

Verifisering av referanseintervaller



Lutz Schwettmann

Klinikk for diagnostikk
Ålesund Sykehus

13. mars 2014

1

 HELSE MØRE OG ROMSDAL

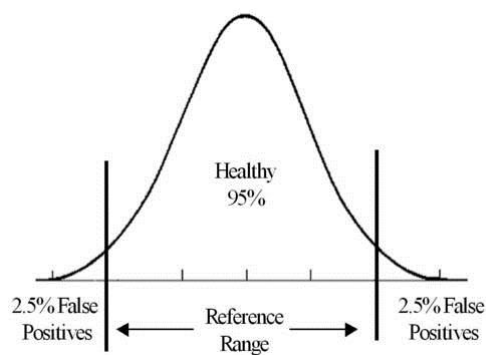
Agenda

- Bakgrunn
- Valg av referanseintervall
- Verifisering
- Oppsummering

2

 HELSE MØRE OG ROMSDAL

Referanseintervall



3

Norsk Standard
 NS-EN ISO 15189:2012

Medisinske laboratorier
 Særskilte krav til kvalitet og kompetanse

5.5.2 Biologiske referanseintervaller eller kliniske beslutningsgrenser

Laboratoriet skal definere de biologiske referanseintervallene eller kliniske beslutningsgrensene, dokumentere grunnlaget for referanseintervallene eller beslutningsgrensene og kommunisere denne informasjonen til brukere.

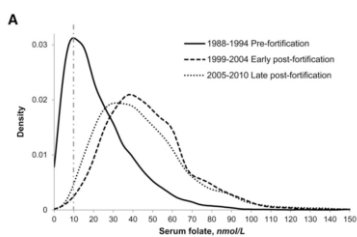
Når et bestemt biologisk referanseintervall eller en bestemt beslutningsgrense ikke lenger er relevant for populasjonen som betjenes, skal det foretas relevante endringer som skal kommuniseres til brukerne.

Når laboratoriet endrer en analytisk prosedyre eller preanalytisk prosedyre, skal laboratoriet gjennomgå tilhørende referanseintervaller og kliniske beslutningsgrenser der det er aktuelt.

4

Sammenlignbarhet av populasjonen

USA: 15,8 – 71,1 nmol/l
 Europa: 7,0 – 46,4 nmol/l

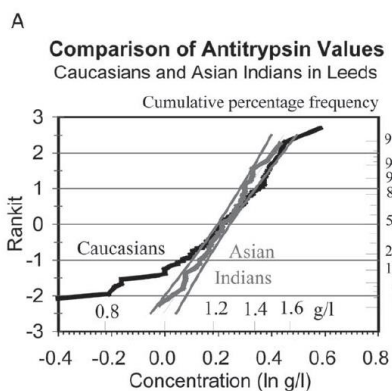


Pfeiffer CM et al. 2012

5

HELSE MØRE OG ROMSDAL

Sammenlignbarhet av populasjonen



Johnson AM. 2004

6

HELSE MØRE OG ROMSDAL

Publiserte referanseintervaller

- Vitenskapelig litteratur
- Produsentens metodedokumentasjon

«Å hente referansegrenser fra vitenskapelig litteratur og reagensprodusentens informasjon *er det minst ønskelige*, fordi det er svært vanskelig å vurdere om slike grenser er gyldige for eget laboratorium.»

NKK, Validering av klinisk kjemiske analyser, 2002

7

Publiserte referanseintervaller



Undersøkelse i 2001: 500 laboratorier
78% bruker leverandørens referanseintervall

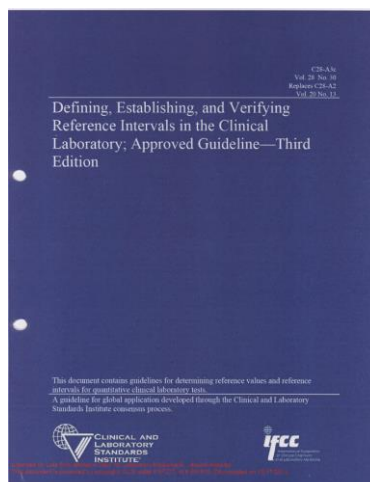
Når ble referanseintervallet validert/verifisert? 169 laboratorier

- 18,4% husket ikke
- De fleste har verifisert referanseintervallet i løpet av de siste 5 årene.
- En del laboratorier der referanseintervall ble verifisert for >10 år siden
- 1 laboratorium for 22 år siden
- 66% samtidig med utskifting av instrumenter

Friedberg RC et al. 2007

8

CLSI C28-A3



9

Verifisering – 1. trinn

- Sammenlignbarhet mellom referansepopulasjon og egen populasjon
- Sammenlignbarhet mellom analytiske systemer
- Sammenlignbarhet mellom preanalytiske faktorer med original studie

Hent inn så mye informasjon om referanseintervallet som mulig:

Spør leverandøren!

- Antall individer
- Demografisk fordeling
- Geografisk lokalisering
- Statistisk metode

«Verifisering eller validering?»

