

Interpretatie van Labtesten

Peter Meeus
1 maart 2016
Eskulaap

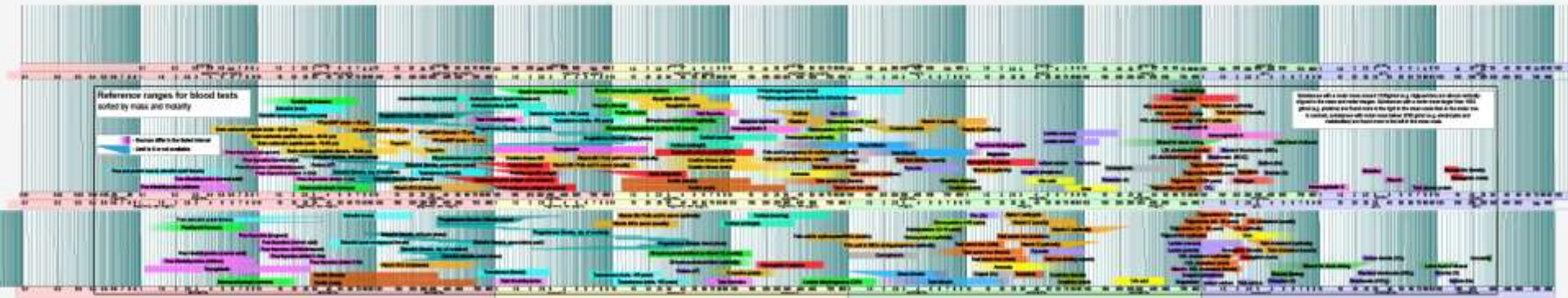


Laboratoriumwaarden

- Wat kunnen we meten ?
 - Fysiologische bestanddelen
 - Cellen
 - Proteïnes, enzymen
 - Suikers
 - Elektrolyten
 - ...
 - Bacteriën, virussen, ...
 - Geneesmiddelen

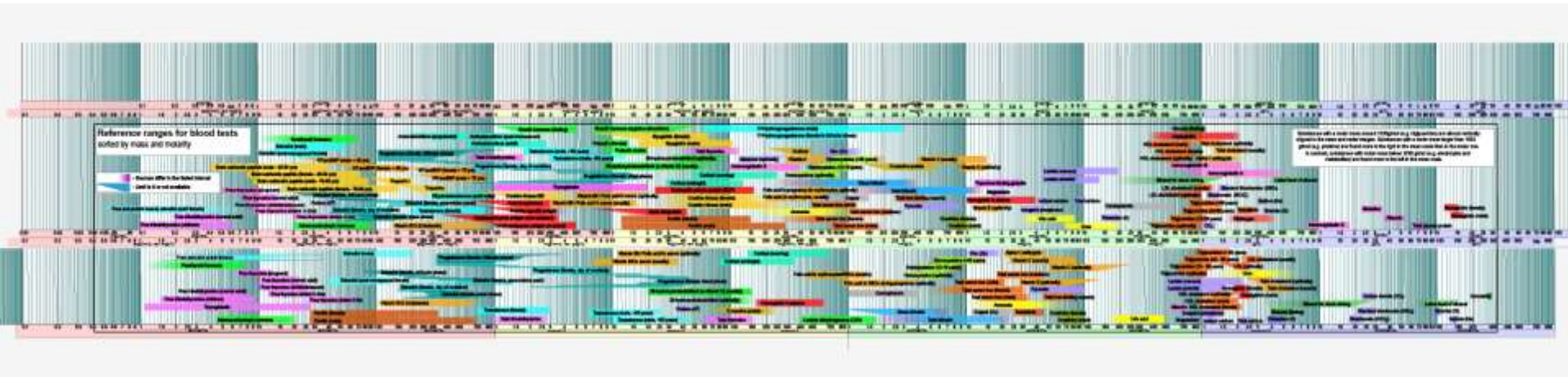
Laboratoriumwaarden

- Wat kunnen we meten ?



Laboratoriumwaarden

- Wat kunnen we meten ?



11 log: vrij T3 -> Hgb

Laboratoriumwaarden

- Waarom meten we
 - Referentiepoppulaties: “normaal”
 - gezondheid van ziekte onderscheiden
 - Diagnose van ziektes
 - Buiten referentiebereik \leftrightarrow ROC-curves
 - Infecties: antistoffen, antigenen, kweek
 - Tumormerkers
 - Gentranslocaties (brcabl, ...)

Laboratoriumwaarden

- Waarom meten we
 - Prognose
 - Risicoëvaluatie
 - cholesterol, glucose, hsCRP, ...
 - Screening (Down, kanker, ...)
 - Follow-up
 - effect van behandeling
 - geneesmiddellenniveaus
 - veiligheid / nevenwerkingen

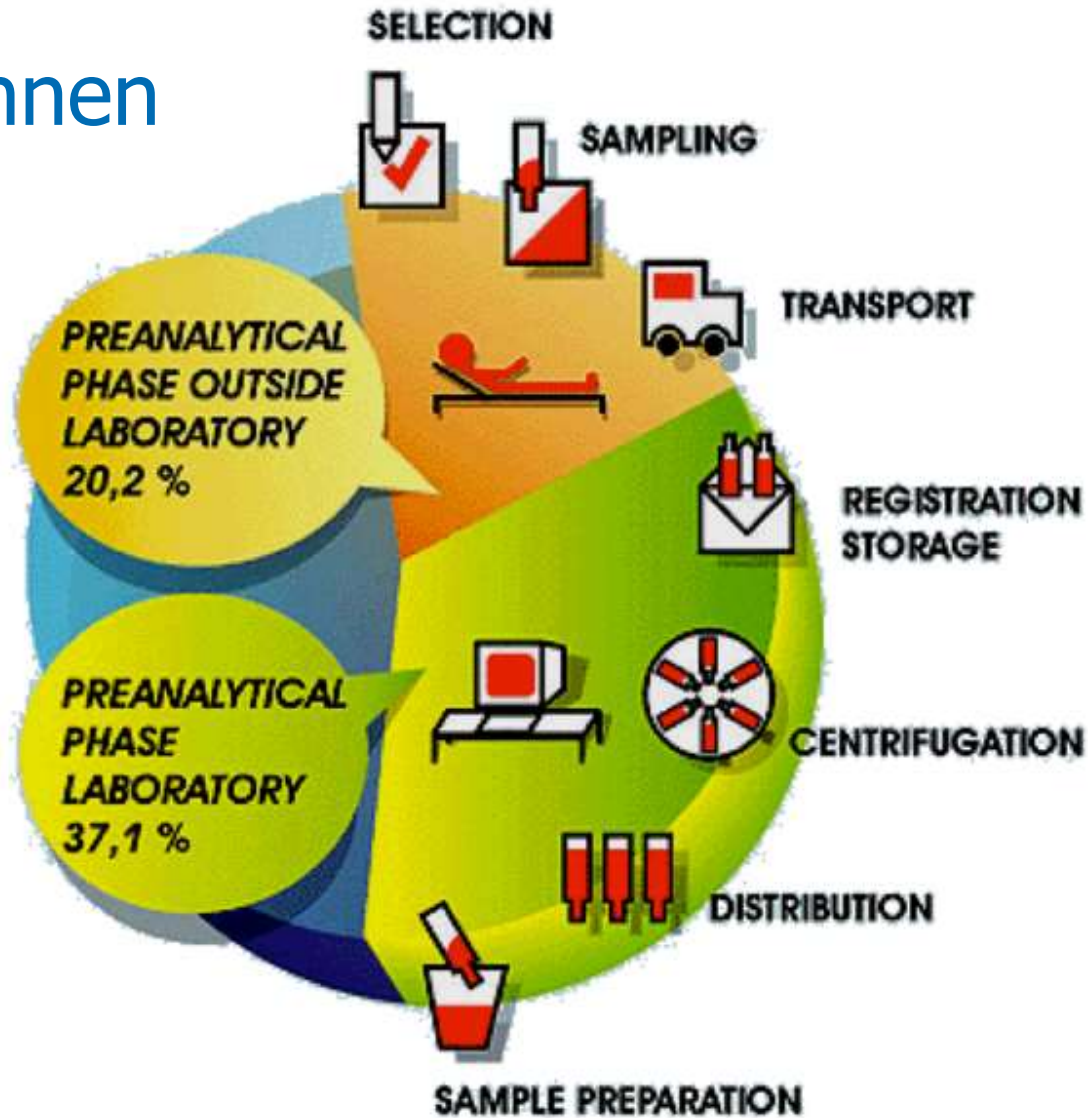
Observatie:

Reëel of technische fout?



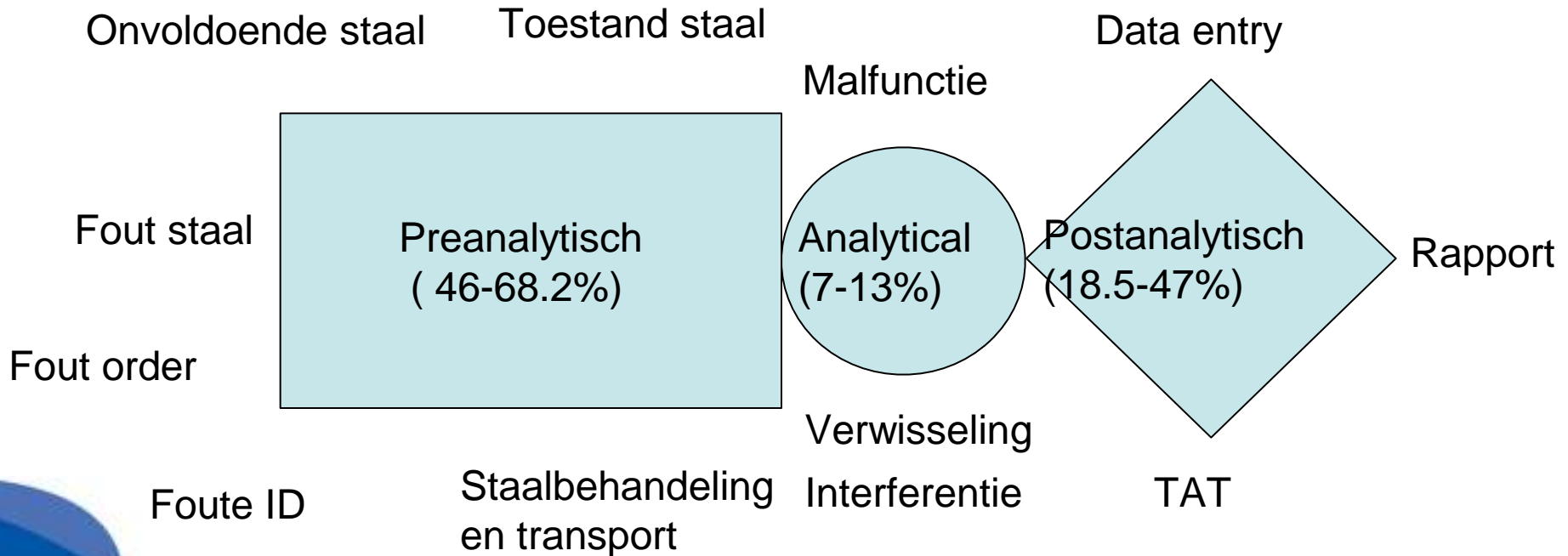
Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen



Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen



Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen

W. G. Guder, S. Narayanan,
H. Wisser, B. Zawta

WILEY-VCH

Samples: From the Patient to the Laboratory

The impact of preanalytical variables on the quality of
laboratory results

3rd revised Edition

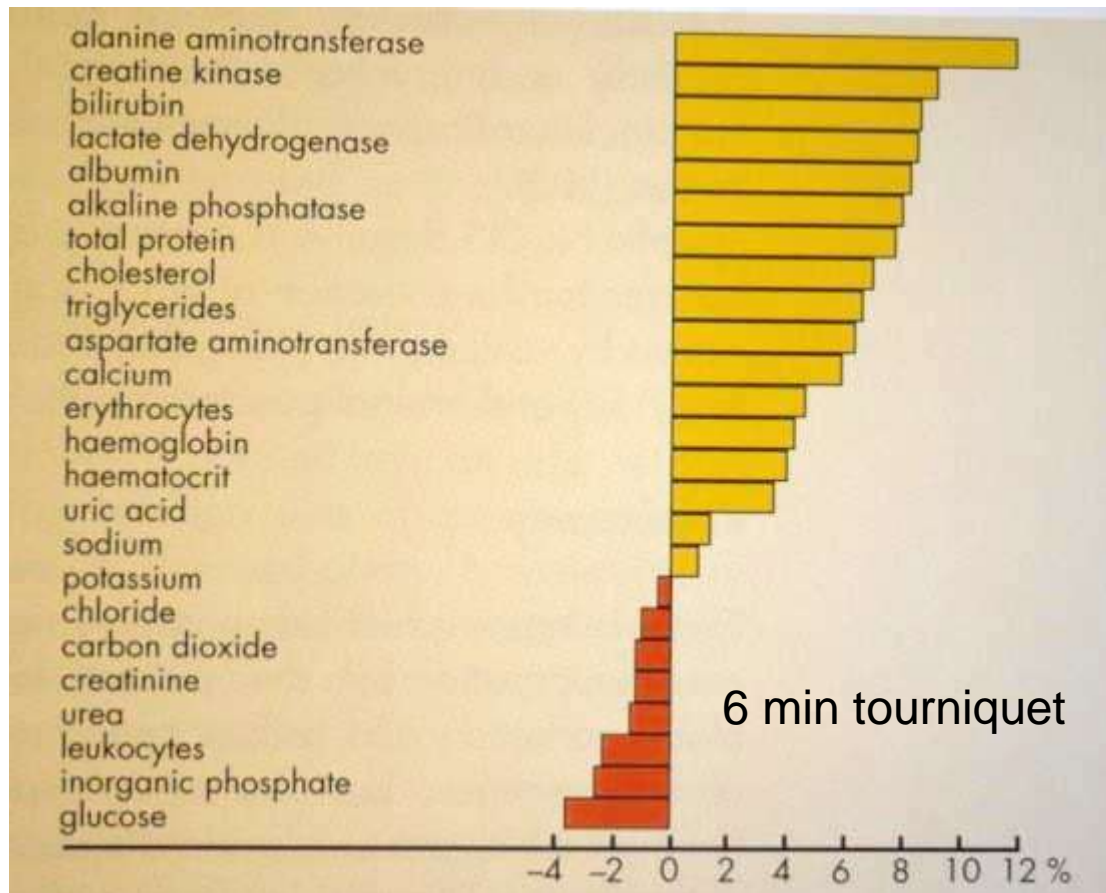


Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen
 - Aanvraag
 - Patiëntenidentificatie: één, actief, polsbandje
 - Staalidentificatie: barcode
 - “Pompen” voor staalname
 - » spieractiviteit
 - > 1 min. tourniquet

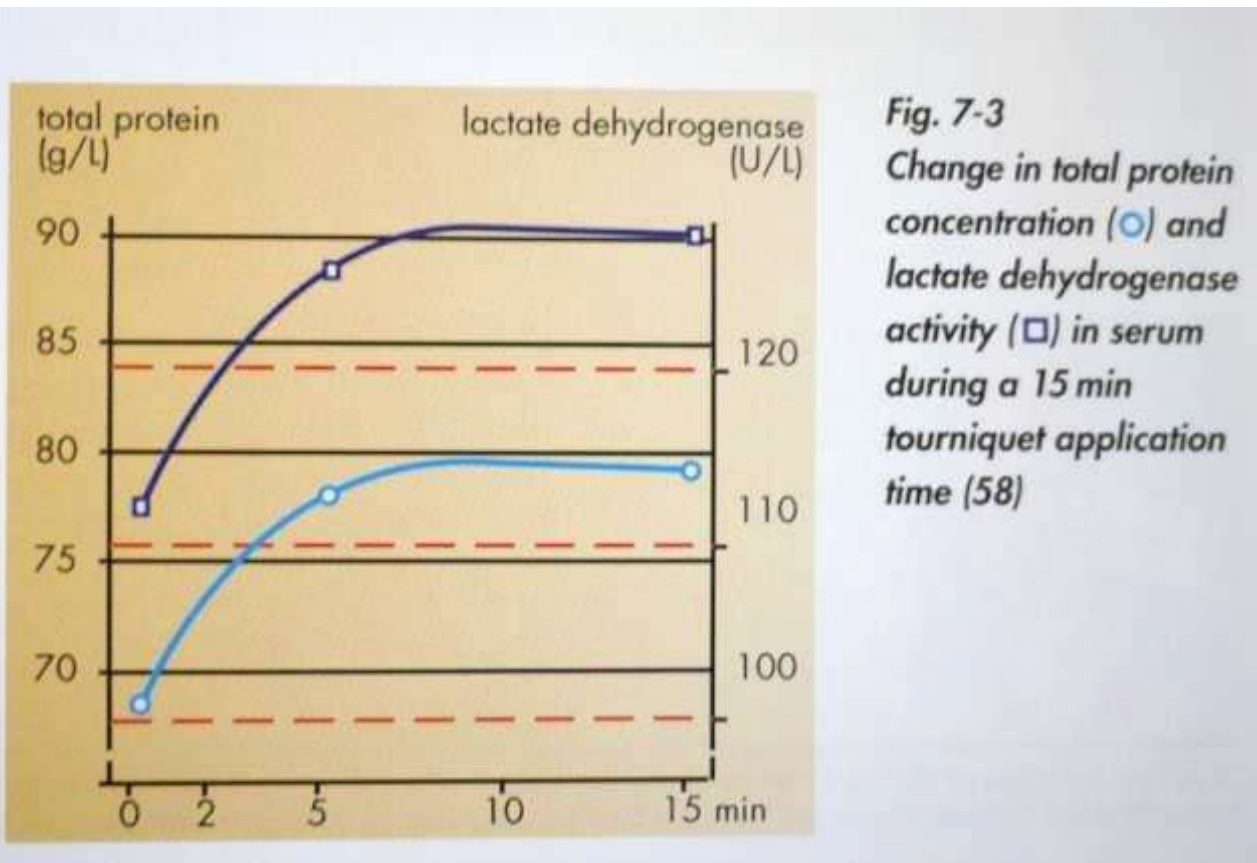
Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen



Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen



Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen

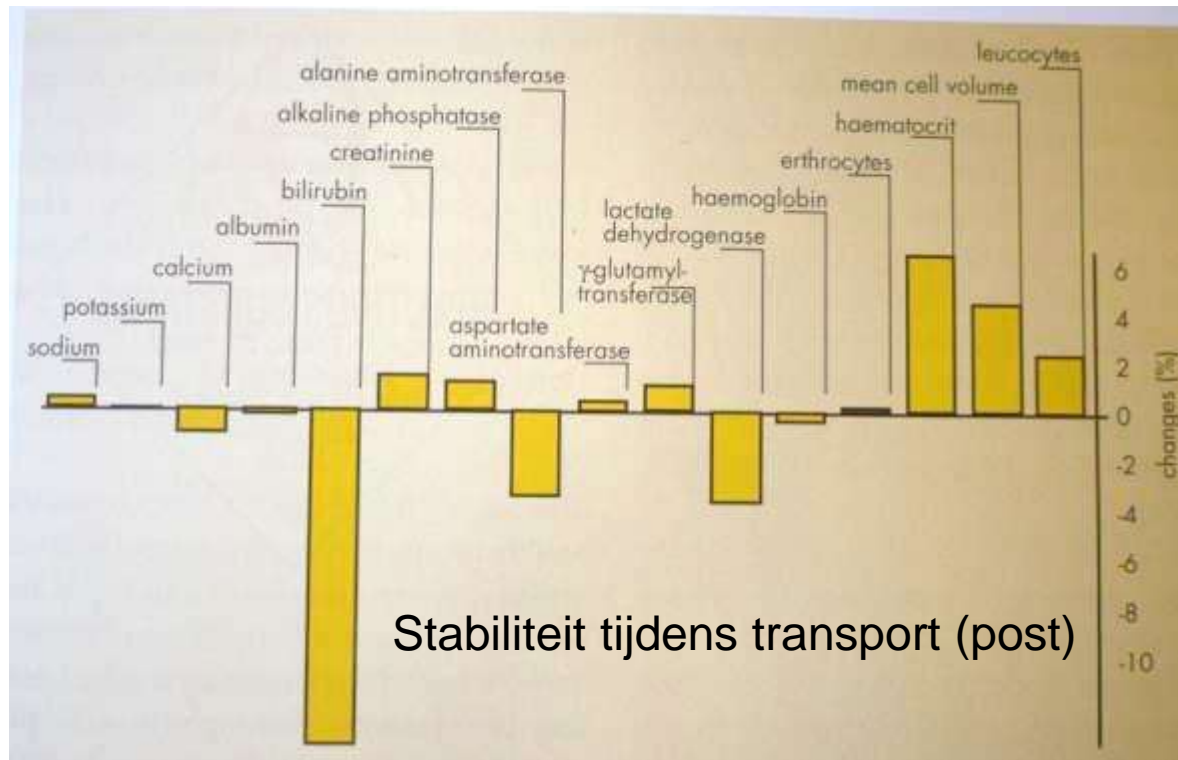
- Staalname proximaal van infuus
- Contaminatie (kiemen, anticoagulans,...)
 - Antibioticagebruik
- Onvoldoende gemengde anticoagulantia
- Serum <> plasma: eiwitelektroforese!
- Hemolyse
 - » alcohol niet opgedroogd
 - » te sterk schudden of onstabiel transport

Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen: transport
 - Temperatuur & duur
 - kamertemperatuur
 - ammonium, lactaat, renine, PTH: ijswater
 - cryoglobulines, koude agglutinines: 37°C
 - culturen!
 - Licht
 - porfyrines
 - (bilirubine)

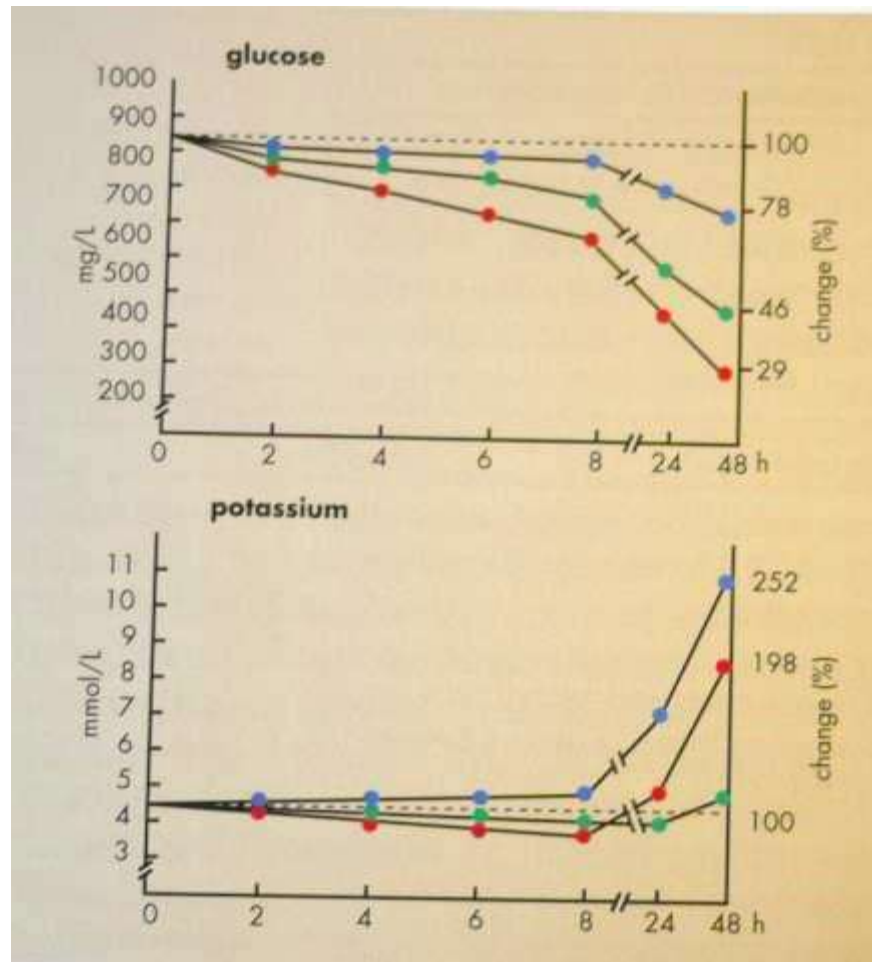
Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen: transport



Laboratoriumwaarden

- Foutbronnen: tijd & temperatuur



- 4°C
- 23°C
- 30°C

Laboratoriumwaarden

- Soorten fouten (n=189, 0.47% van 40213)
 - Preanalytisch: 129
 - Foute naam: 5
 - Foute dienst: 36
 - Analyses niet aangevraagd: 40
 - Foute buis: 5
 - Foute staalname: 4
 - Afname via infuus: 39

» M. Plebani and P. Carraro, Clin.Chem 43:8 p 1348-1351 (1997)

Laboratoriumwaarden

- Soorten fouten (n=189, 0.47%)
 - Analytisch: 25
 - Geïsoleerde malfunctie: 5
 - Onvoldoende specificiteit van de methode: 4
 - Onvoldoende performantie (QC): 16
 - » M. Plebani and P. Carraro, Clin.Chem 43:8 p 1348-1351 (1997)

Laboratoriumwaarden

- Soorten fouten (n=189, 0.47%)
 - Postanalytisch: 35
 - Correctie over het hoofd gezien: 9
 - Manuele invoerfout: 5
 - “Turnaround time” overschreden: 6
 - Arts niet verwittigd bij kritisch resultaat: 15
- » M. Plebani and P. Carraro, Clin.Chem 43:8 p 1348-1351 (1997)

Laboratoriumwaarden

- Gevolgen van fouten (n=189, 0.47%)
 - Geen effect: 140
 - Ongeschikte transfusie: 4
 - Foute aanpassing van heparine: 4
 - Foute aanpassing van digoxine: 2
 - Onaangepaste infusie van elektrolyt: 2
 - Onnodige onderzoeken: 37

» M. Plebani and P. Carraro, Clin.Chem 43:8 p 1348-1351 (1997)



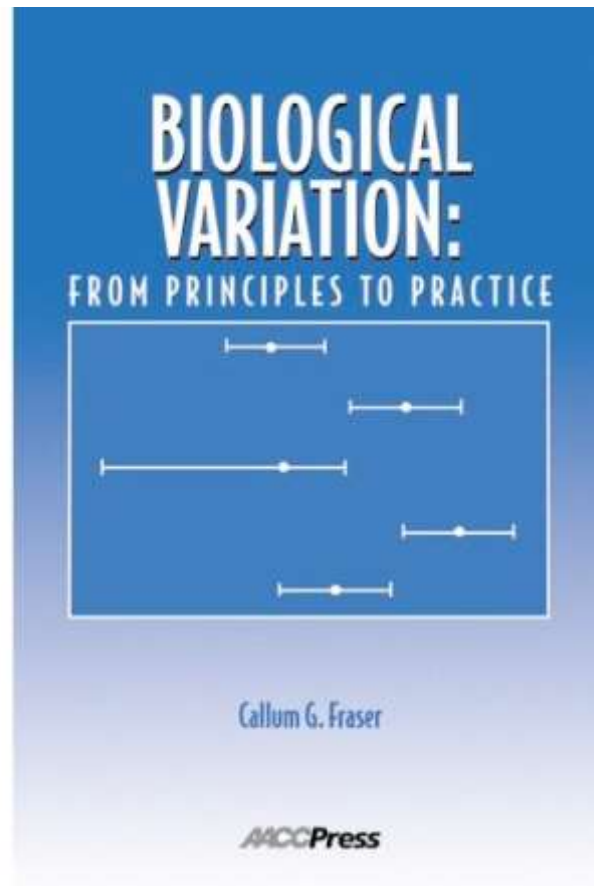
Observatie:

Normale variatie?



