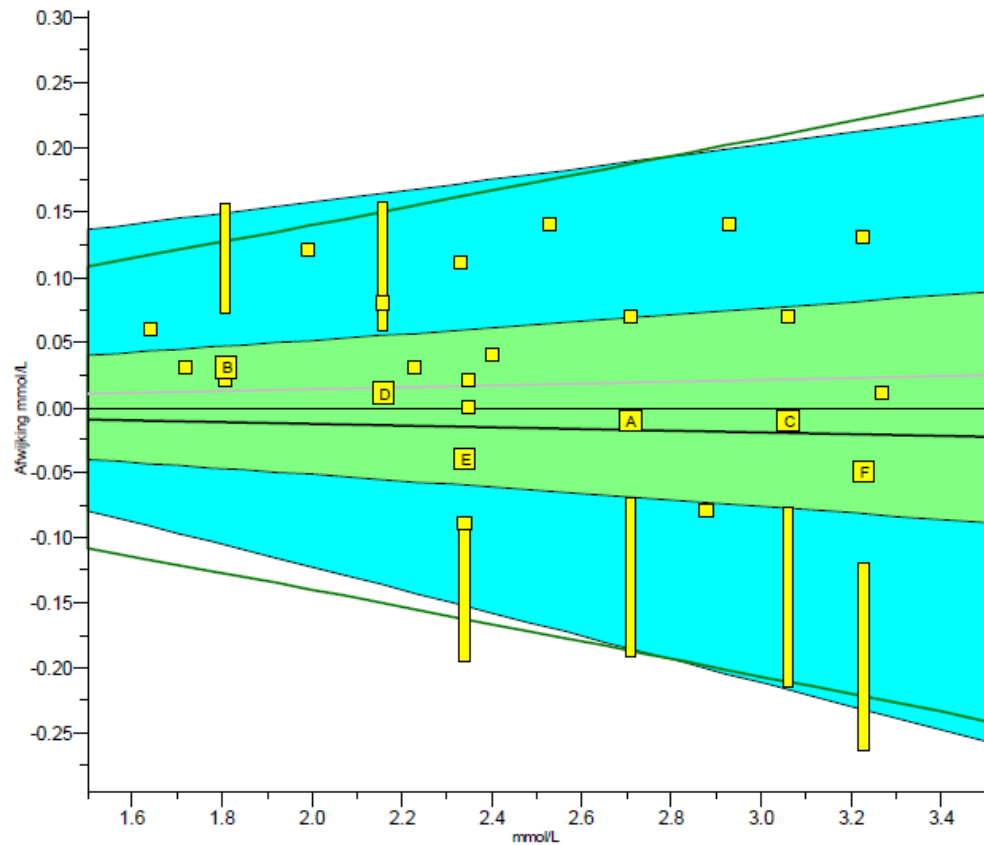
	2020.1	cumulatief
Juistheid	+3.2%	+2.4%
Precisie	1.5%	1.8%
Aantal	6	24
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	0.5	0.9
Sigma-SA	2.9 1	3.5 1
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.00 + 1.032 \cdot x$	$0.00 + 1.023 \cdot x$
Consensusgroep	Colorimetrie en ISE	
Methode	Roche	
Analyser	Roche cobas c702	
Uw factor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	

Gem. bias
ca. +0,08 mmol/L

- O.a. “juistheidsonderzoek” → helling van 1,00 naar 0,98

Praktijk LUMC - Voorbeeld totaal calcium (IV)

Calcium eenheid : mmol/L



	2020.3	cumulatief
Juistheid	-0.53%	+0.81%
Precisie	0.80%	2.5%
Aantal	6	24
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	1.6	0.9
Sigma-SA	4.0 1	3.3 1
Scorepictogram		
Regressielijn	<u>0.00 + 0.993.x</u>	<u>0.00 + 1.007.x</u>
Consensusgroep	Colorimetrie en ISE	
Methode	Roche	
Analyser	Roche cobas c702	
Uw factor	0.00 + 0.980.x	
Methodefactor	0.00 + 1.000.x	

