



## Rapport for Native sera 2013

Kjære kollega

Her følger tilbakemeldingen på NKKs utsendelse av nativt prøvemateriale for 2013. Hensikten med programmet er å undersøke analysekvalitet og metodeforskjeller for noen immunkjemiske metoder ved bruk av nativt materiale, noe som gir mer pålitelig informasjon enn det man kan forvente å få ved vanlige EKV-utsendelser. Kommutabiliteten (pasientlikheten) av NFKK Reference Serum X (senere kalt serum X), en pasientpool og to typiske EKV-materialer ble også undersøkt samt referanseintervallene som benyttes av deltagerne. For en komponent (fritt T4) har vi ved dette prosjektet bestilt referansemålinger for X (og for 5 native sera). Disse resultatene foreligger ikke enda og vi vil derfor komme tilbake til dem i en senere utgave av rapporten.

Laboratoriet mottok serum fra 20 givere (8 menn og 12 kvinner) som var sendt enten samme dag (4) eller dagen etter tapping (16), en serumpool bestående av serum fra 20 givene, en prøve bestående av serum X og 2 EKV-prøver fra Labquality (Labquality-program Hormon A (2300) for utsendelse 6-2013) der prøve 1 var et flytende poole serum og prøve 2 var et frysetørret humanbasert serum. Utsendelsen var rettet mot immunkjemi og følgende komponenter var inkludert; Vitamin B12, folat, ferritin, fritt T4 og TSH.

Prøver til ble sendt ekspress over natten fra Bergen 1/10-2013 til laboratoriene. De ble mottatt dagen etter innen kl. 0900 for de fleste. Prøvene skulle settes i kjøleskap ved mottak og analyseres i singlikat så raskt som mulig.

Før utsendelse ble prøvene undersøkt for lipemi, ikterus og hemolyse (HIL-indeks) på et Roche Modular instrument (Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssykehus) og verdiene var normale (høyeste målte verdi for lipemisk indeks var 25, høyeste verdi for ikterus var 35 og høyeste målte verdi for hemolyse var 9). Holdbarhet ble undersøkt ved at 10 av prøvene ble oppbevart i kjøleskap og så frosset etter 0, 1, 2, 3 og 5 dager. Alle prøver ble så tint og analysert i samme serie. Alle komponenter endret seg i gjennomsnitt < 1 % i løpet av 5 dager bortsett fra folat som sank i gjennomsnitt 1,0 – 1,5 % per dag. Basert på dette ble holdbarheten vurdert å være tilfredsstillende.

I fire forsendelser var det lagt ved temperaturmåler, den lavest målte temperatur var -1 grad og den høyeste var +8,5 grader, noe som oppfattes å være tilfredsstillende i forhold til stabilitetsforsøket. Prøvene ble også undersøkt med steril kontroll, og det ble funnet sparsom bakterievekst i 2 prøver og middels vekst i 2 prøver, sannsynligvis har dette ingen betydning.

Tabell 1. Sammenheng mellom nummer brukt i Labquality og nummeret som må brukes i Excel-boken for å se dine resultater (kode). Numrene er gruppert etter metode slik at numre nær ditt eget representerer samme metode som din.

LQ nr	Kode	Metode
2552	1	Abbott Architect
2553	2	
2554	3	
2559	4	
2601	5	
2610	6	
2653	7	
2661	8	Roche cobas
2538	9	
2620	10	
2696	11	
2556	12	
2608	13	
2611	14	
2612	15	
2612	16	
2628	17	
2634	18	
2635	19	
2648	20	
2651	21	
2655	22	
2660	23	
2663	24	
2667	25	
2675	26	
2678	27	
2630	28	
2695	29	
2637	31	
2604	32	Roche Modular
2540	33	
2602	34	
2625	35	Siemens Advia Centaur
2555	36	
2561	37	
2600	38	
2624	39	
2636	40	
2652	41	
2533	42	
2471	43	
2475	44	
2623	46	
2752	47	

## Generelle kommentarer

### Enheter

Alle analyseresultater er angitt med flg. enheter som alle laboratoriene brukte: B12 i pmol/L, folat i nmol/L, ferritin i µg/L, FT4 i pmol/L og TSH i mU/L.

### Lokale korrigeringer

Av alle deltagerne og alle analyser, var det bare 3 hvor det ble benyttet faktor/konstant for lokalt å korrigere utgitte svar, alle for Siemens Advia Centaur (hhv. TSH: 1,1/0, fT4: 1,1/0 og 1/+1).

### Metodegrupper

Innsendte resultater er inndelt i flg. metodegrupper:

Abbott Architect, Beckman Coulter Unicel, Perkin Elmer Auto Delfia, Roche cobas, Roche Modular, Siemens Advia Centaur, Siemens Dimension, Tosoh AIA.

### Reagenslot

I tabell 2 er vist antall forskjellige lot-numre av totalt antall deltagere for hver enkelt metodegruppe (f.eks. betyr 2/8 for B12, Abbott Architect, at det er 2 forskjellige lot-numre blant de 8 deltagerne som analyserte B12 med denne metoden).

Tabell 2. Antall ulike lot-numre/antall deltagere for hver metode.

Reagenslot	B12	Fer	Fol	FT4	TSH
Abbott Architect	2/8	4/8	2/8	5/8	7/8
Beckman Unicel	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Roche cobas	4/15	4/19	3/15	4/19	7/19
Roche Modular	2/4	1/4	3/4	2/4	3/4
Siemens Advia Centaur	5/7	5/7	5/7	6/9	6/9

Ulike reagens-lot'er kan forklare noe av den til dels store variasjonen som vi ser innen ulike metodegrupper. Dette er ikke undersøkt spesielt.

## Forklaringer til Excel-rapporten

I vedlegg mottar du lenker til individuell Excel-rapport for de fem målte komponentene. Navn på fila er NKK\_NativeSera\_2013.xls.

Din lab-kode finner du i tabell 1. Ved å taste dette nummeret inn i celle B1 i Excel-arket, får du tilgang til ditt laboratoriums Excel-rapport.

I rapporten brukes to betegnelser som det er viktig å kjenne:

**Mt** er en total middelværdi for hvert serum og er beregnet ved å gi hver av de tre store produsentene (Abbott, Roche og Siemens) lik vekt (i Roche-verdien er Cobas og Modular vektet likt).

**Mm** er metodens middelværdi for hvert serum.

I det følgende er gitt forklaring til Excel-rapporten, referansene til rader og kolonner gjelder for komponenten B12, men funksjonene som er forklart er tilsvarende for de øvrige komponentene:

Alle celler med et rødt øre oppe til høyre har en kommentar. For å se kommentaren, må du føre musepila over cellen. Alle kommentarene kan skjules/vises permanent ved å gå inn på "Se gjennom" og klikke på "Vis alle merknader" (Office 2007/2010).

Komponentene er angitt i rad 1.

I rad 3 er angitt din metodes Produsent og Instrument.

I rad 4 er angitt ditt lot-nummer for kalibrator og reagens.

*Forklaring til plottene:*

X-verdiene for de svarte symbolene er Mm (metodens middelværdi) og Y-verdiene er laboratoriets avvik fra Mm. De native prøvene er de åpne sirklene (forklaringstekst til venstre i plottet: Metode), EKV-resultatene er angitt som fylte grå firkanter (forklaringstekst: EKVlab) og resultatet av serum X som en åpen svart firkant (forklaringstekst: Xlab).

X-verdiene for de røde symbolene er Mt og Y-verdiene er Mm – Mt (avviket for metodens gjennomsnitt fra totalgjennomsnitt). De native prøvene er de fylte sirklene (forklaringstekst: Alle), metodegjennomsnittet av EKV-resultatene er angitt som fylte røde firkanter (forklaringstekst: EKV) og resultatet av serum X som en åpen rød firkant (forklaringstekst: X). De stiplede røde linjene angir prediksjonsintervallet for den røde regresjonslinjen (forklaringstekst: PI). Innenfor dette intervallet vil et neste punkt falle med 95 % sikkerhet. Prediksjonsintervallet er her brukt til å definere kommutabilitet: Dersom EKV-resultatene eller resultatet av serum X ligger utenfor prediksjonsintervallet, er materialet IKKE kommutabelt.

X-aksen er tykk blå for at den skal tre tydelig fram. Avstanden til denne linjen for de svarte punktene viser altså hvor mye ditt laboratorium avviker fra de andre med samme metode, mens de røde punktene viser hvor mye din metode i gjennomsnitt avviker fra et totalgjennomsnitt (Mt). Summen av disse to avvikene viser hvor mye ditt laboratorium avviker fra totalgjennomsnittet (Mt).

