

# Monitoring the patient response as an alternative to commercial negative quality control in infectious serology.

Jense Wils  
ASO Klinische Biologie  
27 maart 2014

Supervisie:  
N. Callewaert  
J. Colaert

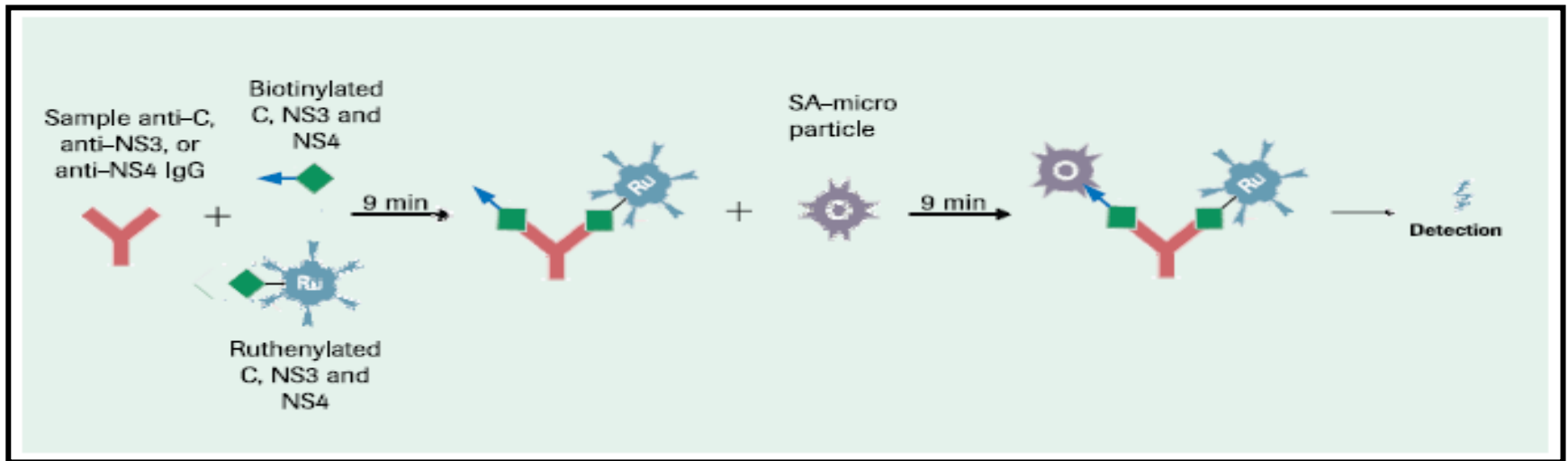
# Indeling



- Inleiding
- Vraagstelling
- Appraisal
- Besluit
- To Do

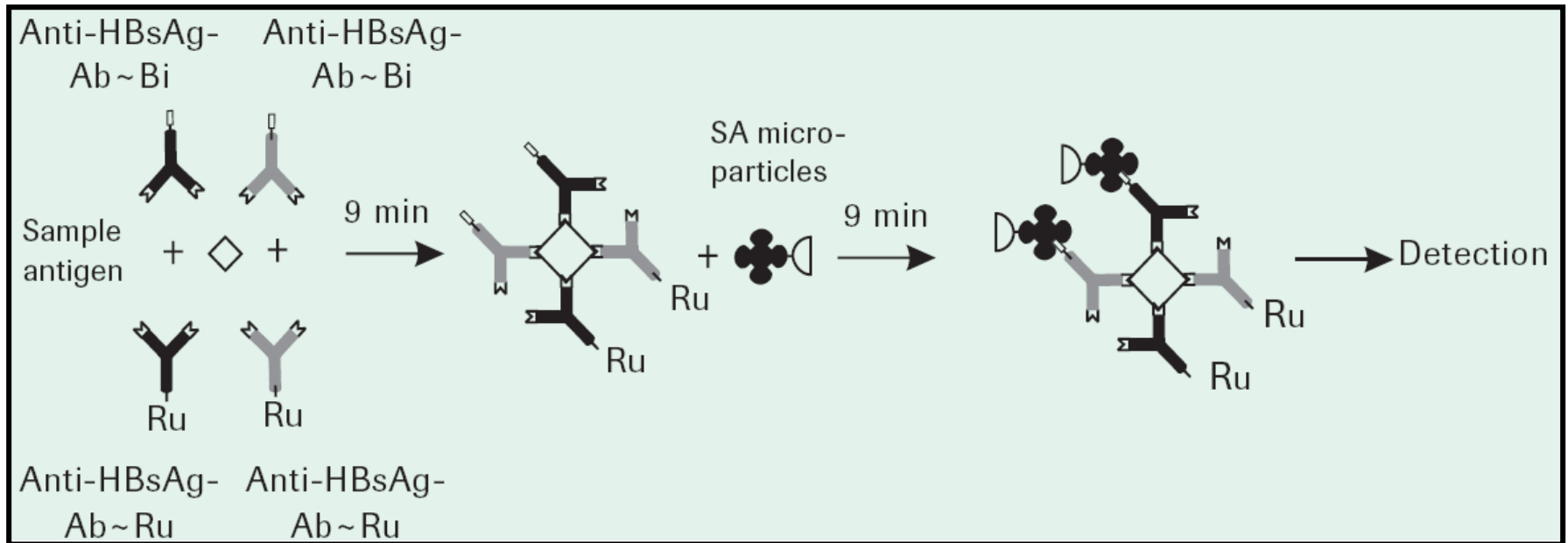
# Hepatitis C Virus antilichamen

## Analytisch principe: ECLIA



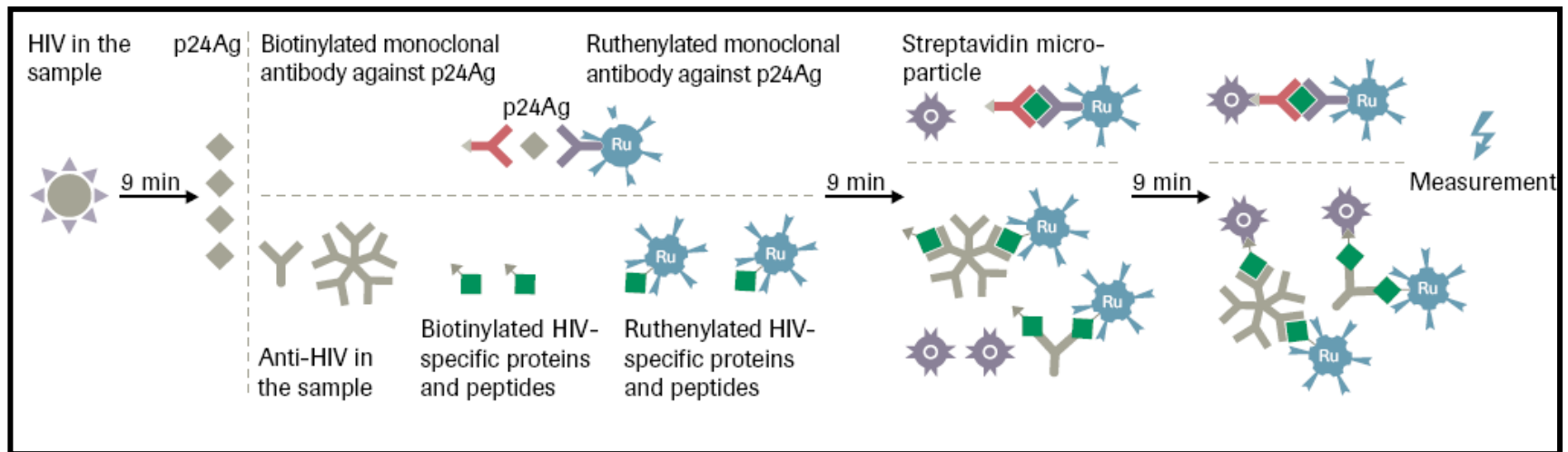
# Hepatitis B surface antigen

## Analytisch principe: ECLIA

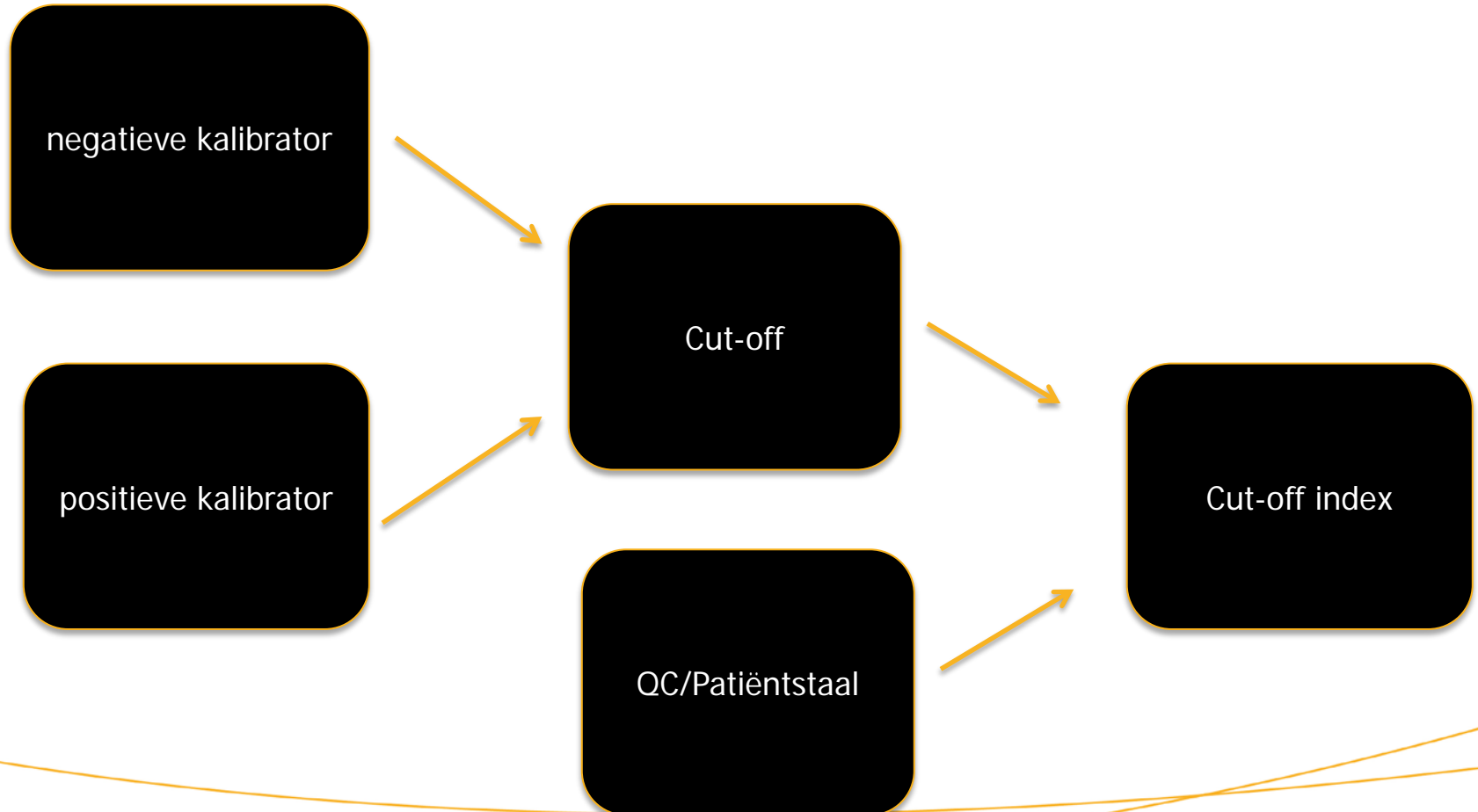


# HIV antigen/antilichamen

Analytisch principe: combinatie one-step assay en DAGS



# Kalibratie



# Kalibratie

	Cut-off	COI
<b>HCVAl</b>	$0.145 * Cal2 + 0.001 * Cal1$	$counts(staal) / counts(cut-off)$
<b>HBsAg</b>	$1.012 * (Cal1 - (0.796 * Cal1)) + 0.0396 * (Cal2 - (0.796 * Cal1))$	$[counts(staal) - (0.796 * Cal1)] / counts(cut-off)$
<b>HIV</b>	$0.2755 * Cal1 + 0.035 * Cal2$	$[counts(staal) - (0.7 * Cal2)] / counts(cut-off)$

## Interpretatie COI:

- <0,9: negatief
- 0,9-1,0: grijze zone
- >1,0: positief

# Huidige praktijk



Weinig gegevens beschikbaar over hoe de interne kwaliteitscontrole van infectieuze serologie best wordt uitgevoerd.