Gem. bias
ca. -0,01 mmol/L

Praktijk LUMC - Voorbeeld elektrolyten



- Natrium/kalium/chloride Roche: potentiometrie m.b.v. ISE cobas 8000
- (B.v.) natrium wordt strak gereguleerd, zeer geringe biologische variatie
- Wenselijke precisie $<0,3\%$, total allowable error $<0,7\%$
- $CV_A \leq 0,8\%$ (95% CI bij 140 mmol/L = 138 - 142 mmol/L)

Praktijk LUMC - Voorbeeld elektrolieten (II)



- Iedere 2 maanden elektrodenwissel, met verschillen binnen specificaties leverancier
- Echter: 'error budget' al (vrijwel) opgebruikt door imprecisie
- Bij iedere wissel "juistheidsonderzoek" en zo nodig bijstelling

Praktijk LUMC - Voorbeeld elektrolyten (III)



		Huidig		Herberekend			
		Helling	Intercept	Helling	Intercept		
	ARM 1	1,010	0,00	1,020	0,00		
	ARM 2	0,980	0,00	1,000	0,00		
Natrium		Gemeten		Zonder factoren		Herberekend	
#	SKML	ARM 1	Recovery	ARM 1	Recovery	ARM 1	Recovery
2021 2A	157,2	154	98%	152,5	97%	156	99%
2021 2B	152,3	150,2	99%	148,7	98%	152	100%
2021 2C	147,5	145,9	99%	144,5	98%	147	100%
2021 2D	142,6	141,4	99%	140,0	98%	143	100%
2021 2E	127,7	127,2	100%	125,9	99%	128	101%
2021 2F	141,3	137,9	98%	136,5	97%	139	99%
			99%		98%		100%

Praktijk HMC - Gebruik



- Stads-harmonisatie +/- 2007 bij (immuno)chemie,
aan de hand van SKML rapportage → correctiefactoren
- Stadsfactoren +/- 2010 stapsgewijs afgeschaft: bij twijfel aan
nut/juistheid
- Tot 2016: eigen factoren op enkele bepalingen (vroeger meer)
- Factoren worden vastgelegd in centraal document