Laboratoriumwaarden

- Definitie van referentie-interval



Laboratoriumwaarden

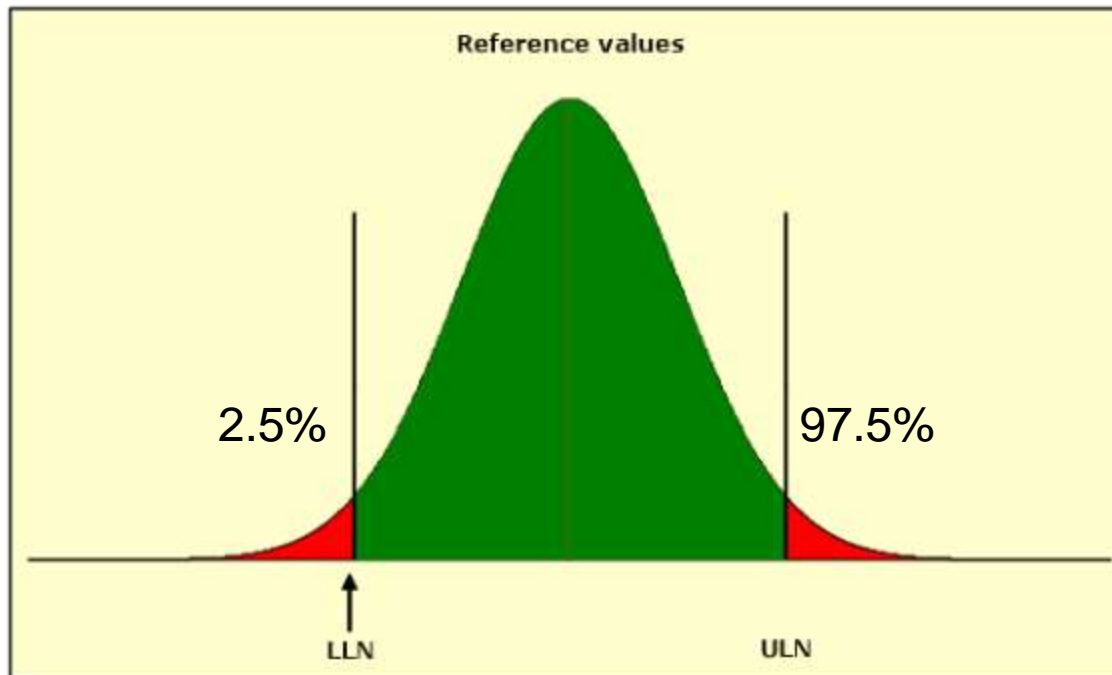
- Definitie van referentie-interval
 - Referentiepersonen zijn
 - ogenschijnlijk gezond
 - nemen geen enkele medicatie
 - gebruiken niet te veel alcohol
 - roken bij voorkeur niet
 - 120 personen per groep is optimaal

Laboratoriumwaarden

- Definitie van referentie-interval
 - Alternatieven voor gezonde referentiepersonen
 - Mathematische of grafische analyse van routine labresultaten om te beslissen welk deel van de resultatenset behoort tot de “normale” populatie
 - Stalen van huisartsen kunnen hier heel nuttig zijn

Laboratoriumwaarden

- Definitie van referentie-interval



Laboratoriumwaarden

- Stratificatie van referentie-intervallen
 - bv. Man/Vrouw, Leeftijd, Populatie ...
 - Nodig wanneer het verschil tussen de gemiddelden van the potentiële groepen groter is dan 25% van het 95% ref.interval van de volledige groep

Laboratoriumwaarden

- Referentie-intervallen <> Streefwaarde
(risico-analyse)
 - Cholesterol
 - Glucose
 - Vit. D
 - hs-CRP

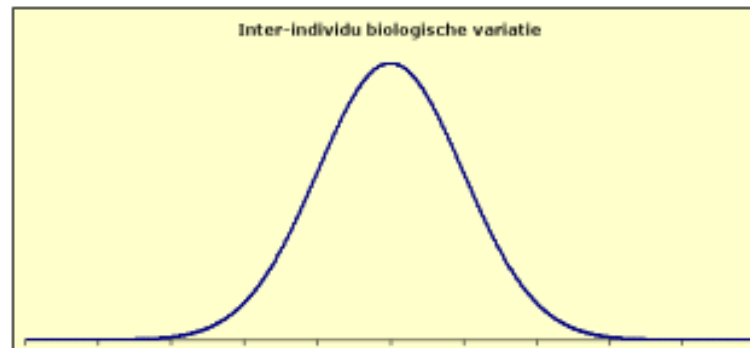
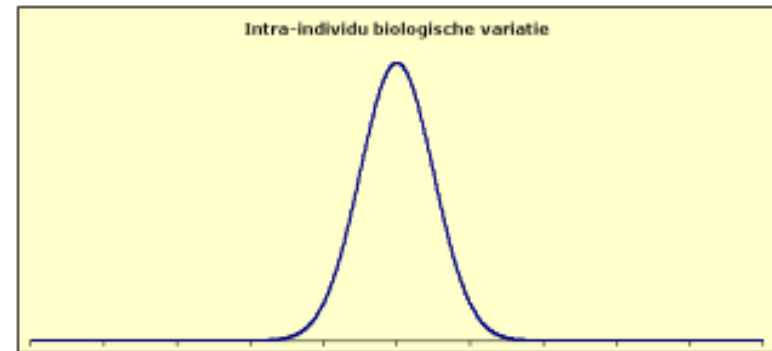
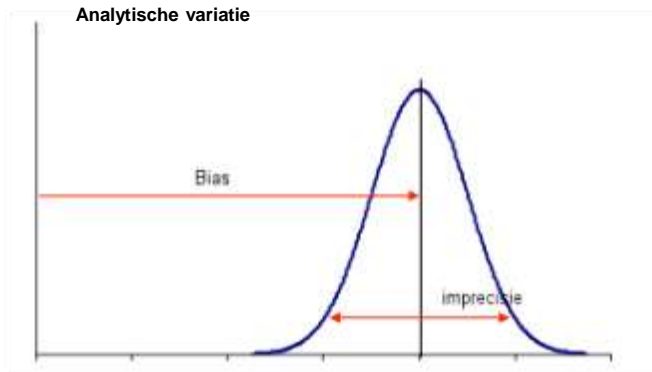
Observatie:

Klinisch relevant?