*Forklaring til øvrige resultater:*

- I kolonne B under "Prøve nr" er angitt prøvenummer. Prøve 11 var serum X, den er flyttet til rad 31 og har fått nummeret 30 og EKV-prøve 1 og 2 er hhv. nr 31 og 32.
- I kolonne C under "F/K" er laboratoriets evt. korreksjoner oppgitt (faktor (C6) / konstant (C7)), deretter, under "R", følger laboratoriets resultater når evt. lokale korrigeringer er fjernet. Resultater utenfor referanseintervallet er markert med blå bakgrunn.
- I kolonne D, celle D6, er angitt antall laboratorier som bruker den samme metode. Deretter under "O" (outlier, celle D9) er det markert (rød bakgrunn og "#") dersom resultatet rett til venstre i kolonne C ble definert som slenger og fjernet fra beregningene av gjennomsnitt, min- og max-verdier. Hvis det ikke er sendt inn resultat, står #I/T i kolonne C og D.
- I celle E6 angis laboratoriets nedre referansegrense (under "RL"). I celle E7 angis metodegjennomsnittets avvik ved denne konsentrasjonen ( $\Delta$ Met, ekstrapolert via den svarte regresjonslinjen i plottet) og under denne (E8) totalgjennomsnittets avvik ( $\Delta$ Alle, ekstrapolert via den røde regresjonslinjen i plottet). Et eksempel: Dersom laboratoriet har øvre referansegrense 100 og  $\Delta$ Met er 10 betyr det at når laboratoriet måler en konsentrasjon lik 100 vil metodegjennomsnittet være 110. Videre følger (Celle E10-E33) som viser laboratoriets resultater når slengere og ikke registrerte verdier er fjernet.
- I celle F6 angis laboratoriets øvre referansegrense (under "RH"). Tilsvarende over er det i celle F7 oppgitt avvik for metodegjennomsnittet ved denne konsentrasjonen og i celle F8 avvik for totalgjennomsnittet. Videre følger (Celle F10-F33) Mt for hver prøve i rød skrift.
- I kolonne G (Celle G10-G33) angis Mm (metodegjennomsnitt).
- I celle H10-H33 angis Mm-Mt.
- I celle H5, H6, H7 og H8 angis hhv. stigningstallet ("Stig."), skjæringspunktet ("Skj."), standardfeil ("Se") og relativ standardfeil ("Cve", standardfeil/gjennomsnitt for Mt) for den røde regresjonslinjen tegnet på bakgrunn av differansen Mm-Mt. Bak verdien for stigningstallet og skjæringspunktet er angitt "\*" hvis verdien er signifikant forskjellig fra 0 ( $p=0,05$ ).
- I celle J10-J33 (under "R-Mm") angis differansen mellom laboratoriets resultater og metodegjennomsnittet (Mm).
- I celle J5, J6, J7 og J8 angis hhv. stigningstall, skjæringspunkt, standardfeil og relativ standardfeil (Se/gjennomsnitt for Mm) for den svarte regresjonslinjen tegnet på bakgrunn av differansen mellom laboratoriets resultater og metodegjennomsnittet (Mm).
- I Celle L10-L33 vil en verdi ( $\Delta m / (1/2PI)$ , residual dividert med halve prediksjonsintervallet) mellom -1 og 1 indikere at metodegjennomsnittet for prøven ligger innenfor prediksjonsintervallet for den røde regresjonslinjen. Høyeste og laveste resultat fra de 20

native seraene er markert med lys rød bakgrunn. Dersom metodegjennomsnittet av et EKV-resultat ligger utenfor prediksjonsintervallet, er cellen markert med signalrød bakgrunn og dette betyr at EKV-prøven ikke er kommutabel for denne metoden.

Forklaringene og cellehenvisningene over gjelder for komponenten B12. For øvrige komponenter gjelder tilsvarende forklaringer mens cellehenvisningene endres ihht plassering i Excel-arket.

### Robusthet av metodene

#### Slengere

Ved beregningene er slengere fjernet. Disse er funnet ved å bruke Grubbs test ( $p = 0,01$ ).

Slengere defineres her som enkeltverdier som skiller seg sterkt fra den gjennomsnittlige bias som laboratoriet har mot metodens middelværdi representert ved den svarte regresjonslinjen. Forholdet mellom avstanden fra et punkt til den svarte regresjonslinjen i regnearket ( $\Delta$ , residualt) og halve prediksjonsintervallet ( $\frac{1}{2}PI$ ),  $\Delta/(\frac{1}{2}PI)$ , brukes i Grubbs test ( $p=0,01$ ) for å finne slengere blant laboratoriets 20 resultater fra de native sera. Det ble funnet 38 slengere (0,8 % av verdiene).

#### Presisjon innen metode

Med robusthet til en metode mener vi her en metodes evne til å gi samme resultat på ulike laboratorier, altså variasjonen innen metode mellom laboratorier. Det er flere måter å måle denne variasjonen på. I dette prosjektet er 24 sera ved ulike konsentrasjoner målt hos hvert laboratorium, 20 av dem er fra enkeltpersoner. Ved en regresjon av laboratoriets resultater for hver av de 20 seraene mot metodegjennomsnitt, får vi et inntrykk av gjennomsnittlig bias for egne resultater mot egen metode (den svarte regresjonslinjens stigningstall og skjæringspunkt) samt et uttrykk for presisjon ved variasjonen rundt den svarte regresjonslinjen uttrykt ved relativ standard feil (svart CVe). Man får på denne måten delt opp variasjonen innen metoden i en systematisk del (som har med robustheten i kalibreringen av metoden å gjøre) og en presisjonsdel (som har med repeterbarheten å gjøre). Man kan imidlertid måle begge disse effektene samtidig ved å beregne CV av alle resultatene for hvert serum for alle laboratoriene med samme metode (N) og deretter slå sammen CV'ene for alle prøvene for samme metode,  $\sqrt{(\sum CV_i^2)/N}$ . N=20 iom at vi har undersøkt 20 sera. Lavest CV gir størst robusthet.

Dette er gjort i figur 1 nedenfor.

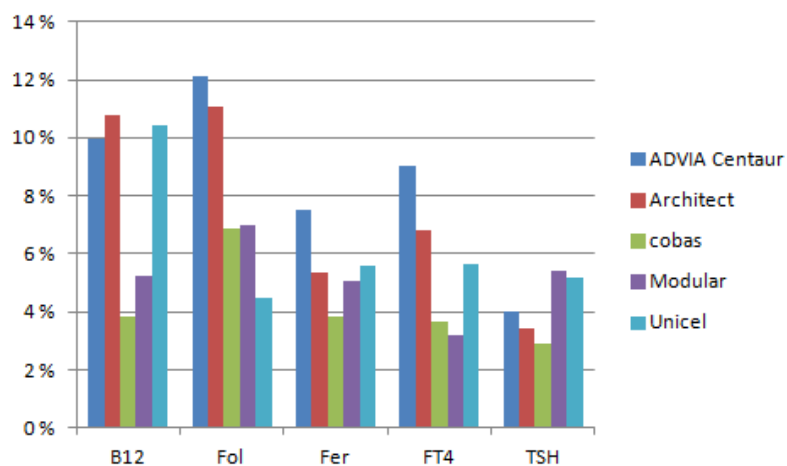


Fig 1. %CV beregnet for hver metode med formelen  $\sqrt{(\sum CV_i^2)/20}$  der  $CV_i$  er CV for serum nr i av 20 sera. Slengere er fjernet før beregning.

Tabell 3. Antall slengere for hver metode beregnet fra uttrykket  $\Delta/\frac{1}{2}PI$  der  $\Delta$  er residualt for et laboratoriums regresjonsdata mot metodemiddel (svart regresjonslinje i Excel-arket) og  $\frac{1}{2}PI$  er det halve prediksjonsintervallet.

Komponent	Siemens ADVIA Centaur	Abbott Architect	Roche cobas	Roche Modular	Beckman Unicel
B12	3	2	1	1	
Fer	3	5	3	1	1
Fol	2	1	4		
FT4	1		2	1	
TSH	2	3	1	1	

Her er slengere utelatt fra beregningene. Derfor vil antall slengere for hver metode være viktige supplerende opplysninger til plottet over for å vurdere robusthet. Man skal imidlertid være oppmerksom på at en slenger defineres ut fra metodens presisjon, slik at et avvik kan være en slenger for en metode men ikke for en annen med dårligere presisjon.

I tabell 3 er antall slengere for hver komponent og metode angitt.

### Kommutabilitet

Utsendelsen viste at serum X er kommutabelt for alle komponentene for alle metoder. Det samme gjelder den ferske serumpoolen fra 20 donorer. EKV prøve 1 (en flytende human serum-pool med Labquality-kode *HbF*) var kommutabel for alle komponentene og metodene unntatt for folat. Her var prøven ikke kommutabel for metodene Advia Centaur, Architect og Unicel. EKV prøve 2 (et humanbasert frysetørket serum med Labquality-kode *Hay*) var ikke kommutabel for folat på Advia Centaur, B12, folat og TSH på Architect og folat og ferritin på Roche-metodene. Når et EKV-materiale ikke er kommutabelt for en metode, kan man ikke ut fra metodens EKV-resultater vurdere metodeforskjeller, og man kan kun benytte metodespesifikke fasiter.