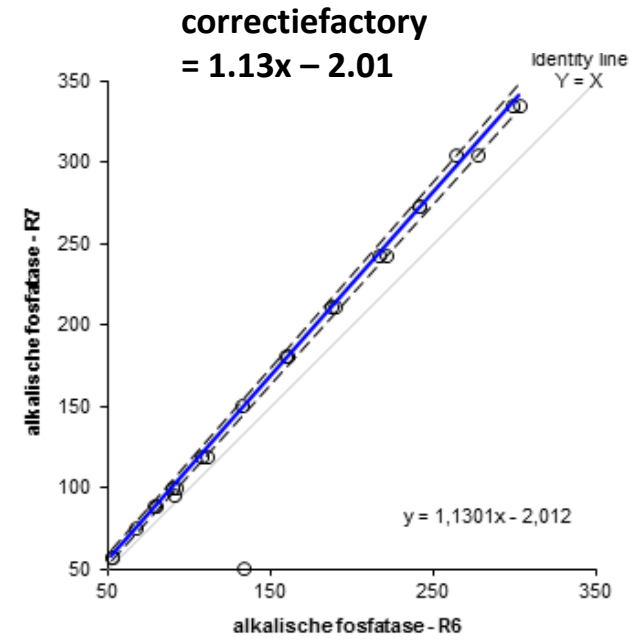
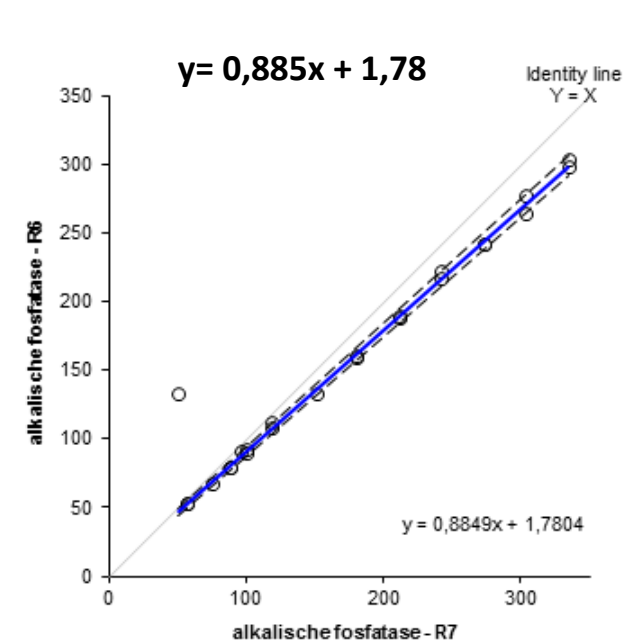
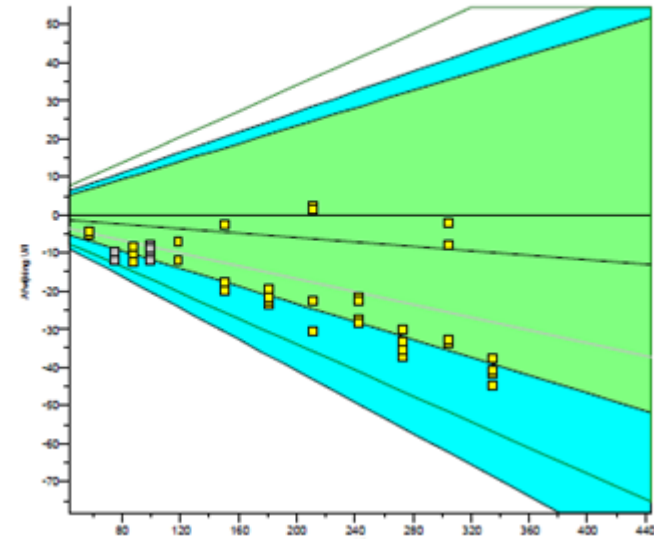
Praktijk HMC - Voorbeelden



Alkalisch fosfatase Roche

- 2012-2013 eQC: consequent te laag op alle analyzers
- Besproken met Roche, onderkend
- Correleren eQC met SKML referentiemethode