→ Kwantitatieve opvolging van commerciële positieve en negatieve controles in de meeste laboratoria.



# Bedenkingen bij de huidige praktijk



- 2 belangrijke beperkingen van commerciële negatieve iQC:
  - Matrix-incompatiebel: de commerciële negatieve controle is opgebouwd uit een surrogaat-matrix, waarvan er geen garantie is dat deze representatief is voor de matrix van patiëntenstalen
  - Acceptatiecriteria: omdat de verhouding van het signaal van de commerciële negatieve controle t.o.v. de patiëntenstalen niet gekend is, is ook niet gekend in welke mate de controlewaarden mogen fluctueren

# Vraagstelling



- Kan de opvolging van de dagmediaan van patiëntenstalen een waardevol alternatief bieden voor de commerciële negatieve kwaliteitscontrole binnen het gebied van de infectieuze serologie?

# Appraisal: theoretisch concept



Stel  $x_{p,i}$  = éénmalig gemeten COI voor de seronegatieve patiënt p

$x_p$  = gemiddelde COI voor de seronegatieve patiënt p

$x$  = gemiddelde COI van alle seronegatieve patiënten

en  $\sigma_a$  = analytische variatie

$\sigma_p$  = variatie tussen de seronegatieve patiënten

dan geldt dat  $x_{p,i} = x_p + \sigma_a = x + \sigma_p + \sigma_a$

Om vals positieve resultaten te vermijden moeten de individuele seronegatieve responsen onder de ondergrens van de grijze zone (OGZ) blijven:

$$x_{p,i} < \text{OGZ}$$

$$\Rightarrow x < \text{OGZ} - \sigma_p - \sigma_a$$

# Appraisal: theoretische concept



- Rekening houdend met de variatie op de mediaan, kan de bovenlimiet van de mediaan berekend worden met volgende formule:

$$x < OGZ - (p95 - p50)X_{p,i} - (p97,5 - p50)m$$

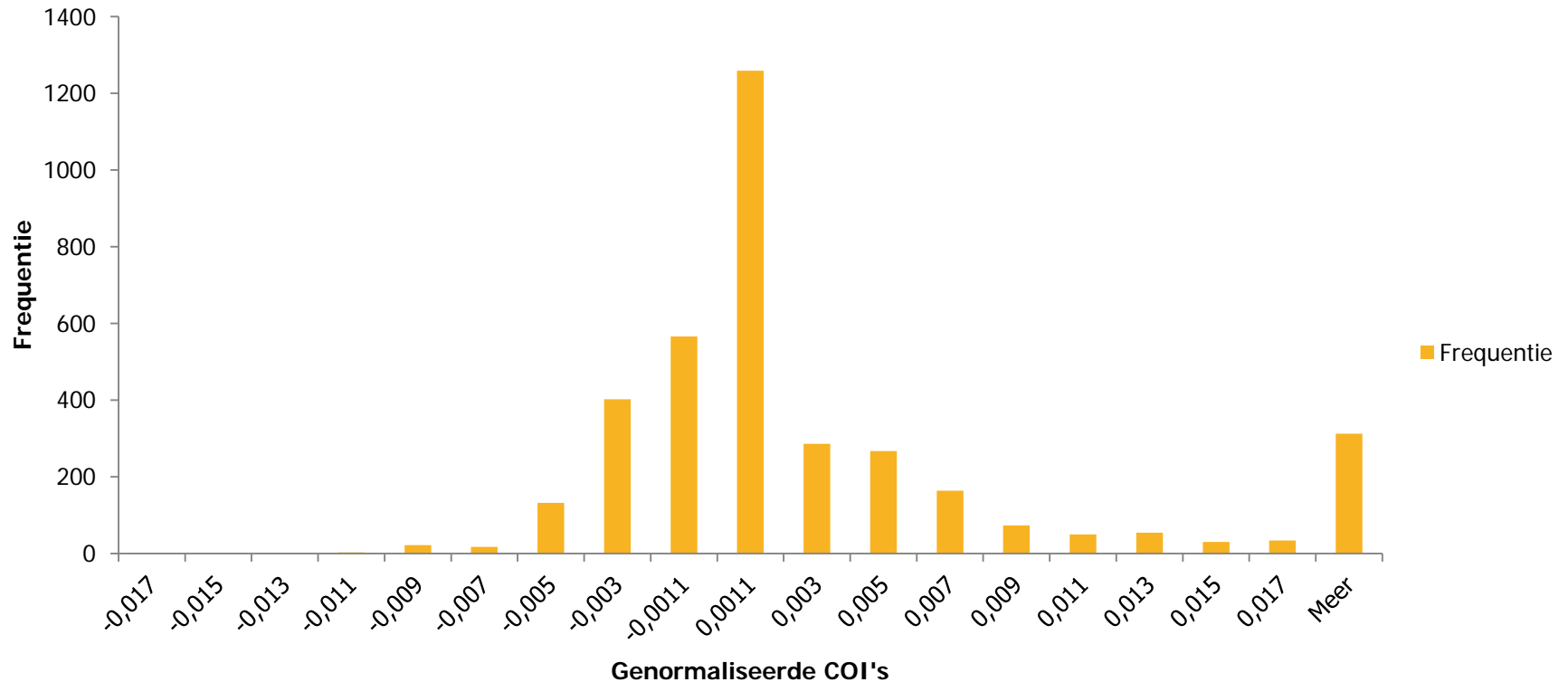
# Appraisal: praktijk



- Retrospectieve verzameling van COI's van patiëntstalen en negatieve iQC's, met berekening van respectievelijke dagmedianen.
- Eliminatie van data waarbij minder dan 5 patiëntstalen per dag werden bepaald.
- Berekening van genormaliseerde COI's van patiëntstalen aan de hand van volgende formule:  
**genormaliseerde waarde = COI patiëntstaal – COI dagmediaan**
- Berekening van de bovengrens van de dagmediaan van patiëntstalen per geëvalueerde test.