Tabell 4. Forholdet residual/(½PI) for EKV-prøve 1 og 2 for alle komponenter og metodegrupper. Alle verdier utenfor intervallet -1 til 1 betyr at EKV-prøven ikke er kommutabel for metoden og er merket med rød bakgrunn her og i Excel-arket

	B12		Folat		Ferritin		FT4		TSH	
	EKV1	EKV2	EKV1	EKV2	EKV1	EKV2	EKV1	EKV2	EKV1	EKV2
Abbott Architect	0,8	1,3	3,5	3,7	-0,6	1,1	-0,1	0,3	0,1	-1,1
Beckman Unicel	-0,7	0,2	1,8	0,1	-0,7	-0,1	0	0,7	-0,1	0,2
Perkin Elmer							-0,2	1,2	0,2	1,2
Roche cobas	-0,3	-0,3	0,3	-1,1	0,6	-1,8	-0,2	0,1	-0,1	0,5
Roche Modular	-0,5	-1,2	-0,3	-1,7	0,4	-2,2	0	0,2	-0,1	0,4
Siemens Advia Centaur	-0,3	-0,5	-2,6	-1,9	0,5	0,1	0,2	-0,5	0	0,3
Siemens Dimension	-0,6	-0,3	-0,2	-1,5	-0,9	4,1	0	0,2	0,2	0,6

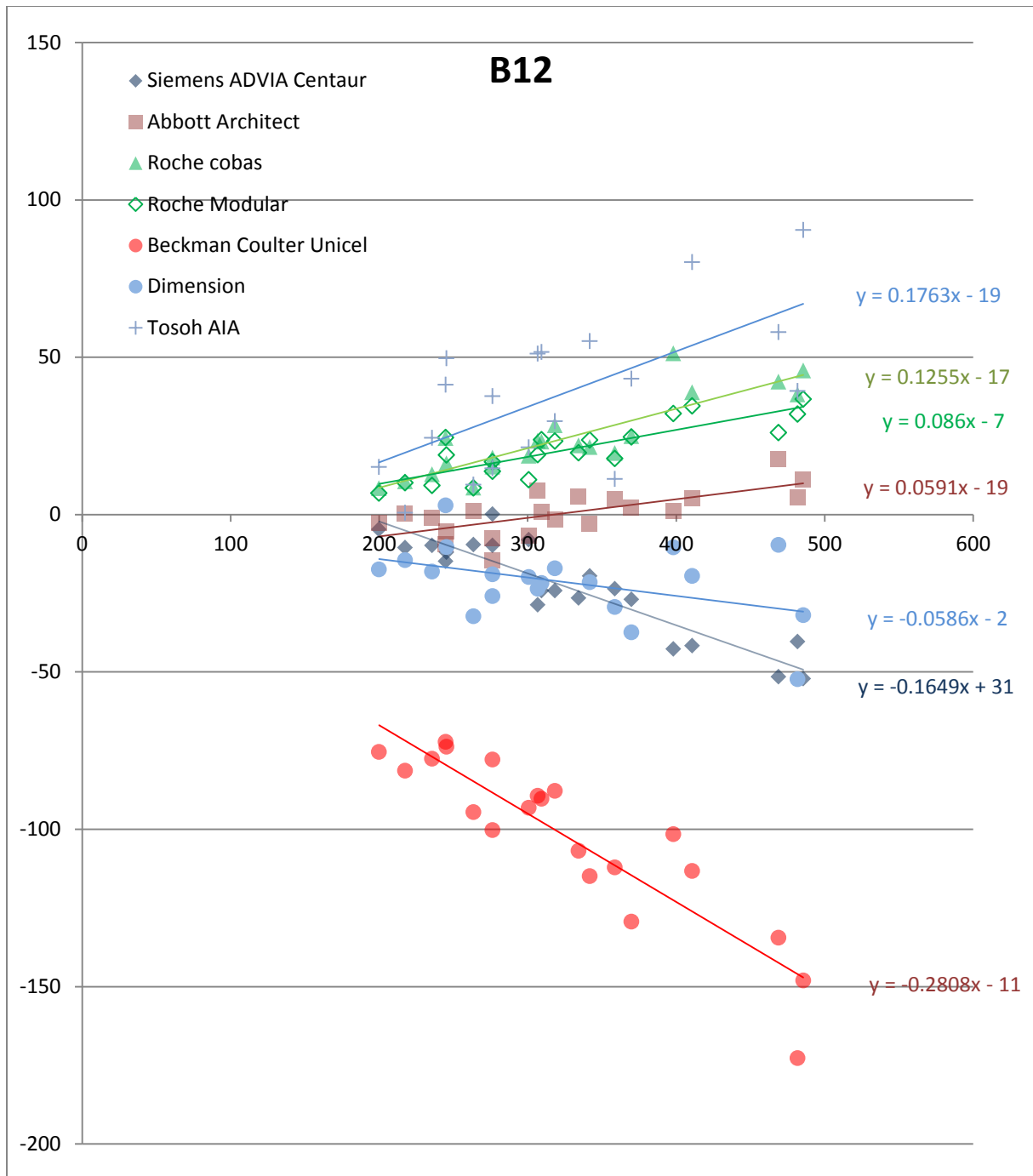
### Metodeforskjeller

I differanse-plottene er det for hvert av de native seraene på Y-aksen vist Mm – Mt (forskjellen mellom metodegjennomsnitt og totalgjennomsnitt) og på X-aksen er vist Mt for alle metoder. Regresjon med OLR (ordinær minste kvadraters regresjon) er utført og regresjonslinjer og deres ligninger ( $Y = A + B \cdot X$  der A er skjæringspunkt med Y-aksen og B er stigningstallet) er angitt i plottene. Fordi dette er differanseplott, vil stigningstallet her være 1 lavere enn stigningstallet man ville fått med Mt på X-aksen og Mm på Y-aksen, skjæringspunktet vil være det samme. Spredningen rundt regresjonslinjen (CVe) er en annen interessant parameter for å karakterisere metodene, men som ikke er angitt i plottene. Disse verdiene er imidlertid oppgitt i tabell 5 som vil bli referert til i noen av kommentarene til plottene under.

Regresjonslinjen og dens ligning til høyre er angitt med samme farge som symbolene.

De 4 øverste metodene (Abbott Architect og Siemens Advia Centaur med 1/3 vekt hver og Roche cobas og Modular med 1/6 hver) er benyttet til å fastsette Mt (X-aksen).

Kvalitetsmål for systematisk feil basert på biologisk variasjon er angitt i tabell 6 under "Referanseintervaller".