Alk. Fosfatase



Praktijk HMC - Voorbeelden



herstandaardisatie IFFC

2013, geen factor

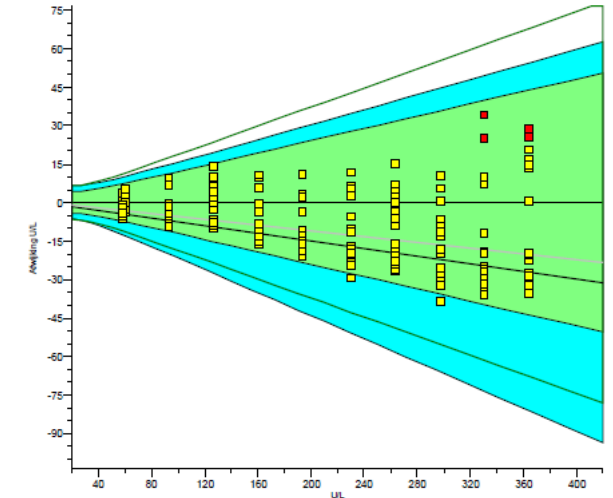
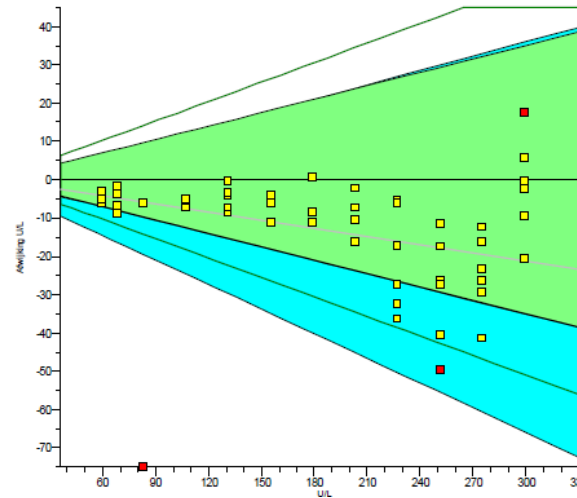
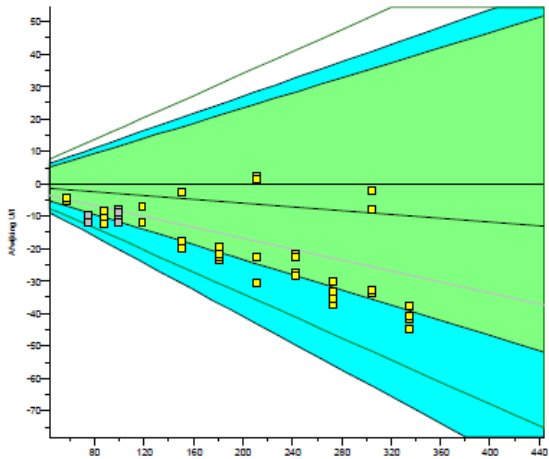
2014, met factor

2018, geen factor

Alk. Fosfatase

Alk. Fosfatase

