

Die methodenbedingte Streubreite der Assays

Die Schilddrüse - Was ist normal?

Billrothhaus, 28.11.2014

Markus Exner, Gruppenpraxis Labors.at, 1020 Wien



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
Austrian Thyroid Association



Offenlegung:

Labors.at verwendet für die Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4, TG, anti-TPO, anti-TG und TRAK Modular Analytics Systeme (E-Module) von Roche.

Die Videovorführung ist von Roche autorisiert, die Abbildungen sind aus NCBI Datenbanken (Structure, PubChem) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) und der Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>) entnommen.

Eine Präferenz für Anbieter und Analyseplattformen wird dezidiert ausgeschlossen, ebenso besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Hintergrund

Resultate von klinischen Laboratorien sollten vergleichbar sein, unabhängig von der Bestimmungsmethode und wann oder wo die Bestimmung durchgeführt wurde.

Nationale Leitlinien (Anforderung/Interpretation von Tests)

basierend auf Internationalen Empfehlungen (wenn möglich aus klinischen Studienergebnissen)

Häufig fixierte Entscheidungsgrenzen für Laborwerte in Praxis-Leitlinien, daher sind harmonisierte Laborwerte für die Anwendung notwendig!

Harmonisierung von Testresultaten

Präanalytische Aspekte

Terminologie, Patientenvorbereitung, Abnahme, Transport

Analytische Aspekte

Postanalytische Aspekte

Nomenklatur, Einheiten, Referenzbereiche,
Entscheidungsgrenzen



May 2009

ECL Technology: Light Years Ahead *How ECL Works*



cobas[®]
Life needs answers

Wie entsteht ein Messwert?