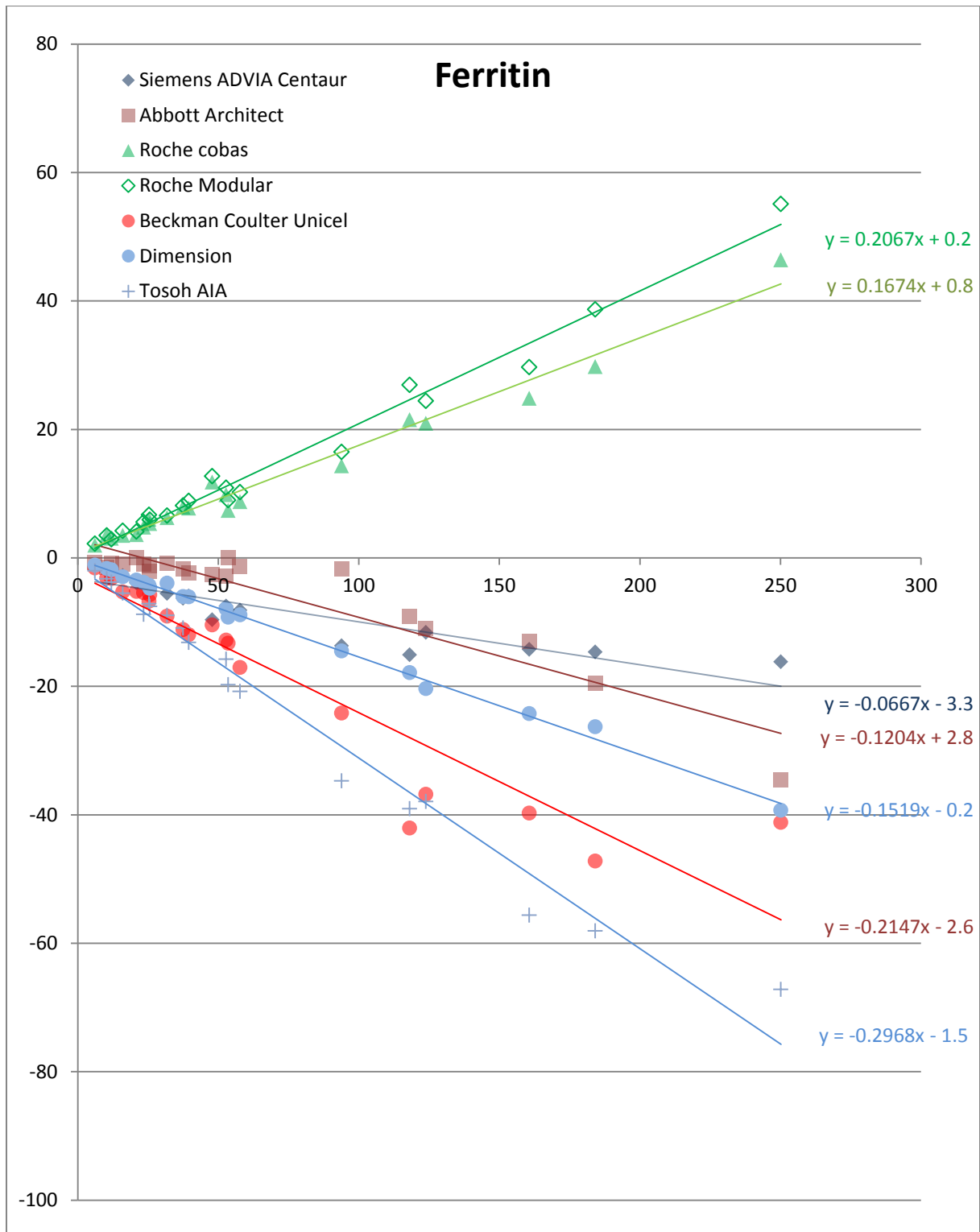


Figur 2A. B12

## Kommentarer

Det er stor forskjell mellom metodene, spesielt avviker Beckman Coulter Unicel mye fra de andre. Metodene fra samme produsent (Cobas og Modular fra Roche og Centaur og Dimension fra Siemens) stemmer godt overens.

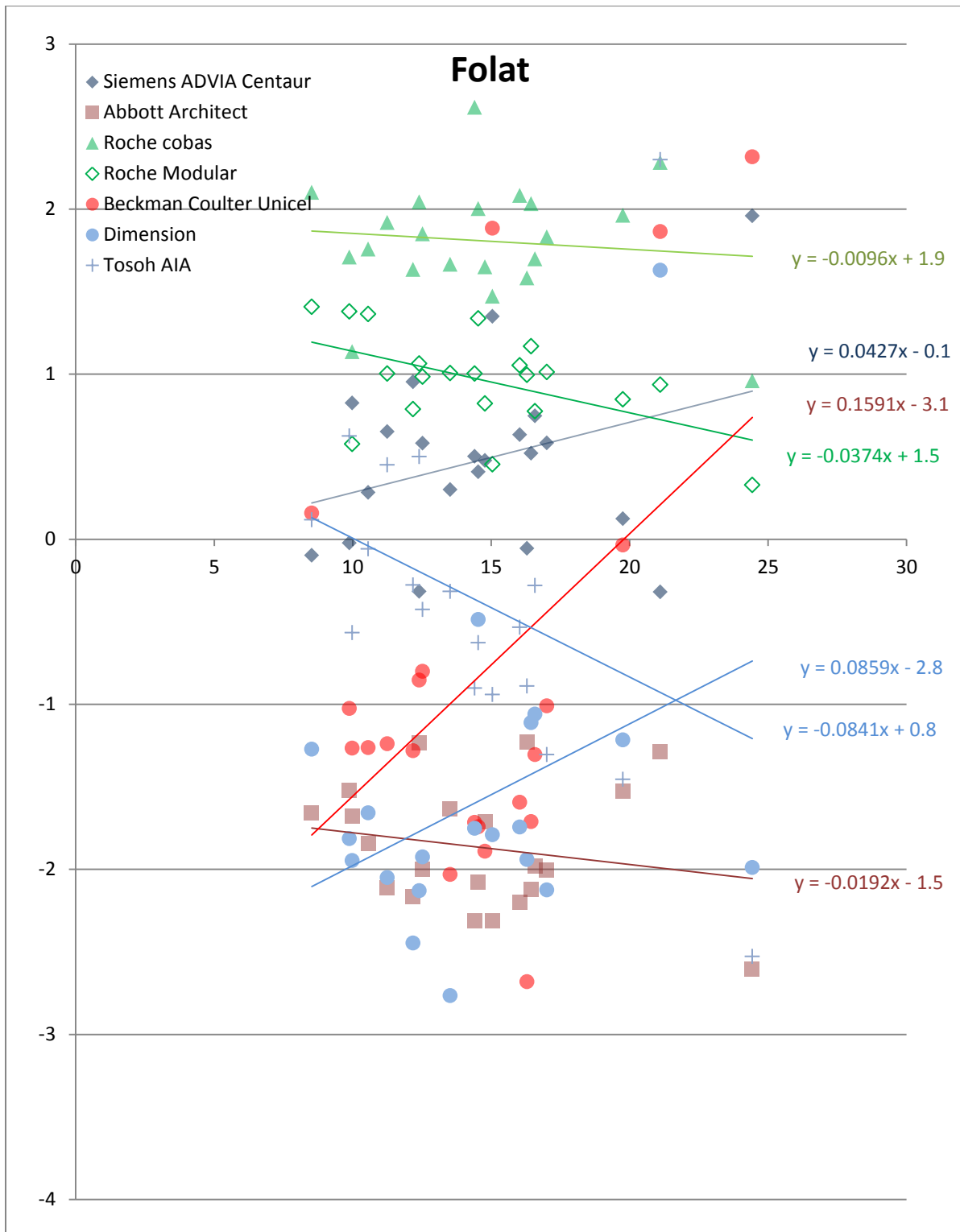
Forskjellene mellom metodene er tilnærmet proporsjonale (se forklaring under) (skjæringspunktene er fra -19 til 31), hvilket vil si at med en kommutabel kalibrator, kunne metodene harmoniseres i så stor grad at felles referanseintervaller kan benyttes. Man ser også at variasjonen rundt regresjonslinjene ikke skiller seg vesentlig fra hverandre.



Figur 2B. Ferritin

**Kommentarer**

Det er ganske stor spredning i konsentrasjon for de native seraene hvilket er bra for å vurdere metodene mot hverandre. Som for B12 er det meget store forskjeller mellom metodene, men det er Roches to metoder som spesielt avviker fra de andre. Forskjellene er, som for B12, i stor grad proporsjonale (skjæringspunktene varierer fra -3,3 til +2,8) hvilket også her betyr at metodene lar seg harmonisere og dermed kan benytte felles referanseintervaller.

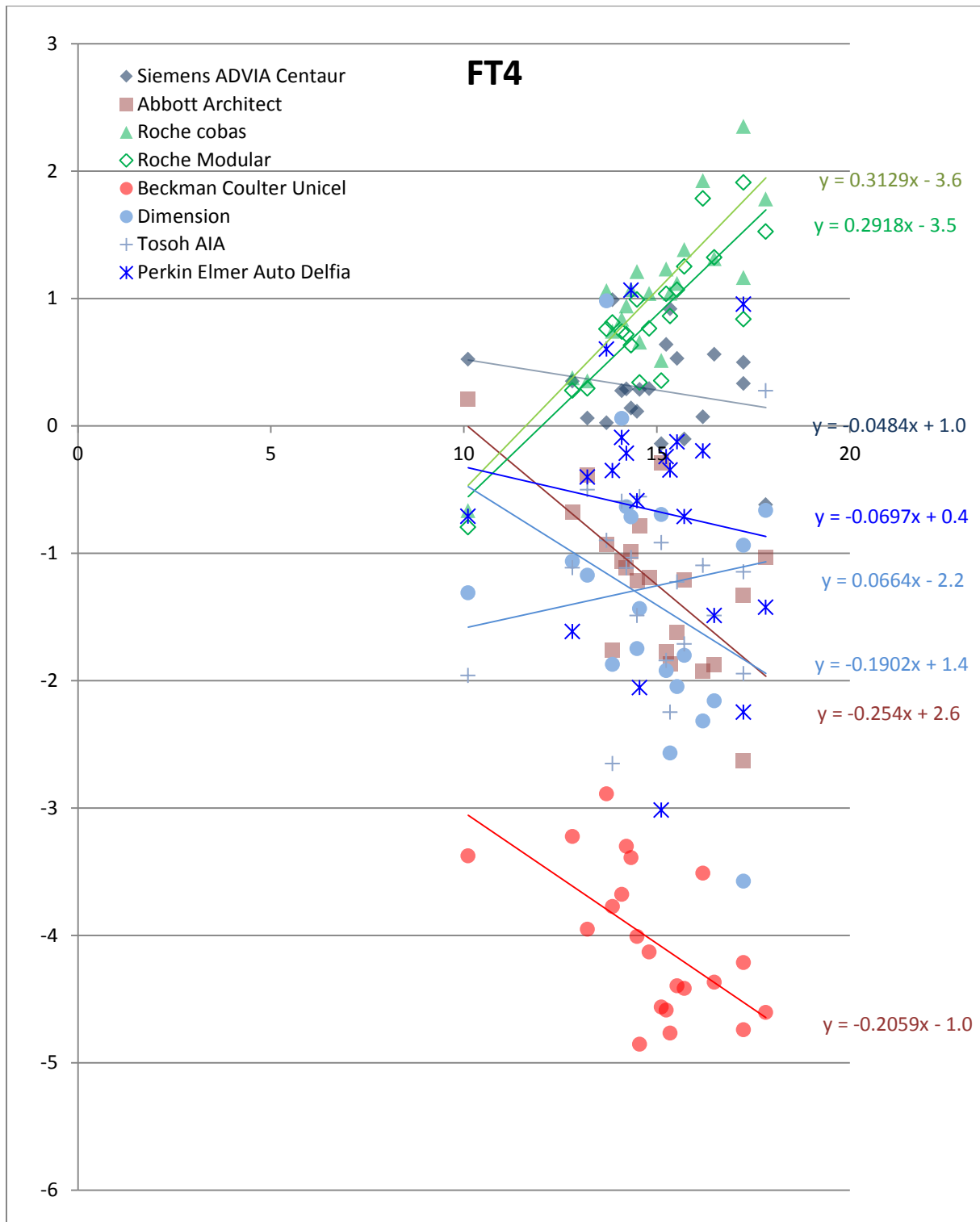


Figur 2C. Folat.