# Appraisal: praktijk:HCVAL

## Histogram



# Appraisal: praktijk: HCVAL



Sample size	3672
Lowest value	-0,01600
Highest value	236,4550
Arithmetic mean	0,9381
95% CI for the mean	0,6056 to 1,2706
Median	0,0000
95% CI for the median	0,0000 to 0,0000
Variance	105,6208
Standard deviation	10,2772
Relative standard deviation	10,9551 (1095,51%)
Standard error of the mean	0,1696
Coefficient of Skewness	14,2043 (P<0,0001)
Coefficient of Kurtosis	233,1136 (P<0,0001)
D'Agostino-Pearson test for Normal distribution	reject Normality (P<0,0001)

Percentiles		95% Confidence Interval
2,5	-0,006000	-0,006388 to -0,006000
5	-0,005000	-0,005000 to -0,005000
10	-0,004000	-0,004000 to -0,004000
25	-0,002000	-0,002000 to -0,002000
75	0,003000	0,003000 to 0,004000
90	0,01350	0,01200 to 0,01600
95	0,03700	0,03060 to 0,04800
97,5	0,1317	0,07945 to 0,2542

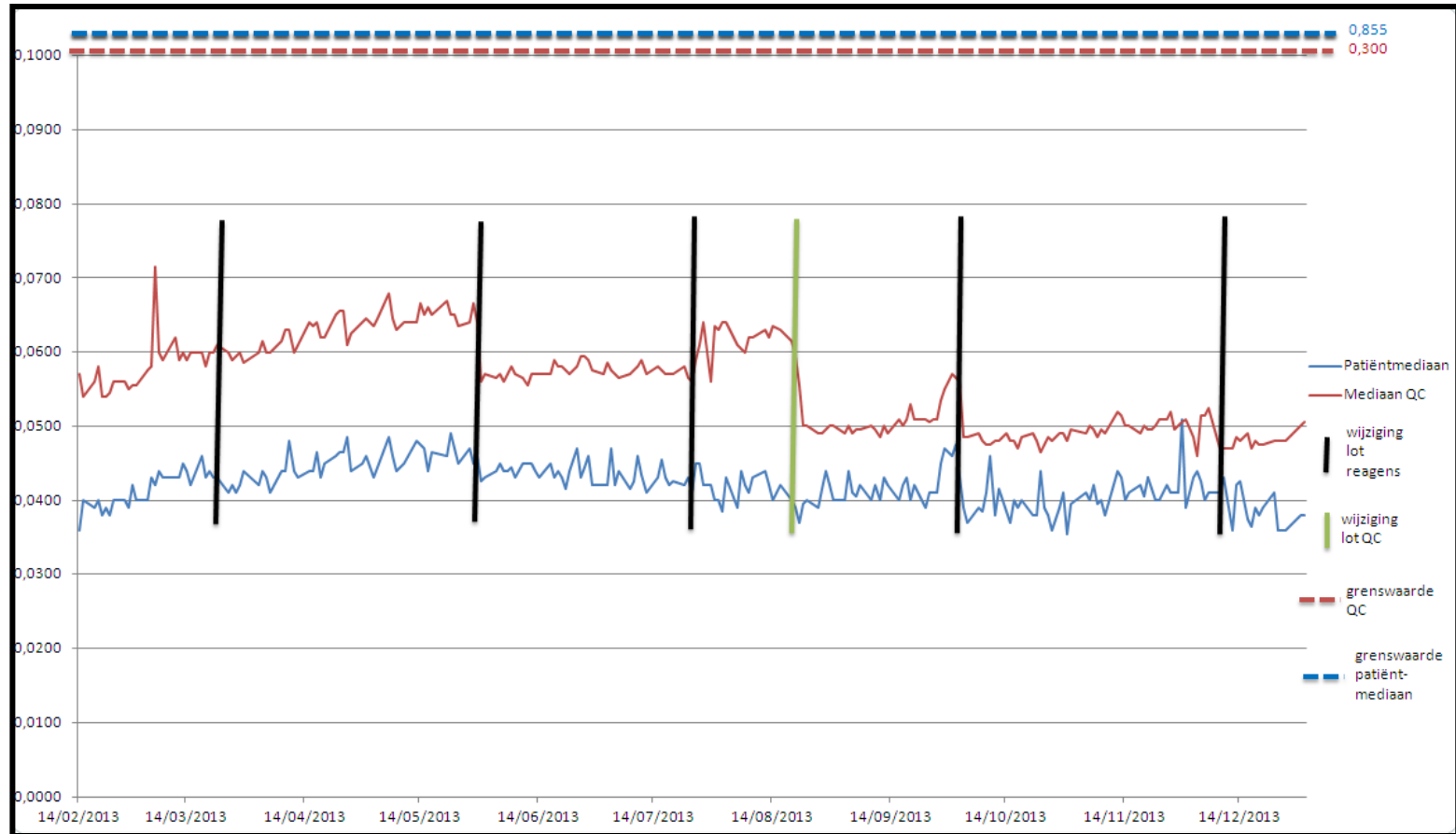
HCVAL						
N	mediaan	SD	p2,5	p97,5	Spread	%
100,000	0,000	0,000	-0,001	0,001	0,002	1,349
50,000	0,000	0,001	-0,001	0,001	0,002	1,349
25,000	0,000	0,001	-0,001	0,002	0,003	2,023
20,000	0,000	0,001	-0,002	0,002	0,004	2,529
15,000	0,000	0,001	-0,002	0,003	0,005	3,372
10,000	0,000	0,001	-0,002	0,004	0,006	3,878
8,000	0,000	0,002	-0,003	0,008	0,010	6,744
6,000	0,000	0,003	-0,003	0,007	0,009	6,265
5,000	0,000	0,004	-0,003	0,008	0,011	7,419
4,000	0,000	0,015	-0,003	0,010	0,013	8,612
3,000	0,000	0,967	-0,004	0,012	0,016	10,791
2,000	0,001	8,645	-0,005	0,095	0,099	66,815
1,000	0,000	12,204	-0,006	0,142	0,148	100,000