<https://www.youtube.com/watch?v=PHbcvBGfzMM>



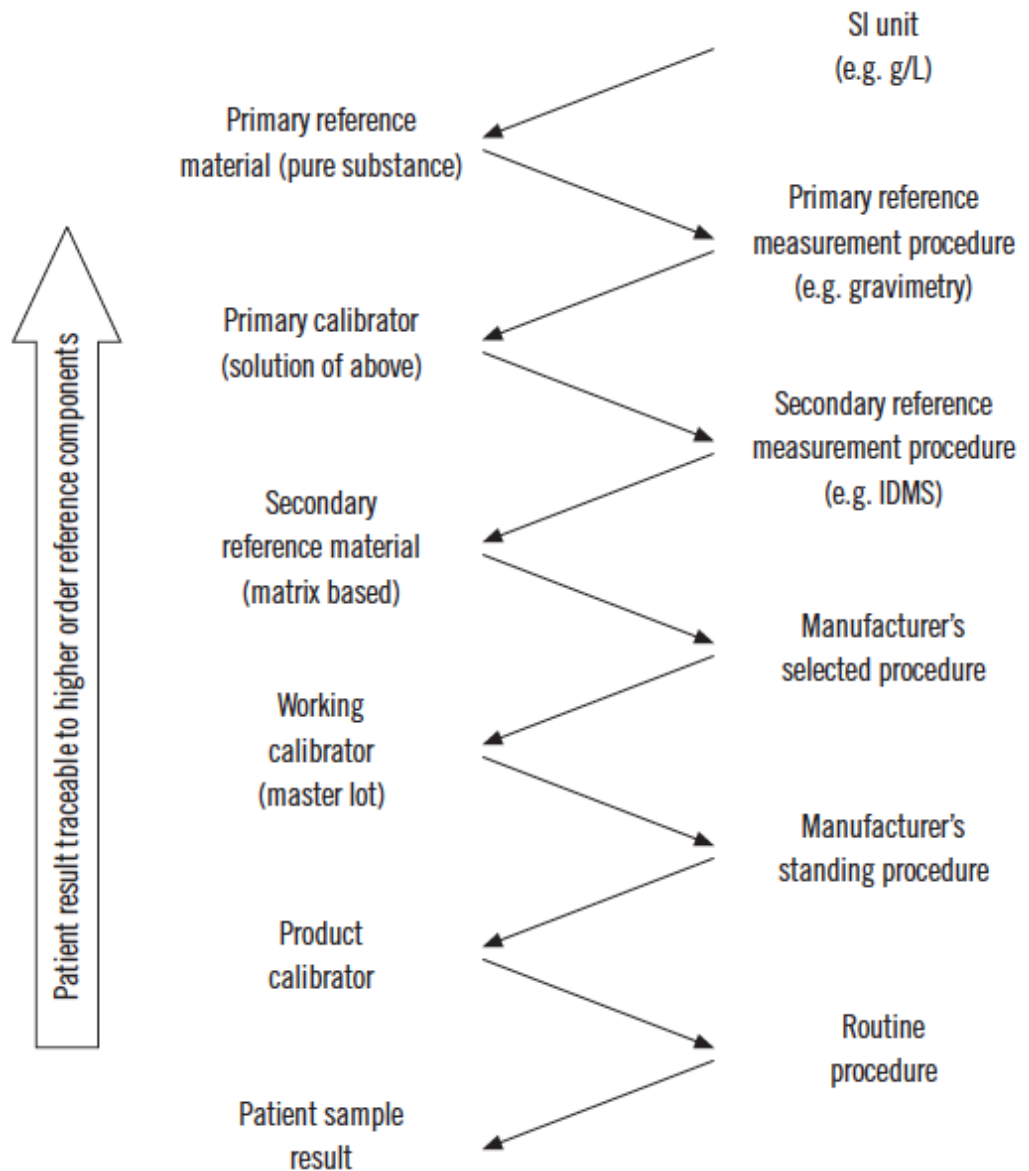
Analytische Aspekt

Kalibration

Prüfung und Anpassung eines Testsystems, um Korrelation zwischen dem Messsignal und der Menge der Substanz, die durch das Testverfahren gemessen wird, zu erreichen.

Rückführbarkeit (Traceability)

Komponenten eines kompletten Referenzsystems (ISO 17511:2003)
Miller WG, et al. Ann Lab Med 2014



Analytische Aspekte

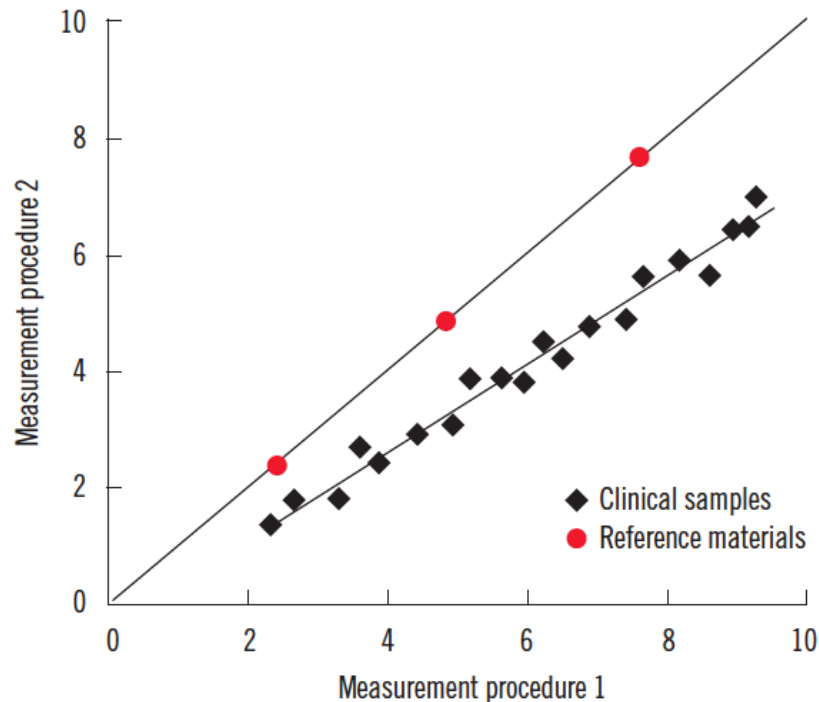
Rückführbarkeit (derzeit ca. 80-90 Analyte, für die Referenzmessverfahren höherer Ordnung entwickelt wurden): Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). <http://www.bipm.org/jctlm>

thyroxine (T4) in thyroxine crystalline material	
Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM), European Union	
Phone : +32 (0)14 571 705	Email : jrc-irmm-rm-sales@ec.europa.eu
Fax : +32 (0)14 590 406	Web : http://www.irmm.jrc.be/
Name of the reference material	IRMM-468, Thyroxine (T4)
Quantity	Mass fraction
Analyte certified/assigned value	98.6 %
Expanded uncertainty (level of confidence 95 %)	0.7 %
Traceability	SI
CRM listing	List I
This (Certified) Reference Material has been reviewed for compliance with ISO 15194:2003 but not been reviewed against ISO 15194:2009	

Analytische Aspekte

Kalibration

Austauschbarkeit (Commutability) des Referenzmaterials (besonders wichtig für sekundäre Referenzmaterialien, die als Kalibratoren der Hersteller verwendet werden)