## Kommentarer

Her ser man ikke stor forskjell på stigningstallene for metodene (bortsett Beckman Unicel som også har mye større spredning enn de andre metodene). Skjæringspunktet varierer derimot en del slik at en harmonisering sannsynligvis vil fungere best med konstante metodekorreksjoner. Man ser at det er en tydelig konstant forskjell mellom Roche-metodene Modular og cobas på ca 1 nmol/L. Mellom Siemens-metodene er det en systematisk forskjell på ca 2 nmol/L. Architect er i gjennomsnitt 2 nmol/L lavere og Roche cobas ca 2 nmol/L høyere enn gjennomsnittet mens Roche Modular og Siemens Advia Centaur  $\leq 1$  nmol/L i avvik. For øvrig er det ikke stor forskjell på spredningen rundt regresjonslinjene bortsett fra for Beckman Unicel som varierer mellom +2 og -3 nmol/L (spredning rundt regresjonslinjen 8,4 %, se tabell 5) fra Mt.

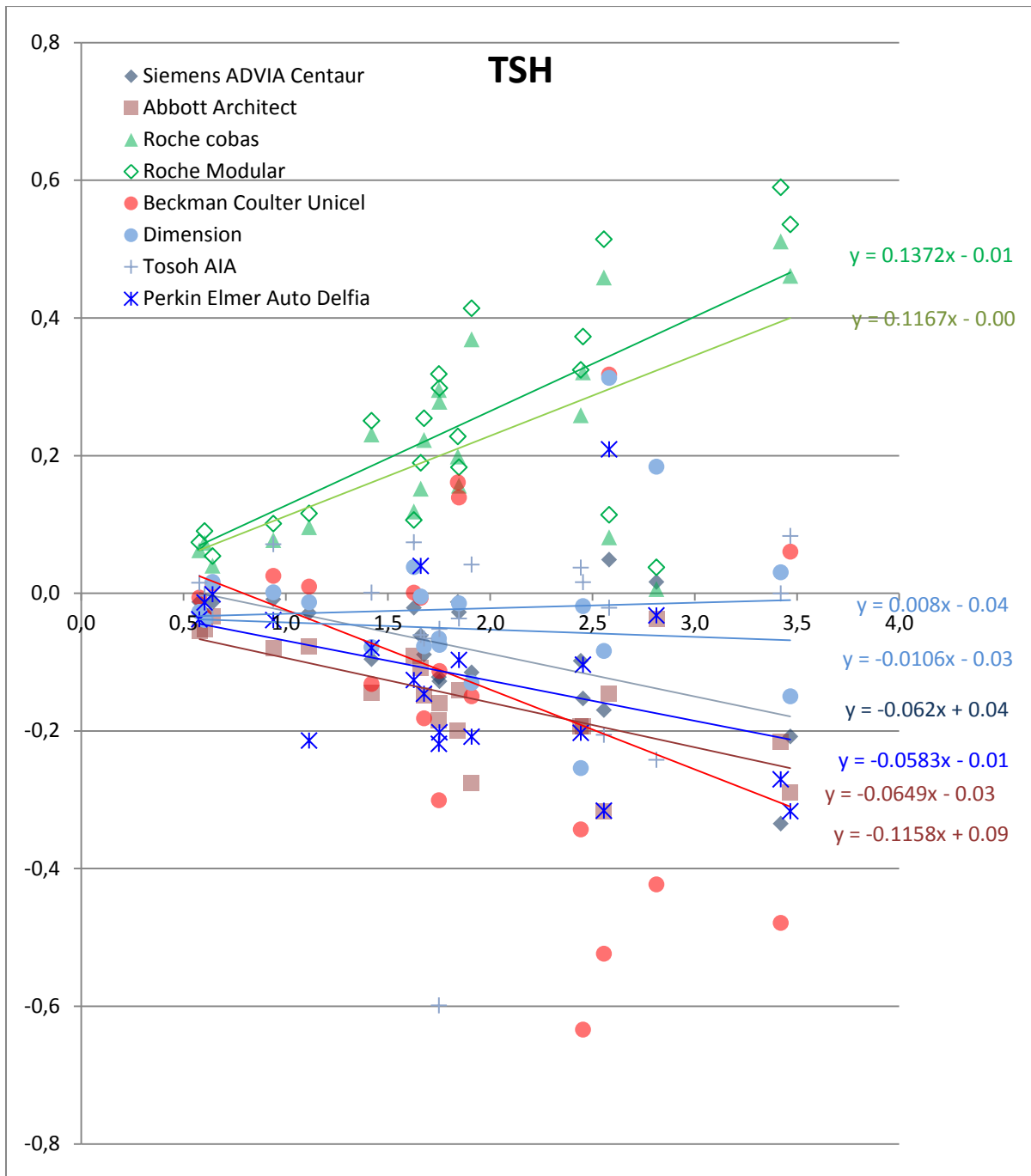




Figur 2D. FT4

*Kommentarer*

Her ser man at forskjellene mellom metodene ikke er svært store ( $\pm 2$  pmol/L) for normale verdier bortsett fra for Beckman Unichel som er ca. 4 pmol/L lavere enn de andre. Ekstrapolerer man regresjonslinjene til mer ekstreme verdier tyder det på at metodeforskjellene kan bli store. En harmonisering av metodene vil imidlertid kunne føre til at felles referanseintervaller kan forsvares, kanskje med unntak av Siemens Dimension og Perkin Elmer Auto Delfia som har stor spredning rundt regresjonslinjen (hhv. 6,4 % og 7,0 %, se tabell 5).



Figur 2E. TSH

**Kommentarer**

Man ser at det er betydelige metodeforskjeller men rimelig proporsjonalitet. Roche-metodene er seg imellom temmelig like, men gir betydelig høyere resultater enn de andre metodene. Man legger også merke til to prøver (nr 1 og nr 17) som for både Roche Cobas og Modular adskiller seg fra regresjonslinjen (ca -0,3mU/L) hvilket betyr at disse to prøvene ikke kan faktoriseres til å stemme med Siemens og Abbott som de andre prøvene. Man ser at det spesielt er Siemens Advia Centaur som skiller seg mest fra Roche-metodene for disse to prøvene, også støttet av Perkin Elmer Auto Delfia, spesielt for den laveste prøven (nr 1) som også er spesielt atypisk for denne metoden.

Man legger også merke til den betydelige spredningen rundt regresjonslinja for både Siemens Dimension (ca  $\pm 0,6$  mU/L, CVe = 6,3 %) og Beckman Coulter Unicel ( $\pm 0,8$  mU/L, CVe = 12,4 %). Noe av spredningen for de "små" metodene skyldes selvsagt at verdiene er et gjennomsnitt av et lite antall.

### Måler de ulike metodene det samme?

I plottene over ser vi forskjellen i nivå mellom metodene, men hvilken som er mest riktig vet vi ikke iom at referansemålinger ikke er utført. Vi kan trekke ulik informasjon ut av plottene. Først vurderer vi linearitet for metodene, dvs. om alle punktene for Mm ligger på en rett linje i forhold til Mt. Vi ser at kanskje ikke alle metoder har en lineær sammenheng med Mt (eks. ferritin for Siemens Advia Centaur, dette ses lettest i regnearket lab 40 til 47). Dersom linearitet er oppnådd vurderer vi proporsjonalitet mellom metodene, dvs. om regresjonslinjene for Mm for alle metodene går gjennom punktet  $x=0$  og  $y=0$  (innenfor usikkerhetsmarginer). Dersom metodene er proporsjonale, er det mulig å faktorisere resultatene og slik harmonisere resultatene og referanseområdene mellom de ulike metodene. Linearitet og proporsjonalitet kan ofte være vanskelig å vurdere fordi spredningen rundt regresjonslinjen ofte kan være stor. Denne store spredningen kan vi tenke oss kommer fra to fundamentalt forskjellige kilder. Den ene er rent "teknisk" og er knyttet til repeterbarheten og kan fjernes ved å ta gjennomsnitt av mange nok målinger for samme metode. Det som ikke kan fjernes på denne måten, må da skyldes mer fundamentale forskjeller mellom metodene, f.eks. at metodene har ulike interferenser i de ulike prøvene eller at antistoffene ikke reagerer likt på det molekyl som skal måles eller at det rett og slett ikke er en lineær sammenheng mellom metodene (ulikheter i kalibrering). Vi har imidlertid litt for få data til å forfølge dette nærmere her.