Alk. Fosfatase



Sigma-TE 1.8
Sigma-SA 4.0 1

Sigma-TE 4.0
Sigma-SA 6.0 2

Sigma-TE 4.2
Sigma-SA 6.0 2

Praktijk HMC - Voorbeelden



2015, geen factor

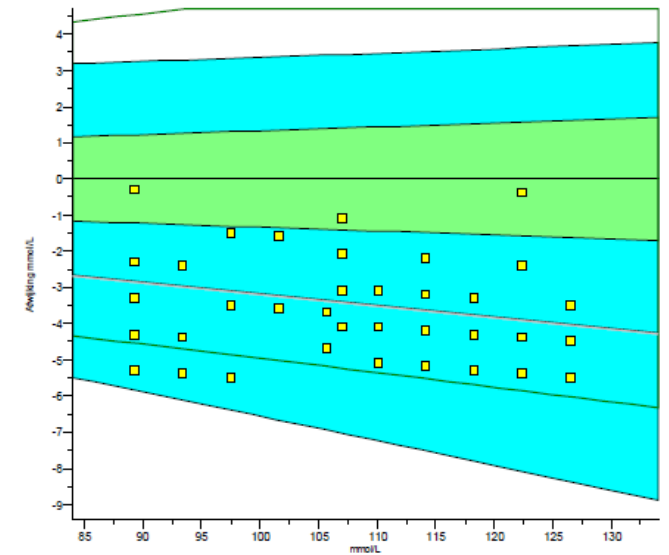
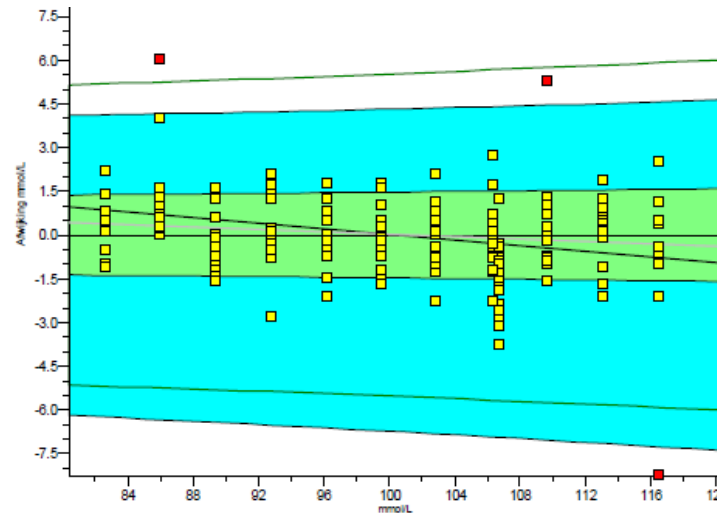
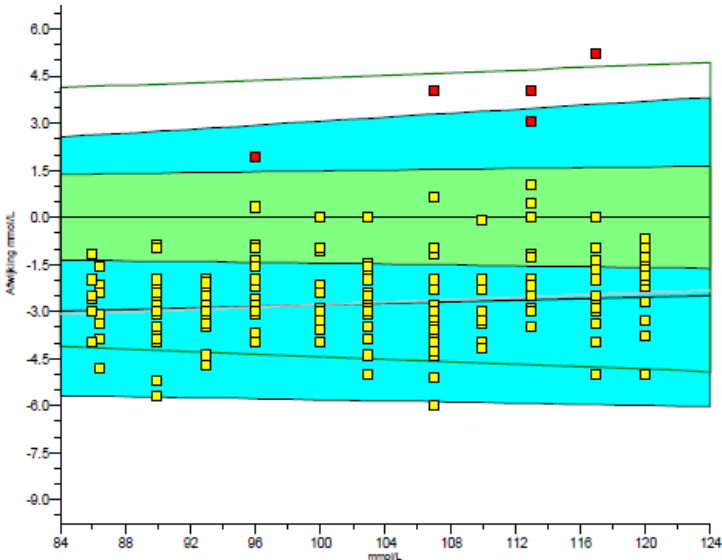
2017, $y=1x + 3$