Miller WG, et al. Ann Lab Med 2014

Analytische Aspekte

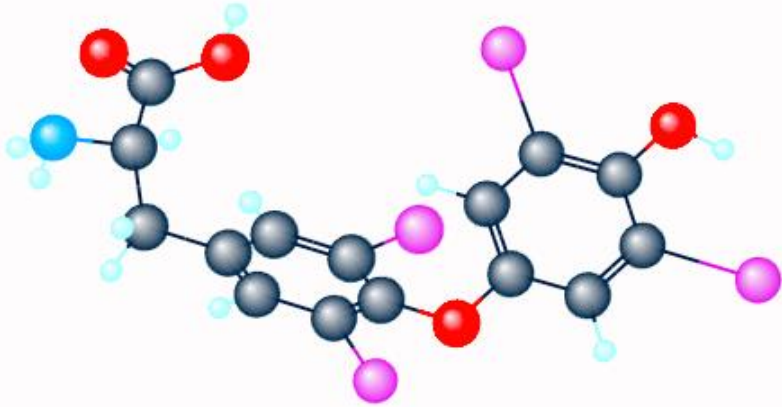
Messgröße ist die Quantität einer Substanz, die gemessen werden soll.

Bei vielen Biomarkern gibt es eine Differenz zwischen der Substanz, die gemessen werden soll und dem, was wirklich gemessen wird.

Antikörper in Immunoassays sind nicht bei allen Herstellern gleich, binden bei den unterschiedlichen Messverfahren an verschiedene Epitope der drei-dimensionalen Struktur des Analyten und definieren daher die gemessene Quantität.

Voraussetzung einer Harmonisierung ist die angemessene Beschreibung der zu messenden Quantität auf molekularer Ebene.

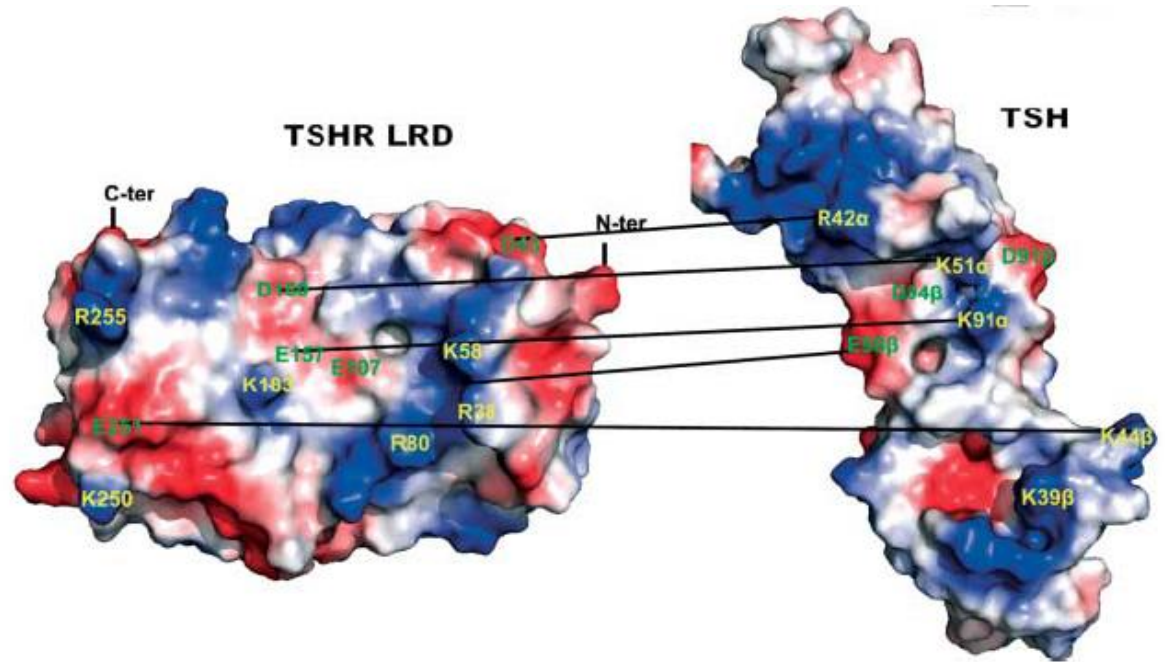
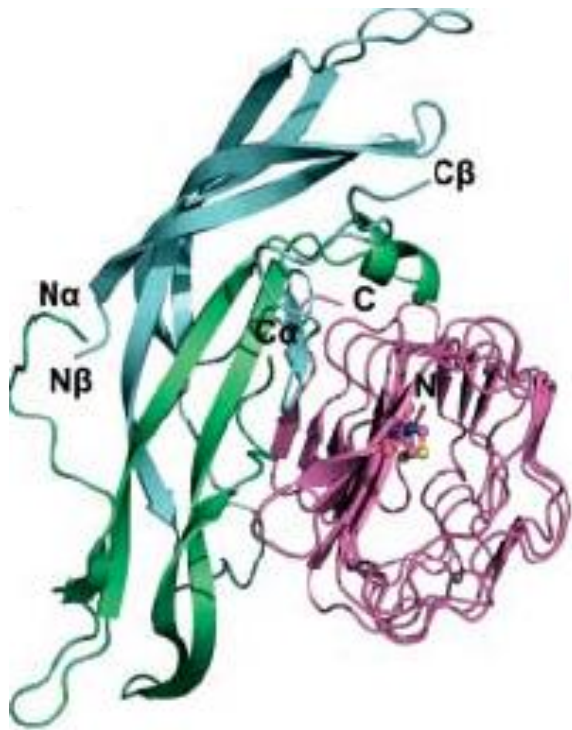
Thyroxin