Høy rød % Cve i regnearket, se tabell 5, betyr at metoden er i dårlig overensstemmelse med de andre metodene for ett eller flere native sera. Det er rimelig at variasjonen er noe mindre

for de 4 metodene som danner grunnlaget for Mt (lys blå bakgrunn i tabell 5) – senere kalt Mt-metodene.

For B12 er spredningen for Mt-metodene ganske lik og mindre enn for de tre andre, men likevel akseptabel for alle.

For ferritin er Abbott Architect tydelig dårligere enn de andre Mt-metodene (4,5 %), mens Beckman Unicel her er betydelig dårligere (8,2 %) enn alle andre. Siemens Dimension er best (1,3 %) til tross for at dette bare er ett laboratorium!

For folat er Siemens Advia Centaur dårligst blant Mt-metodene (3,6 %), men Beckman Unicel er betydelig dårligere enn alle de andre (8,4 %). Repeterbarheten for denne metoden er god (CV innen metoden er ca. 4 % (fig. 1)), så denne innvirker lite på Cve selv om antallet laboratorier bare er 2. Dette tyder på at metodens antistoffer eller interferenser ser folat annerledes enn Mt-metodene.

For FT4 er Abbott dårligst (3,3 %) blant Mt-metodene mens Siemens Dimension og Perkin Elmer Delfia er betydelig dårligere enn de andre (hhv. 6,3 % og 7,0 %).

For TSH er begge Roche-metodene dårligst av de 4 (6,2 % og 6,6 %). Man ser av regresjonsplottet i fig. 1E at det spesielt er 2 prøver som avviker for både cobas og Modular fra de andre metodene. Beckman Unicel er tydelig dårligst (12,4 %) av alle.

Tabell 5. Cve (relativ standard feil, mål for spredning rundt regresjonslinje) for regresjon av metodemiddel (Mm) mot totalmiddel (Mt) (rød Cve i regnearket). N er antall laboratorier som benytter metoden.

Metode	N	B12	Fer	Fol	FT4	TSH
Abbott Architect	8	1.6	4.5	2.6	3.3	3.4
Beckman Unicel	2	3.5	8.2	8.4	3.2	12.4
Perkin Elmer Delfia	1				7.0	6.5
Roche cobas	19	1.9	2.5	2.5	2.1	6.2
Roche Modular	4	1.5	2.7	1.7	2.1	6.6
Siemens Advia Centaur	9	2.0	3.1	3.6	2.4	3.9
Siemens Dimension	1	3.3	1.3	5.9	6.4	6.3

## Referanseintervaller

Opplagte feil i referanseintervall oppgitt av laboratoriet er rettet (f.eks. at en nedre referansegrense for folat er oppgitt av laboratoriet som en øvre grense).

Sammenhengen mellom gjennomsnittet for de native seraene og oppgitt referanseintervall for de ulike laboratoriene sortert først etter metode, deretter etter nedre referansegrense, er vist i figur 3.

CLSI har foreslått en test som skal kunne si om et angitt referanseintervall kan benyttes i laboratoriet. Den går ut på at man skal måle serumkonsentrasjonen for minst 20 referansepersoner. Hvis mer enn 10 % av verdiene faller utenfor referanseintervallet, kan ikke dette benyttes ved laboratoriet. Når vi her har 20 referanseverdier, kan maksimalt 2 (10 %) være utenfor ditt referanseintervall for at det skal være tilfredsstillende. I regnearket er angitt med blå bakgrunn de verdiene som ligger utenfor referanseintervallet ditt – er flere enn 2 med blå bakgrunn, har du et problem som bør undersøkes næyere. For B12 var det 3 av 40 laboratorier som hadde mer enn 2 verdier utenfor eget referanseintervall, for ferritin 40 av 43, for folat 1 av 38, for FT4 1 av 45 og for TSH 7 av 45. At nesten ingen laboratorier oppfyller CLSI kriteriene for ferritin kan skyldes at jernmangel (som er svært vanlig i en antatt frisk befolkningen) kan ha vært eksklusjonskriterium ved etablering av referanseintervallet. I plottene er for hvert laboratorium (X-akse) angitt middelvei og høyeste og laveste verdi fra de native seraene samt referansegrensene i rødt.

For alle komponentene kan det på grunnlag av de resultatene som er oppnådd vurderes å lage felles referanseintervaller for noen av metodene som deltok i utsendelsen. I så tilfelle, er X en egnet kalibrator fordi den er kommutabel for alle metoder. Konsensusverdier for X (TV), når hver metode vektet som for de native seraene (Abbott, Siemens og Roche lik vektet), er beregnet og angitt til venstre i tabell 6. Kvalitetsmål for metoder som skal benytte felles referanseintervaller basert på total biologisk variasjon, er angitt under "Kvalitetsmål" i tabellen. Til høyre for disse er angitt metodegruppens avvik fra konsensusverdi for X.

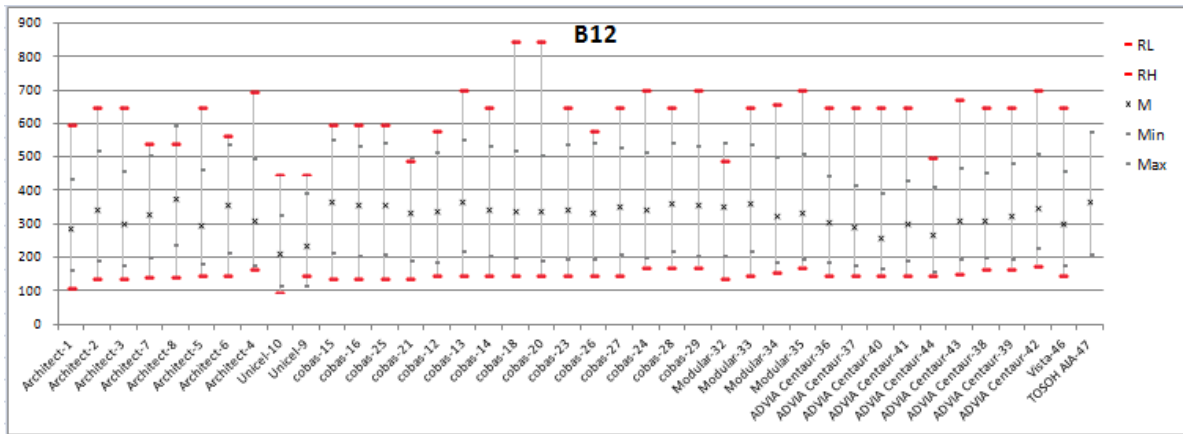
Tabell 6. Konsensusverdier for X (lik vektet for metodene fra Abbott, Siemens Advia Centaur og Roche) er vist i kolonne X, deretter kvalitetsmål basert på total biologisk variasjon (CVbt) mens de ulike metodenes avvik fra konsensus for X er vist i kolonnene videre til høyre.

Analyse	X	Kvalitetsmål (0,25-CVbt)		Abbott Architect	Beckman Unicel	Roche cobas	Roche Modular	Siemens ADVIA Centaur	Siemens Dimension Vista
B12	329	11,5 % <sup>1</sup>	38	6	-108	15	15	-21	-26
Ferritin	62,4	5,0 % <sup>2</sup>	3,1	-1,5	-13,8	9,4	11,1	-8,7	-9,2
Folat	14,0	13,3 % <sup>1</sup>	1,9	-1,4	-1,5	2,1	0,6	0,1	-2,5
ft4	14,3	3,6 % <sup>2</sup>	0,5	-1,2	-3,1	0,8	0,7	0,4	-1,0
TSH	1,69	8,4 % <sup>2</sup>	0,14	-0,15	0,01	0,16	0,20	-0,03	0,01

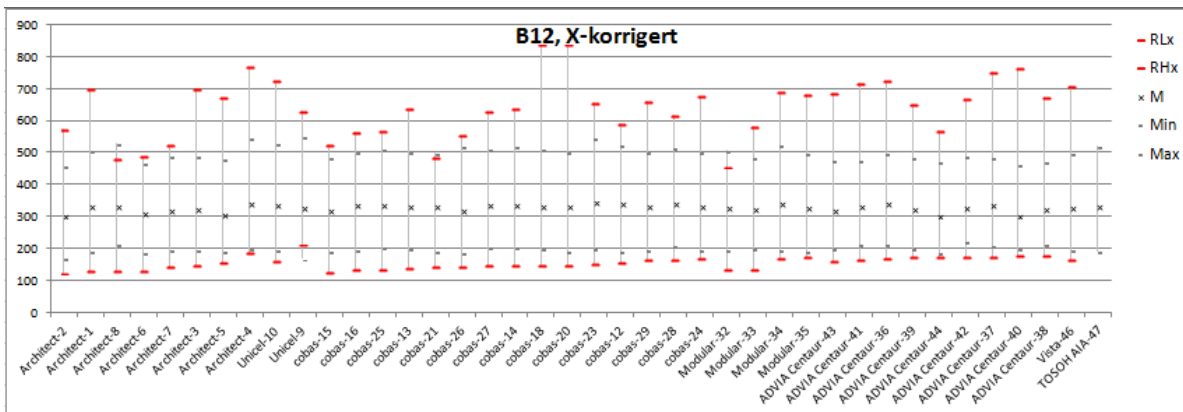
For B12 kan alle metodene, basert på avviket fra konsensus for X, kunne bruke et felles referanseintervall unntatt Beckman Unicell. For de øvrige komponenter er metodeforskjellene størst for ferritin og FT4 basert på vurdering mot kvalitetsmål.