BOVENGRENS DAGMEDIAN:

$$x < OGZ - (p95 - p50)x_{p,i} - (p97,5 - p50)m$$

of  $x < 0,900 - 0,037 - 0,008$   
 of  $x < 0,855$

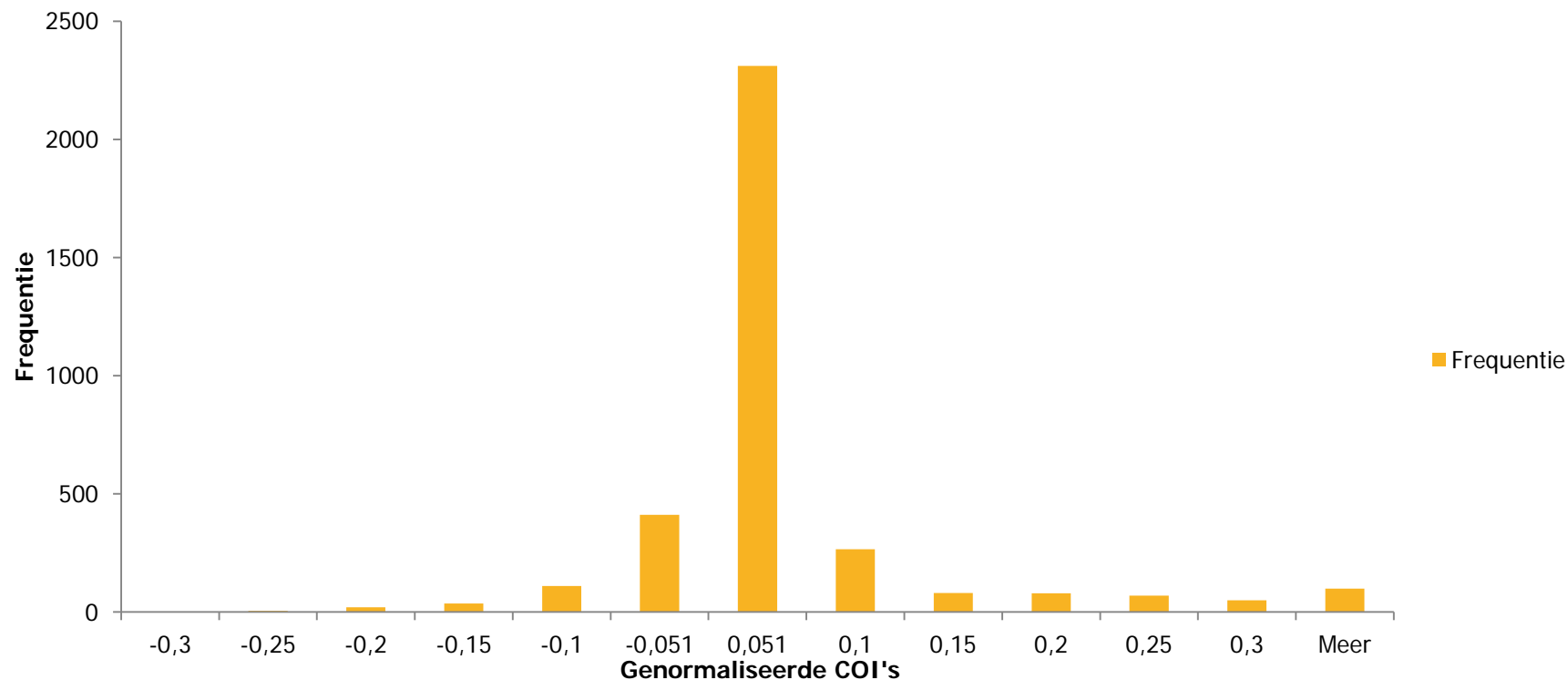
# Appraisal: praktijk: HCVAL





# Appraisal: praktijk: HBsAg

## Histogram



# Appraisal: praktijk: HBsAg



Sample size	3540
Lowest value	-0,3125
Highest value	11849,2950
Arithmetic mean	84,6156
95% CI for the mean	59,1819 to 110,0492
Median	0,0000
95% CI for the median	0,0000 to 0,0000
Variance	595699,0294
Standard deviation	771,8154
Relative standard deviation	9,1214 (912,14%)
Standard error of the mean	12,9721
Coefficient of Skewness	9,9723 (P<0,0001)
Coefficient of Kurtosis	104,4191 (P<0,0001)
D'Agostino-Pearson test for Normal distribution	reject Normality (P<0,0001)

HBsAg						
N	mediaan	SD	p2,5	p97,5	Spread	%
100	0,000	0,004	-0,009	0,009	0,018	3,442
50	0,000	0,007	-0,016	0,016	0,032	6,193
25	0,000	0,010	-0,022	0,021	0,042	8,259
20	0,000	0,012	-0,024	0,022	0,046	9,046
15	0,000	0,057	-0,030	0,028	0,057	11,208
10	0,000	0,017	-0,033	0,036	0,069	13,618
8	0,000	0,020	-0,038	0,043	0,081	15,830
6	0,000	0,026	-0,047	0,053	0,100	19,567
5	0,000	0,033	-0,060	0,062	0,122	23,894
4	0,001	0,036	-0,058	0,099	0,157	30,832
3	0,000	155,523	-0,074	0,137	0,211	41,422
2	0,002	465,808	-0,090	0,346	0,436	85,730
1	0,000	914,125	-0,137	0,372	0,509	100,000