TBG Komplex mit Thyroxin



TSH – TSH Rezeptor Komplex



Harmonisierung / Standardisierung der Immunoassays

IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT)
(<http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/>)

Ausgewählte Ziele

- Referenzmessmethoden für freie SD-Hormone und TSH
- Definition von Referenzbereichen mit standardisierten Assays (Beratung mit Klinikern über die Notwendigkeit von ethnischen, alters- oder subpopulationsspezifischen Referenzbereichen)
- Zusammenarbeit mit den Hauptinteressensgruppen, um Methoden, die auf übereingekommene Referenzmethoden rückführbar sind, in die klinische Routinepraxis zu bringen

Projekte des C-STFT

Final method comparison study for FT4 and TSH measurement with clinical samples in preparation of standardization/harmonization; FT4 measurements to be assessed against the conventional reference measurement procedure, TSH against the all-procedure trimmed mean.

74 FT4, 94 TSH Serumproben (aus verschiedenen klin. Serumpools)

8 Hersteller (13 FT4, 14 TSH Assays)

(Die Resultate sind den Herstellern nicht zuordenbar, wird erst am Ende der Studienprojekte offengelegt).

Rekalibration der Assays durch die Hersteller

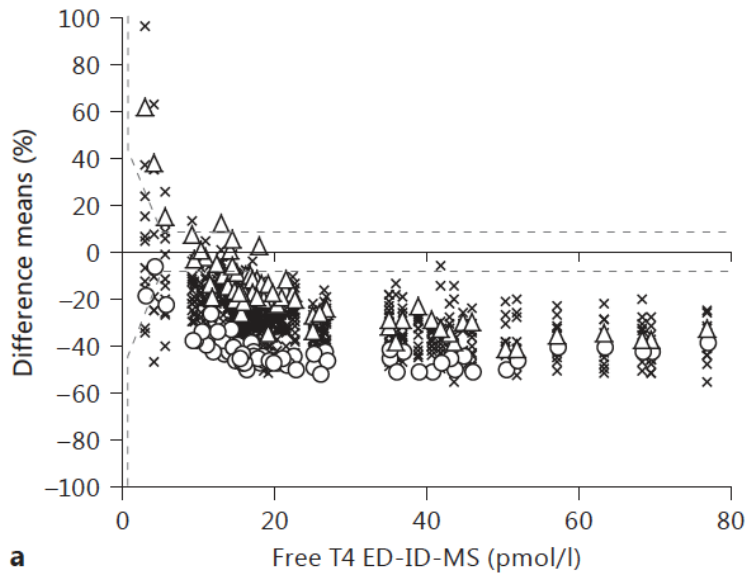
Thienpont LM, et al. A Progress Report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests.

Eur Thyroid J. 2014 Jun;3(2):109-16. Epub 2014 May 7.

Table 3. Assay bias (mean %) vs. the ED ID-LC/tandem MS cRMP or APTM (before and after recalibration)