Laboratoriumwaarden

- Variatie



Ricos database: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Laboratoriumwaarden

- Variatie

- Analytische variatie is gesuperponeerd op de biologische en moet beperkt gehouden worden
- $TE_a = \text{bias} + 1.65 * CV$
- Gewenste performantie: $CV_a < 0.5 CV_i$
- Gewenste $TE_a < 1.65(0.25 CV_i) + (0.25 CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Laboratoriumwaarden

– Pre-analytische invloeden

- Vasten / Uithongering: GLU, AST, ALT, TRIG, ...
- Inspanning: CK, LDH, ...
- Hoogte: HGB, CRP, Ureum
- Stimulantia
- Houding: grote molecules, cellen
 - rechtop 10% hoger dan liggend

Laboratoriumwaarden

– Pre-analytische invloeden

- Soort staal: capillair, veneus, arterieel
- Anticoagulans: serum \neq plasma
- Tourniquet
- Transporttijd
- Centrifugatie
- Bewaring

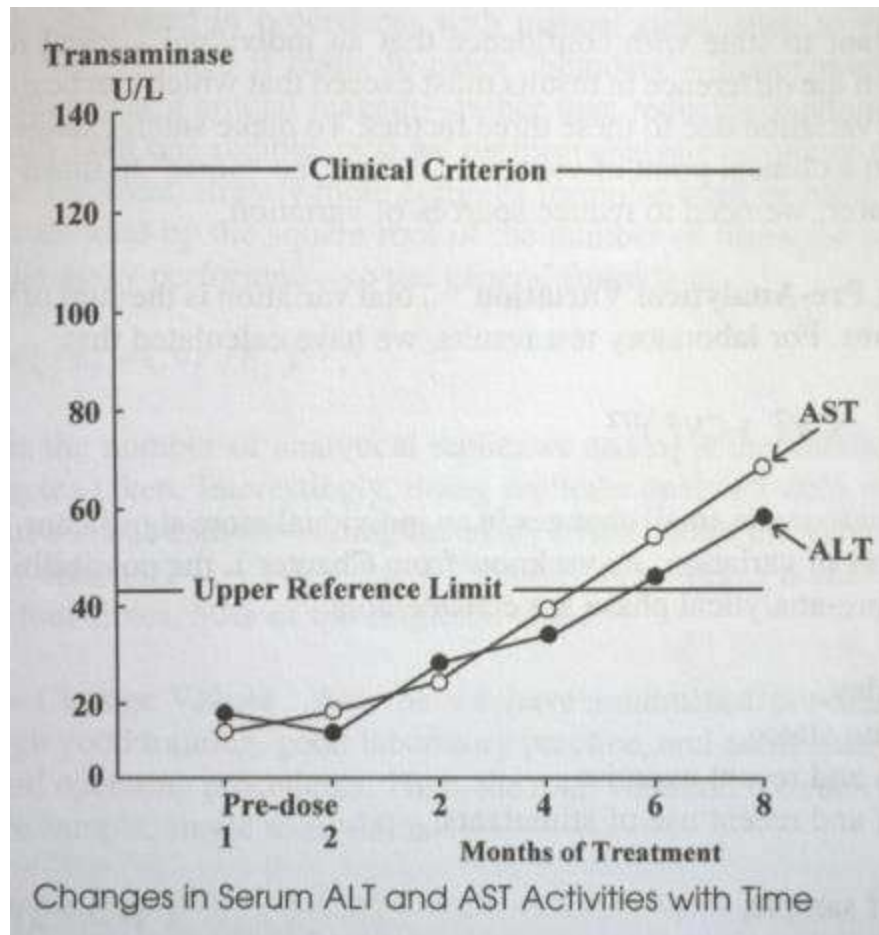
Laboratoriumwaarden

– Inherente biologische variatie

- Pulsatieve secretie (HGH)
- Dag/nachtritme (cortisol)
- Maandelijkse cyclus (LH, FSH, ...)
- Seizoensvariatie
- Leeftijdsgebonden

Laboratoriumwaarden

- Verandering in opeenvolgende resultaten



Laboratoriumwaarden

- Relative change value

- $RCV = 2^{1/2} * Z * (CV_a^2 + CV_i^2)^{1/2}$

- » Zeer significant, 99%, $Z = 2.58$

- » Significant, 95%, $Z = 1.96$

Laboratoriumwaarden

- RCV lever

Analyte	CVa (internal QC)	CVi (Ricos database)	RCV 95%	RCV 99%
Albumine	0.8	3.1	8.6	11.7
Alk.phosp.	1.4	6.4	18.1	23.9
Bilirubine	1	25.6	70.9	93.4
AST	1.1	11.9	33.2	43.8
ALT	0.9	24.3	67.3	88.7

C.G.Fraser



Laboratoriumwaarden

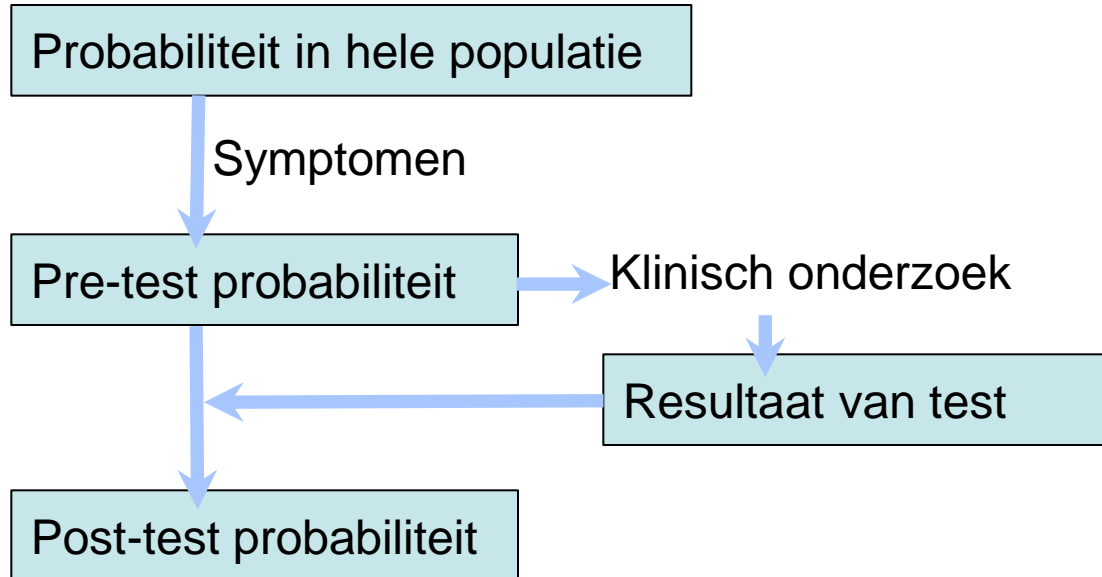
"When you hear hoofbeats behind you, don't expect to see a zebra"

Dr. Theodore Woodward



Laboratoriumwaarden

- Diagnostische waarde van een test



Laboratoriumwaarden

		<i>Truth</i>		
		<i>Disease (number)</i>	<i>Non Disease (number)</i>	<i>Total (number)</i>
<i>Test Result</i>	<i>Positive (number)</i>	A <i>(True Positive)</i>	B <i>(False Positive)</i>	$T_{\text{Test Positive}}$
	<i>Negative (number)</i>	C <i>(False Negative)</i>	D <i>(True Negative)</i>	$T_{\text{Test Negative}}$
		T_{Disease}	$T_{\text{Non Disease}}$	Total

Laboratoriumwaarden

Prevalentie = $A+C/\text{Totaal}$ (Echt pos. + vals neg.)