## BOVENGRENS DAGMEDIAAN

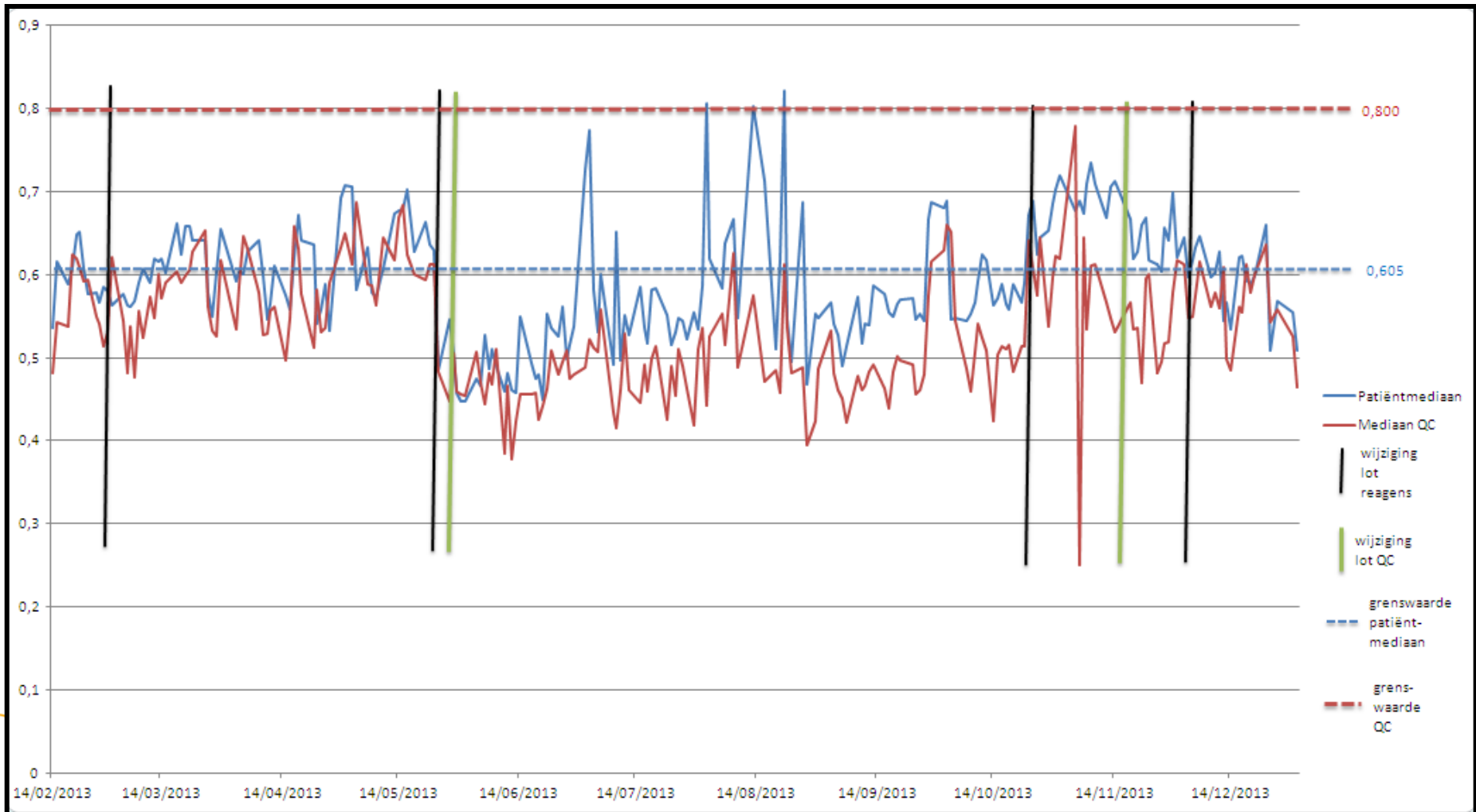
$x < OGZ - (p95 - p50)x_{p,i} - (p97,5 - p50)m$

of  $x < 0,900 - 0,233 - 0,062$

of  $x < 0,605$

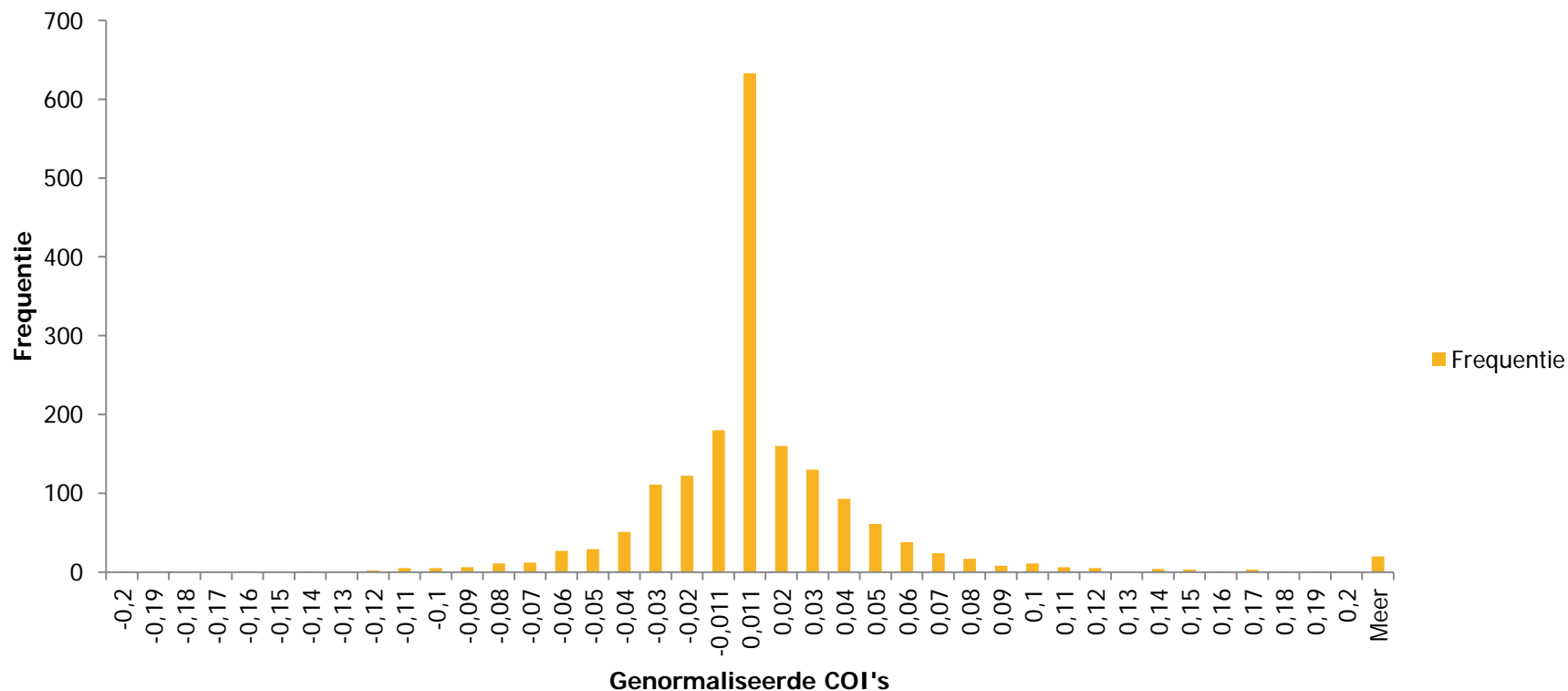
Percentiles		95% Confidence Interval
2,5	-0,1340	-0,1440 to -0,1220
5	-0,09800	-0,1055 to -0,09300
10	-0,07000	-0,07400 to -0,06700
25	-0,03300	-0,03500 to -0,03100
75	0,03250	0,02950 to 0,03500
90	0,1143	0,09800 to 0,1330
95	0,2327	0,2088 to 0,2485
97,5	0,3150	0,2872 to 0,3741