Hvis alle laboratorienes verdier "kalibreres" mot X ved å multiplisere laboratoriets resultater med faktoren TV/laboratoriets X-resultat, vil plottene over referanseintervallene bli som vist i figur 3. A2 for B12 (og tilsvarende for de andre komponentene). Det er da naturlig at gjennomsnittsverdiene for de native seraene ligger på en tilnærmet horisontal linje. Man ser i disse plottene de reelle forskjellene mellom referanseintervallene mellom laboratoriene og metodene når metodene er "harmonisert", dvs. bias (ved konsentrasjon for X) er fjernet mellom metodene. Minste og største verdi for nedre og øvre referansegrense etter harmonisering er angitt for hvert X-korrigert plott.

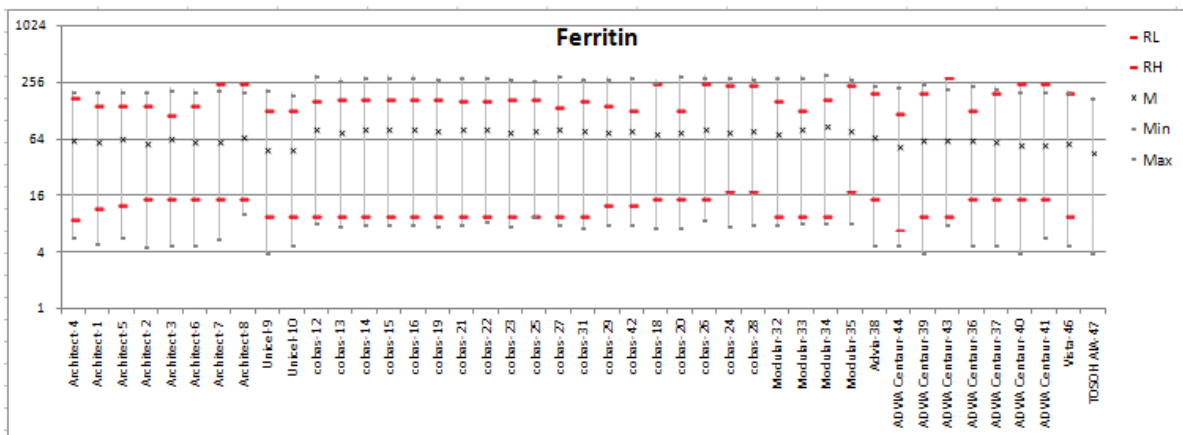
Plottene viser at etter harmonisering er det fremdeles stor forskjell på de referanseintervallene som blir brukt, og forskjellene er også store innen metodene. Det betyr at laboratoriene sannsynligvis har benyttet ulike kilder for å fastsette referanseintervallene. En harmonisering betinger at referanseintervallene bestemmes på samme måte (f.eks. ved bruk av NOBIDA-materialet, prøvene fra NORIP, for en eller flere metoder) og at felles grenser så overføres til andre metoder via serum X.



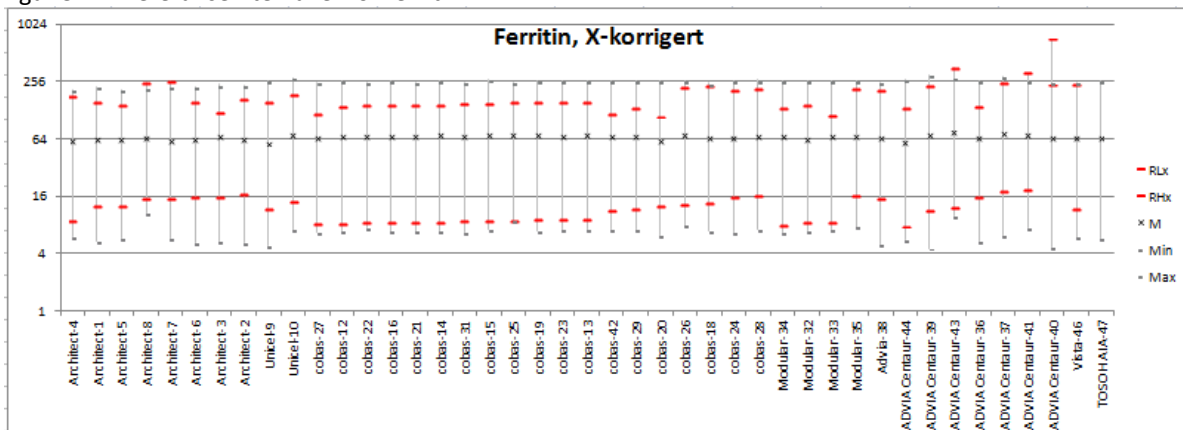
Figur 3.A1. Referanseintervaller for vitamin B12



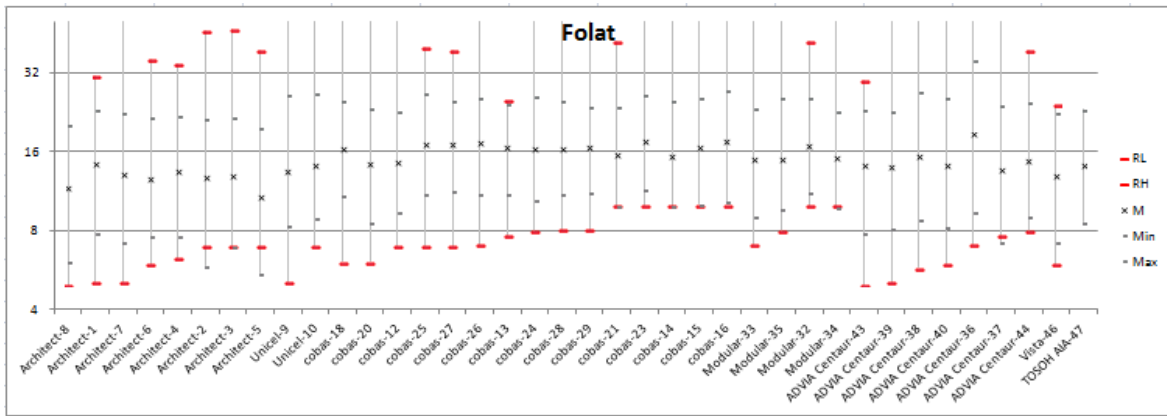
Figur 3.A2. Korrigerede referanseintervaller for vitamin B12 etter harmonisering av metodene mot serum X. Med konsensusverdi for X = 329 pmol/L, varierer nedre grense fra 121 til 209 og øvre grense fra 454 til 834 pmol/L.