Sensitiviteit = $A/A+C$ (Echt pos./ Tot. ziek)

Specificiteit = $D/D+B$ (Echt neg./ Tot. gezond)

Pos. Predictieve waarde = $A/A+B$ (Echt pos./ Tot. Pos.)

Neg. Predictieve waarde = $D/D+C$ (Echt neg./ Tot. Neg.)

Laboratoriumwaarden

		Patients with bowel cancer (as confirmed on endoscopy)		
		Condition positive	Condition negative	
Fecal occult blood screen test outcome	Test outcome positive	True positive (TP) = 20	False positive (FP) = 180	Positive predictive value = $TP / (TP + FP)$ = $20 / (20 + 180)$ = 10%
	Test outcome negative	False negative (FN) = 10	True negative (TN) = 1820	Negative predictive value = $TN / (FN + TN)$ = $1820 / (10 + 1820)$ ≈ 99.5%
		Sensitivity = $TP / (TP + FN)$ = $20 / (20 + 10)$ ≈ 67%	Specificity = $TN / (FP + TN)$ = $1820 / (180 + 1820)$ = 91%	

Laboratoriumwaarden

Pre test probability = 1,48%

Sensitivity = 67%, Specificity = 91%

Likelihood ratio positive = sensitivity / (1 – specificity) = 0.67 / (1 – 0.91) = 7.4

Post test probability = 10% = PPV

Likelihood ratio negative = (1 – sensitivity) / specificity = (1 – 0.67) / 0.91 = 0.37

Post test probability = 0,5% = 1-NPV

Laboratoriumwaarden

Pre test probability = 1,48%

Sensitivity = 67%, Specificity = 91%

Likelihood ratio positive = sensitivity / (1 – specificity) = 0.67 / (1 – 0.91) = 7.4

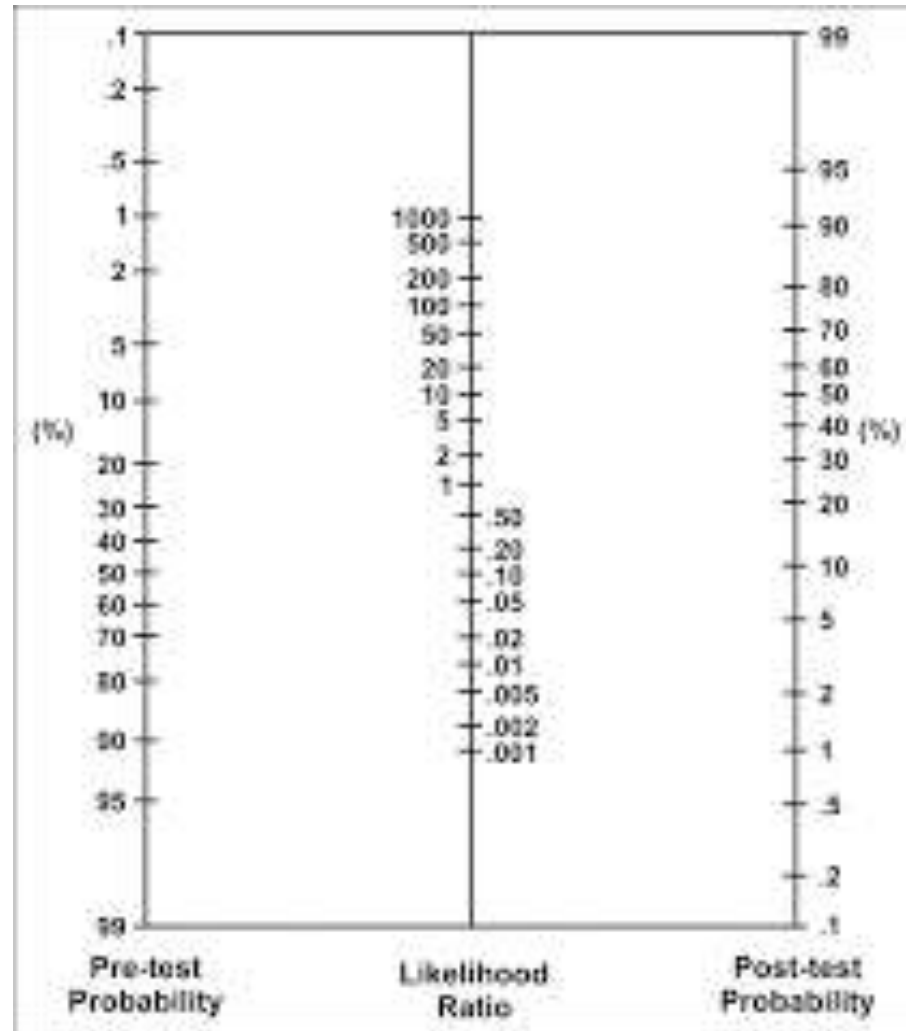
Post test probability = 10% = PPV

Likelihood ratio negative = (1 – sensitivity) / specificity = (1 – 0.67) / 0.91 = 0.37