Vanaf 2018, geen factor

Chloride

Chloride

Chloride

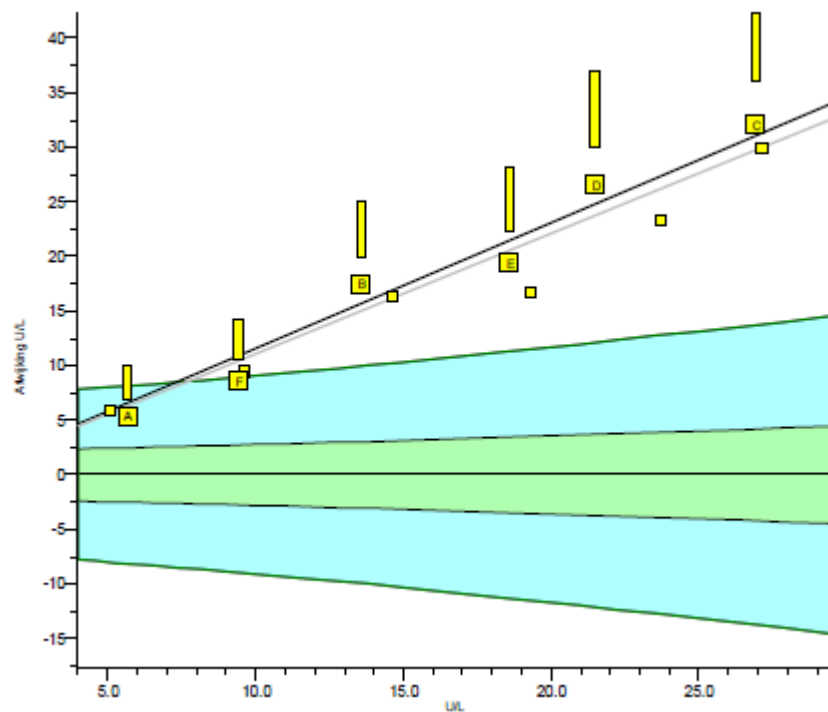


- We bieden geen aniongap meer aan

Praktijk HMC - Voorbeelden

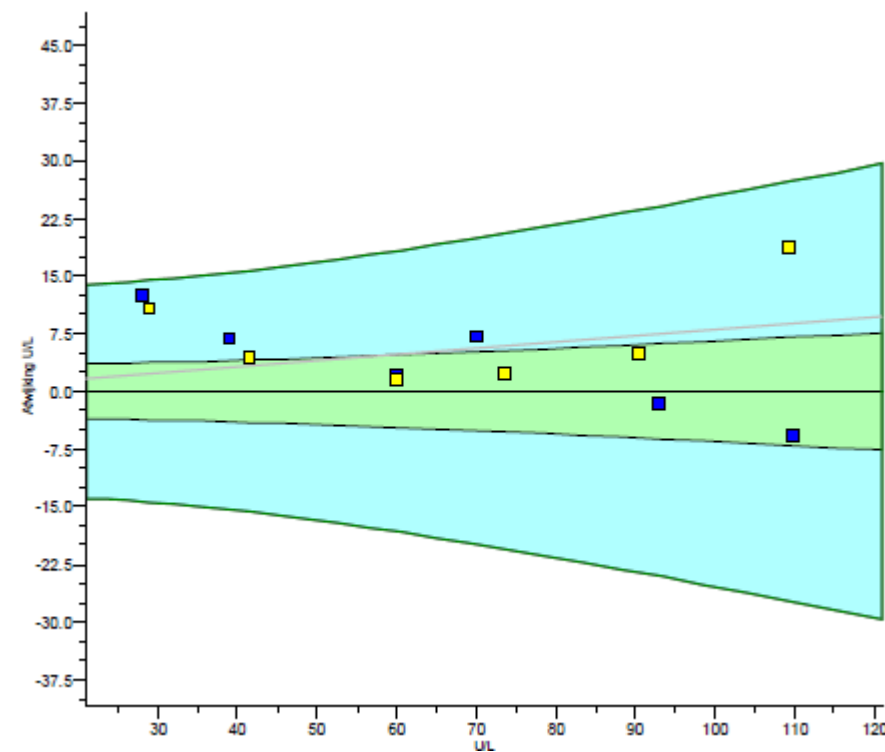
Fujirebio

ACE



Roche Bühlmann

ACE



- Sinds 2018 géén factoren meer in gebruik bij de (immunochemie)
(afgezien hGH, IGF-1)

Praktijk HMC - Ervaringen



In aantal gevallen toch verkeerd gegaan:

- slechte afstemming locaties wel/niet factor, moment van instellen/opheffen. Factoren raken ‘uit het oog’.
- Stadsfactoren na 2009 niet meer besproken of onderhouden
- Fusie MCH + Bronovo → HMC:

2018: Methodevergelijk immunochemie MCH (Roche) v.s. Bronovo (Beckman)
Op aantal Beckman bepalingen bleken de oorspronkelijke 2007-stadsfactoren nog actief. B.v. cortisol o.b.v. oude Roche assay. Wat te doen?
Besloten deze er op te laten tot afschaffing Beckman analysers 2020

Praktijk HMC - Uitgangspunten



Ons factorbeleid: **Nee** - Tenzij...

- Duurzaam probleem, op alle analyzers, ook in patiënten
- Storend / klinisch relevant
- Besproken met fabrikant - onderkend - geen snelle oplossing
- Factor o.b.v. van (SKML) referentiemethode
- Conservatief; liever undershoot dan overshoot
- Vastleggen (centrale tabel), afgestemde invoering over locaties
- Factor mee inzenden naar SKML
- Effect monitoren (e)QC, z.n. bijstellen
- Contact houden met fabrikant over oplossing
- Lage drempel om factor weer af te schaffen

Vraag: na dit verhaal...



Ga ik voortaan anders om
met correctiefactoren



Blijf ik doen wat ik deed



Discussie

- En wat denkt u?



Vragen