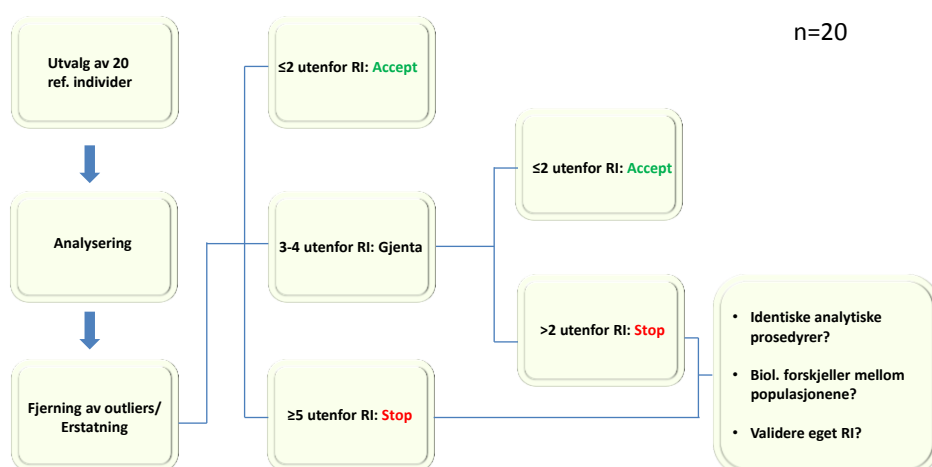
10

Verifisering med et lite antall individer n=20

- Betingelse:**
- Analytiske og preanalytiske faktorer må stemme overens med den originale studien
 - Geografisk lokalisering og demografiske variabler

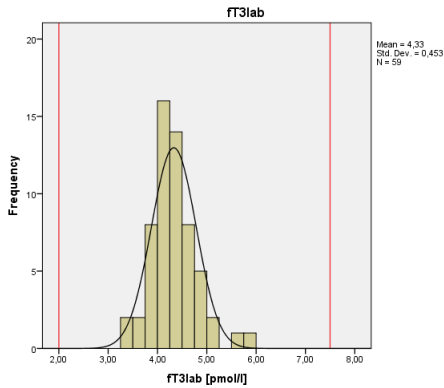
11

Verifisering med et lite antall individer



12

Verifisering med et lite antall individer



OBS: Binominal test

- Egnet for symmetriske fordelinger
- Vær kritisk mot sammenlignbarhet mellom metoder og populasjon
- Alternativ: Kolmogorov-Smirnov test

13

Verifisering med et høyt antall individer



n=60

Stor, signifikant
forskjell ?



Original datasett av referanseindivider

Statistisk signifikans av forskjellen mellom de to gruppene



Z-verdi sammenlignes med en «kritisk» z^* -verdi

Harris and Boyd, 1990

Alternativ: **Robust statistisk metode**

Horn and Pesce, 2005

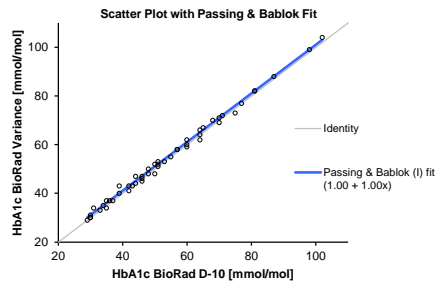
Ulemper: Forutsetter Gaussfordeling (dataene må evt. transformeres)

Beregnet z-score gjenspeiler ikke nødvendigvis endene av de to fordelingene

14

Transfer av tidligere RI

Pasientresultater kan brukes



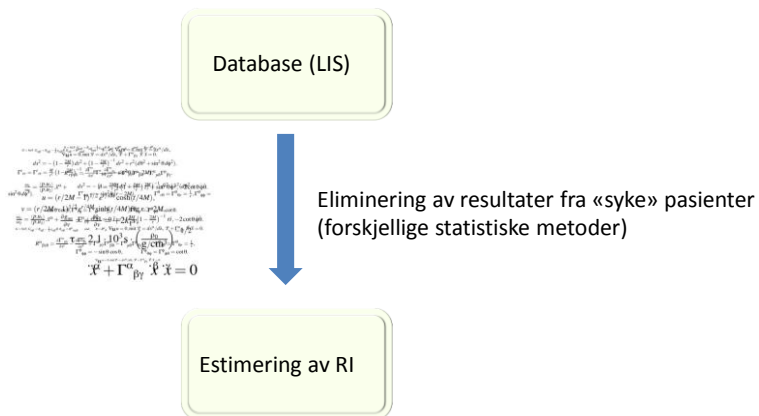
Etter godkjenning av transfer anbefales verifisering med n=20

15

HELSE MØRE OG ROMSDAL

Indirekte metode

Antagelse: De fleste resultater av sykehusets pasienter er «normale»



16

HELSE MØRE OG ROMSDAL

Oppsummering

- Skikkelig bedømmelse trengs for å ta en beslutning
- Mange informasjonskilder kan brukes
- Ukritisk transfer av RI fra pakningsvedlegget er dårlig praksis
- Samarbeid med andre laboratorier kan være en fordel
- Overgang til ny metode er et godt tidspunkt til å revidere RI