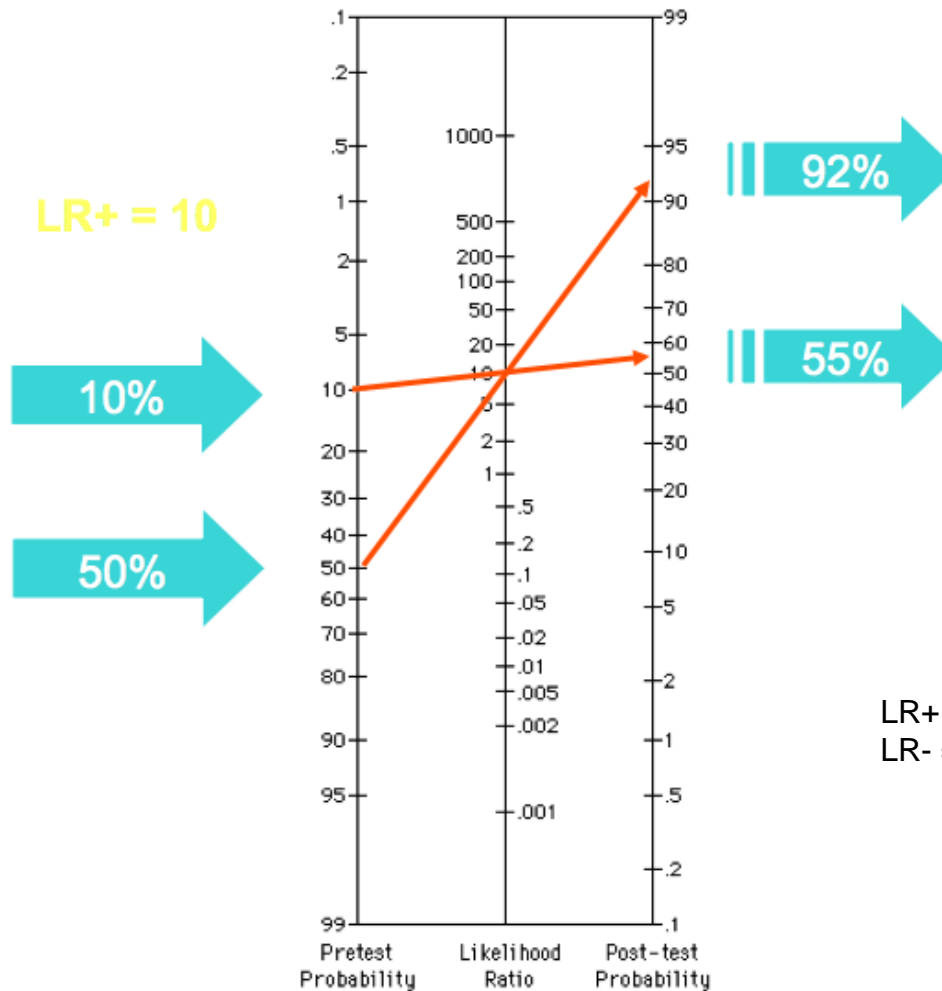
Post test probability = 0,5% = 1-NPV

- > Test is niet heel goed om kanker op te sporen maar wel om uit te sluiten
- > Positieve test moet opgevolgd worden met coloscopie

Laboratoriumwaarden



Laboratoriumwaarden



LR+ = sensitivity / 1- specificity
 LR- = 1- sensitivity / specificity

Dynamic risk calculator: <http://www.thennt.com/home-lr/>



Laboratoriumwaarden

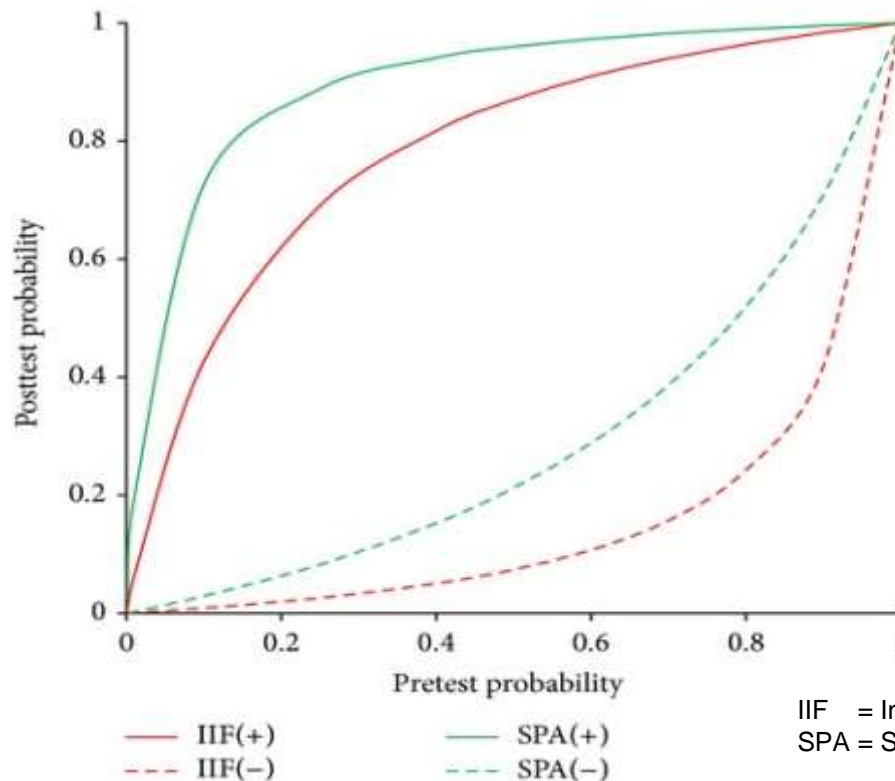
Use this table to estimate how the likelihood ratio changes the probability without needing a calculator.

Likelihood Ratio	Approximate* Change in Probability ^[11]	Effect on Posttest Probability of disease ^[12]
<i>Values between 0 and 1 decrease the probability of disease</i>		
0.1	- 45%	Large decrease
0.2	- 30%	Moderate decrease
0.5	- 15%	Slight decrease
1	- 0%	None
<i>Values greater than 1 increase the probability of disease</i>		
1	+ 0%	None
2	+ 15%	Slight increase
5	+ 30%	Moderate increase
10	+ 45%	Large increase

McGee, Simplifying Likelihood Ratios
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-1497.2002.10750.x/pdf>



Laboratoriumwaarden



Predictive value for SLE	Posttest probability			
	IIF(+)	IIF(-)	SPA(+)	SPA(-)
1%: a young woman with hair loss and polyarthralgias	6%	0.08%	19%	0.20%
10%: a young woman with photosensitivity and mild leucopenia (3000–3500 WBC/mm ³)	42%	0.80%	72%	3%
50%: a young woman with photosensitivity, malar rash and symmetrical polyarthritis	87%	7%	96%	21%



Laboratoriumwaarden

Waarde van een test is afhankelijk van de prevalentie van de ziekte

Laboratoriumwaarden

Waarde van een test is afhankelijk van de prevalentie van de ziekte

Hou ook rekening met de ernst van de gevolgen van een vals positieve of vals negatieve test

Laboratoriumwaarden

Detectielimiet - Kwantificatielimiet

- 0 bestaat niet
- Detectie: microbiologie, oncologie

Laboratoriumwaarden

Detectielimiet - Kwantificatielimiet

- 0 bestaat niet
- < detectielimiet of kwantificatielimiet

Laboratoriumwaarden

Detectielimiet - Kwantificatielimiet

- 0 bestaat niet
- < detectielimiet of kwantificatielimiet
- Chronische myeloïede leukemie (CML)
- Follow-up door kwantificatie *bcr-abl1* (PCR)

Laboratoriumwaarden

Detectielimiet - Kwantificatielimiet

- LOD = 5 kopies per reactiecupje (= 5 μ L bloed)
- *bcr-abl1/abl* ratio opvolgen
- LOQ = 5/*abl1*
- Majeure respons = 3 log reductie = 5/5000
- MMR4 = 4 log reductie = 5/50000
- MMR4.5 = 5/158114

Laboratoriumwaarden

- Correcte patiënt
- Gepaste analyses
- Correct lichaamsmateriaal
- Correcte afname
- Correct anticoagulans
- Correcte staalbehandeling

Laboratoriumwaarden

- Correcte patiënt
- Gepaste analyses
- Correct lichaamsmateriaal
- Correcte afname
- Correct anticoagulans
- Correcte staalbewaring/-behandeling
- Past resultaat bij de kliniek?