# Appraisal: praktijk: HBsAg



# Appraisal: praktijk: HIV

## Histogram



# Appraisal: praktijk: HIV



Sample size	1783
Lowest value	-0,2020
Highest value	1642,8080
Arithmetic mean	1,6327
95% CI for the mean	-0,3687 to 3,6341
Median	0,0000
95% CI for the median	0,0000 to 0,0000
Variance	1856,6965
Standard deviation	43,0894
Relative standard deviation	26,3910 (2639,10%)
Standard error of the mean	1,0205
Coefficient of Skewness	33,5138 (P<0,0001)
Coefficient of Kurtosis	1217,7048 (P<0,0001)
D'Agostino-Pearson test for Normal distribution	reject Normality (P<0,0001)

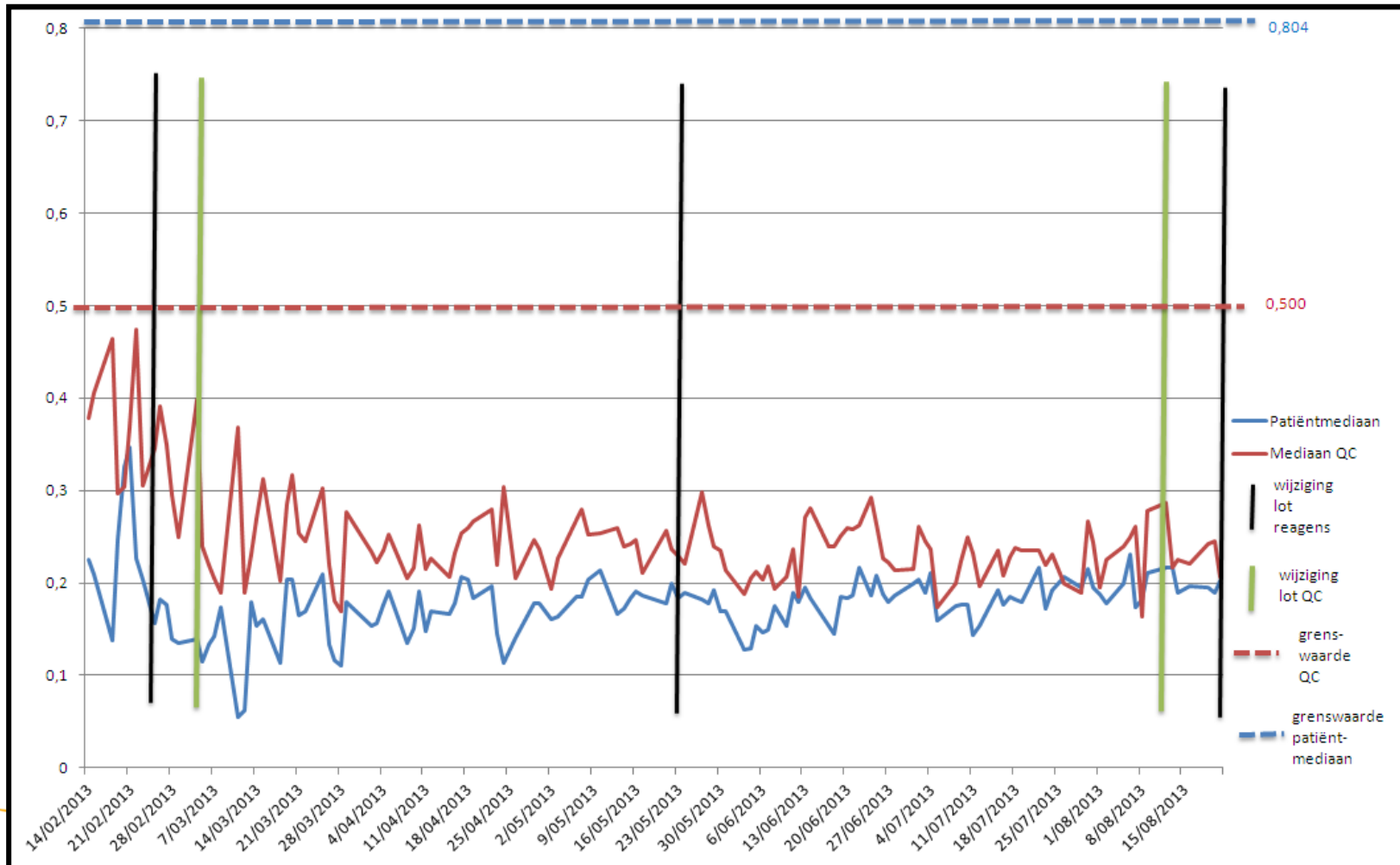
HIVAL						
N	mediaan	SD	p2,5	p97,5	Spread	%
100	0,000	0,002	-0,005	0,005	0,009	4,227
50	0,000	0,003	-0,007	0,008	0,015	7,158
25	0,000	0,005	-0,011	0,011	0,022	10,326
20	0,000	0,007	-0,013	0,015	0,027	12,676
15	0,000	0,007	-0,015	0,017	0,032	14,781
10	0,000	0,009	-0,018	0,019	0,037	17,363
8	0,000	0,011	-0,024	0,022	0,046	21,348
6	0,000	0,012	-0,025	0,026	0,051	24,043
5	0,000	0,014	-0,028	0,030	0,058	27,213
4	0,001	0,019	-0,026	0,037	0,063	29,674
3	0,000	0,021	-0,039	0,044	0,083	38,933
2	0,001	12,388	-0,046	0,106	0,152	71,099
1	0,000	53,469	-0,071	0,142	0,213	100,000