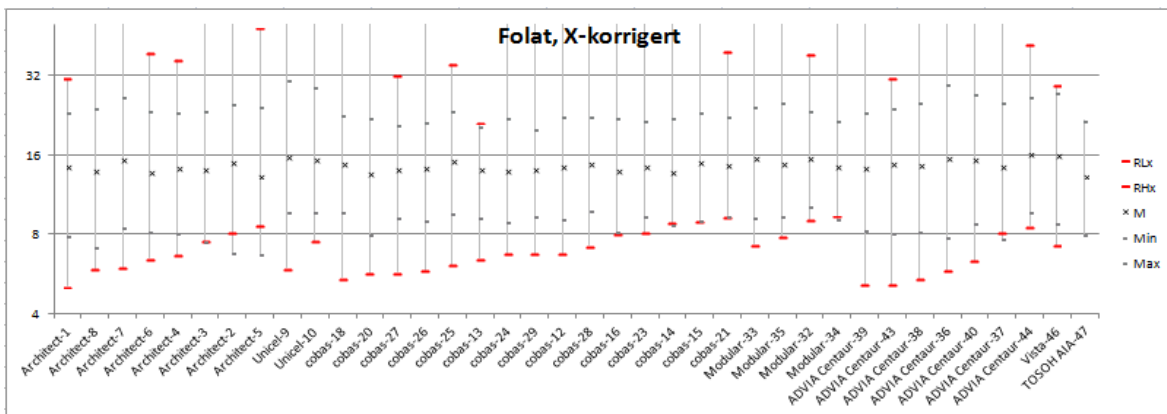
Figur 3.B1. Referanseintervaller for ferritin



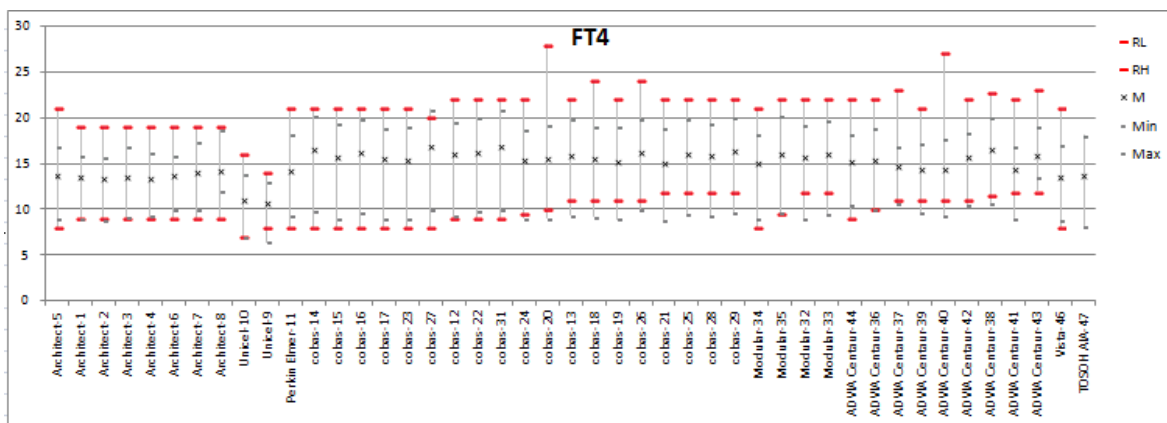
Figur 3.B2. Korrigerede referanseintervaller for ferritin etter harmonisering av metodene mot serum X. Med konsensusverdi for X = 62,4 µg/L, varierer nedre grense fra 7,7 til 18,7 og øvre grense fra 109 til 355 µg/L.



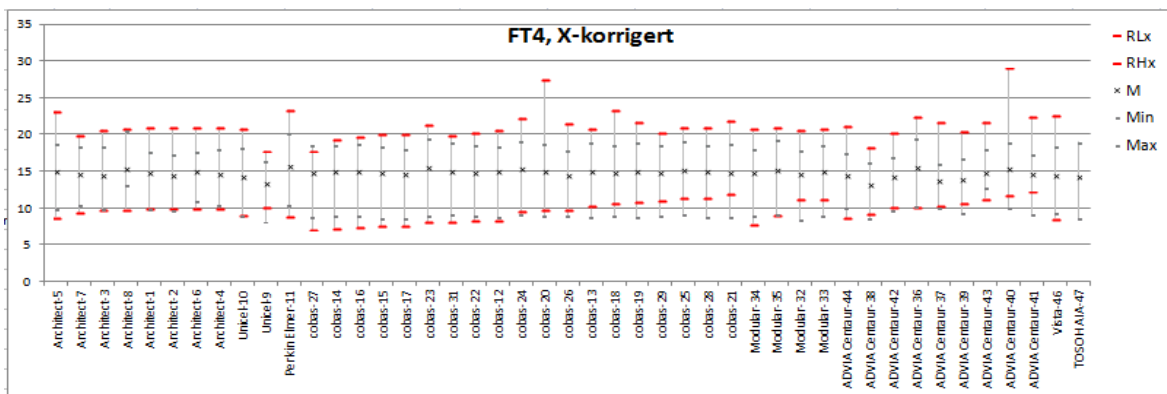
Figur 3.C1. Referanseintervaller for folat



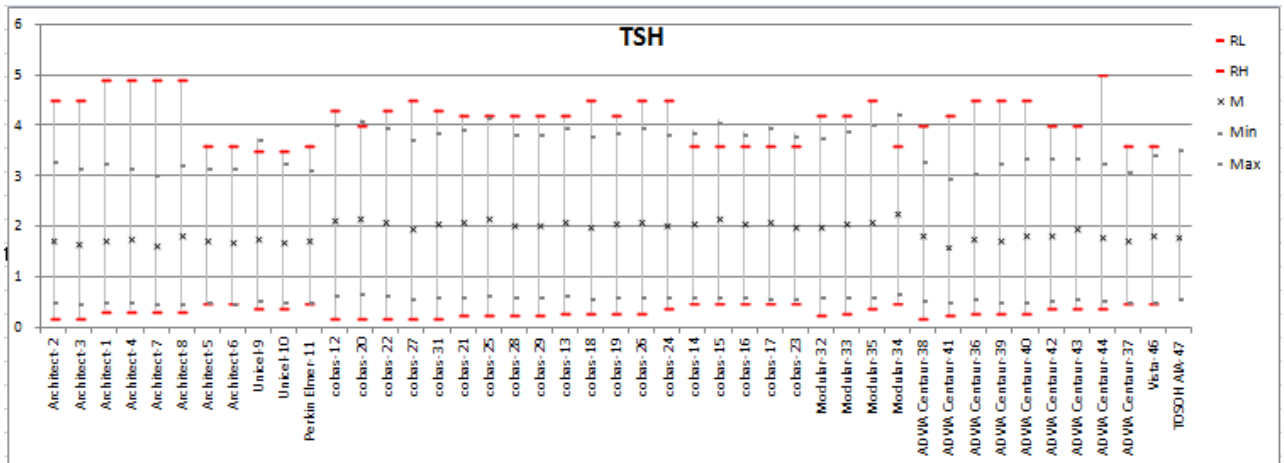
Figur 3.C2. Korrigerede referanseintervaller for folat etter harmonisering av metodene mot serum X. Med konsensusverdi for X = 14,0 nmol/L, varierer nedre grense fra 5,1 til 9,4 og øvre grense fra 21,0 nmol/L til ikke angitt.



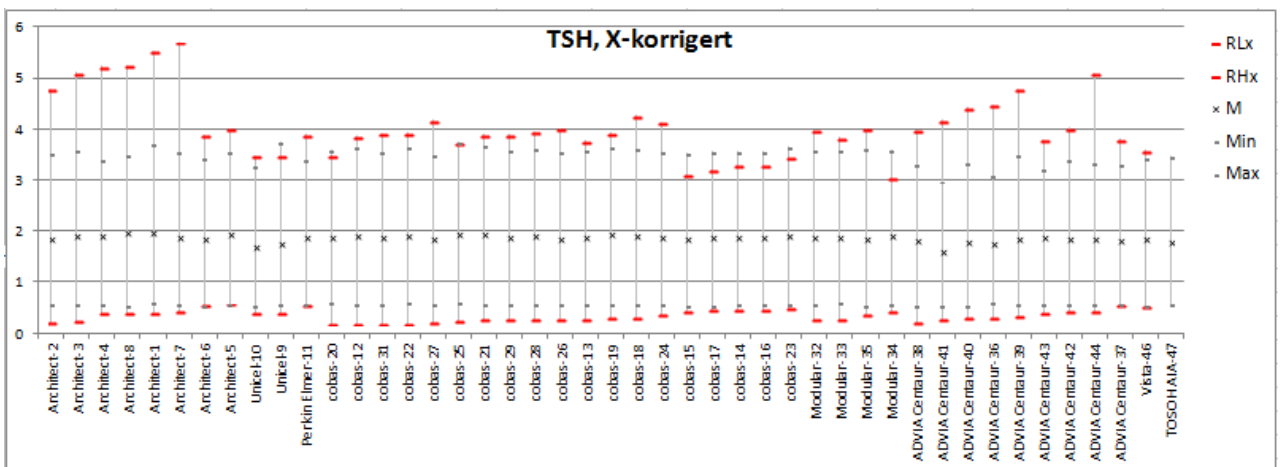
Figur 3.D1. Referanseintervaller for fritt T4



Figur 3.D2. Korrigerede referanseintervaller for folat etter harmonisering av metodene mot serum X. Med konsensusverdi for X = 14,28 pmol/L, varierer nedre grense fra 7,1 til 12,2 og øvre grense fra 17,7 til 29,0 pmol/L.



Figur 3.E1. Referanseintervaller for TSH



Figur 3.E2. Korrigerte referanseintervaller for TSH etter harmonisering av metodene mot serum X. Med TSH konsensusverdi for X = 1,69 mU/L, varierer nedre grense fra 0,17 til 0,56 og øvre grense fra 3,04 til 5,70 mU/L.

Referanser

1. <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr021.pdf>
2. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>