## BOVENGRENS DAGMEDIAAN

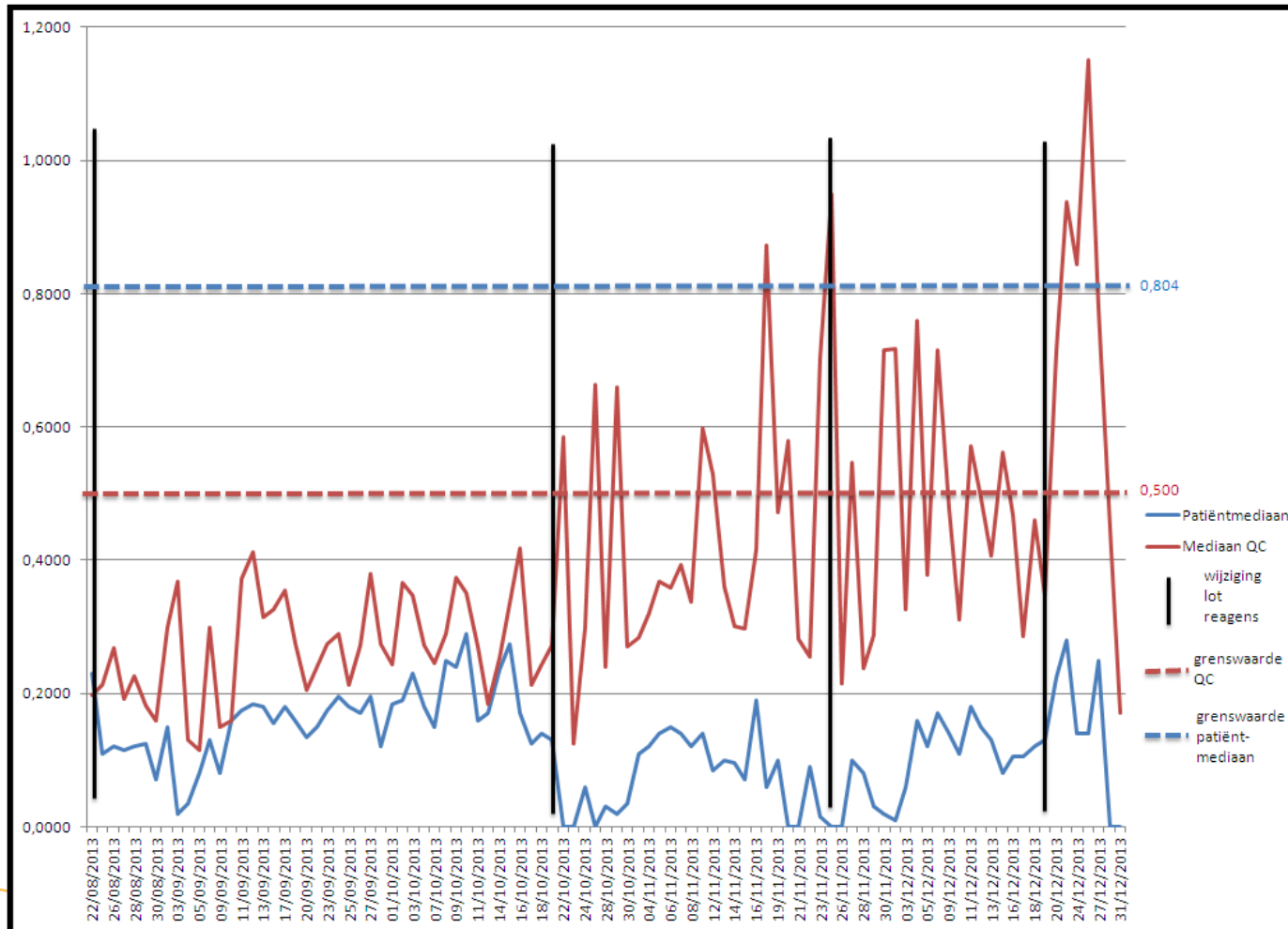
$x < OGZ - (p95 - p50)x_{p,i} - (p97,5 - p50)m$   
 of  $x < 0,900 - 0,066 - 0,030$   
 of  $x < 0,804$

Percentiles		95% Confidence Interval
2,5	-0,07000	-0,07874 to -0,06600
5	-0,05300	-0,05900 to -0,04800
10	-0,03700	-0,04000 to -0,03400
25	-0,01700	-0,01900 to -0,01500
75	0,01900	0,01684 to 0,02100
90	0,04460	0,04000 to 0,04800
95	0,06600	0,05900 to 0,07550
97,5	0,09981	0,08700 to 0,1324

# Appraisal: praktijk: HIV



# Appraisal: praktijk: HIV



# HIV: interferentie

Tabel: Effect van de interferentie op de kalibratoren, iQC's en patiëntenstalen.

	Commerciële kwaliteitscontrole	Patiëntenstalen
<b>Cut-off</b>	$0.2755 * Cal1 \uparrow + 0.035 * Cal2 = \uparrow$	$0.2755 * Cal1 \uparrow + 0.035 * Cal2 = \uparrow$
<b>COI</b>	$[counts(staal) \uparrow \uparrow - (0.7 * Cal2)] / counts(cut-off) \uparrow = \uparrow$	$[counts(staal) - (0.7 * Cal2)] / counts(cut-off) \uparrow = \downarrow$



# Besluit

- Belangrijke nadelen verbonden aan commerciële negatieve kwaliteitscontrole.
- Opvolging van patiëntmedianen is een valabele manier om de performantie van HCVAL, HBsAg en HIV te monitoren.
- Alternatieve interne kwaliteitscontrole biedt belangrijke voordelen t.o.v. commerciële negatieve controle.

# To Do

- Implementatie van de monitoring van patiëntmedianen voor de interne kwaliteitscontrole van HCVAL, HBsAg en HIV in het AZ Groeninge.
- Evaluatie van de bruikbaarheid van monitoring van patiëntmedianen voor interne kwaliteitscontrole van andere kwantitatieve serologische testen.

# OPMERKINGEN???