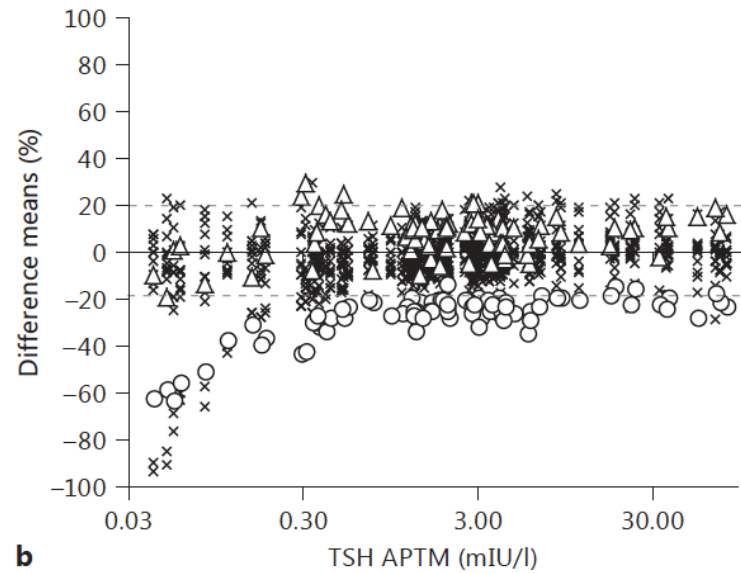
FT4 assay	Before recalibration			After recalibration			TSH assay	Before recalibration			After recalibration		
	<9 pmol/l	9–27 pmol/l	>27 pmol/l	<9 pmol/l	9–27 pmol/l	>27 pmol/l		0.03–0.5 mIU/l	0.5–5 mIU/l	>5 mIU/l	0.03–0.5 mIU/l	0.5–5 mIU/l	>5 mIU/l
M	38	-14	-33	17	-0.9	-3.5	I	-33	-23	-21	-10	0.8	-1.1
E	62	-18	-43	66	-7.8	-6.1	A	-7.7	-8.4	-17	-5.9	5.0	5.2
G	4.6	-20	-34	-8.5	1.7	-1.6	J	-10	-6.2	-2.3	4.3	1.4	-0.4
B	-28	-20	-21	-12	-1.5	-2.2	M	-8.7	-5.4	-0.3	-8.3	-6.7	-3.3
H	23	-22	-42	23	0.2	1.0	L	-3.6	-3.8	-6.8	-2.0	-0.7	-0.5
D	26	-23	-41	31	-0.1	1.4	F	-19	-1.9	-0.3	-19	-2.7	1.8
I	-18	-24	-30	13	4.6	-3.6	H	-7.4	-1.9	7.4	-2.8	0.0	-0.3
C	-10	-25	-37	16.1	4.8	-6.9	N	-3.7	-1.4	3.5	-0.8	-3.0	-0.3
A	-27	-26	-27	-9.2	-7.8	-8.6	D	4.4	0.7	-1.2	5.6	1.4	-0.2
L	5.7	-28	-45	-15	0.5	-1.2	G	-19	1.2	4.6	-21	-0.3	3.8
J	-9.3	-29	-37	-5.6	3.2	-0.2	E	7.6	7.7	7.6	-2.0	-0.9	-1.9
F	-27	-37	-48	-8.9	2.7	0.2	K	12	8.3	12	-3.6	-1.5	-1.4
K	-15	-42	-45	19	1.9	2.1	C	-2.1	9.4	8.4	-10	1.5	-1.2
							B	4.4	11	-17	-15	1.4	6.0

Biases before recalibration sorted in ascending order (FT4 in the concentration range 9–27 pmol/l and TSH in the range 0.5–5 mIU/l).



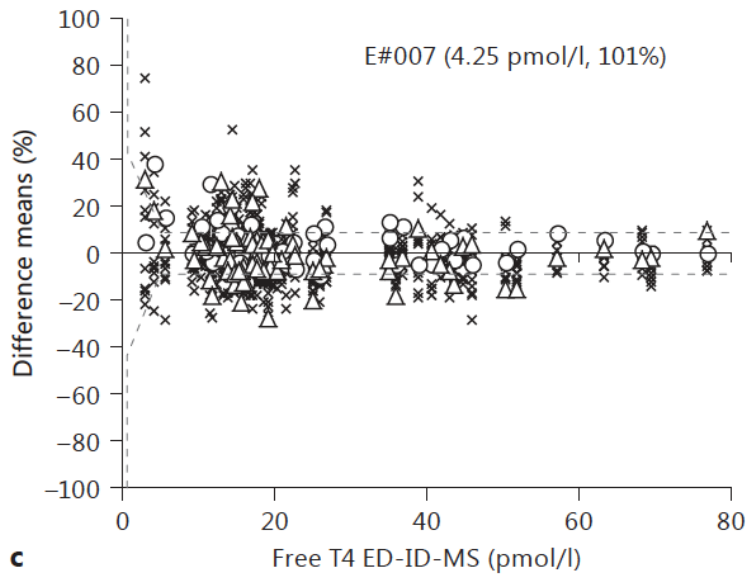
a

Free T4 ED-ID-MS (pmol/l)



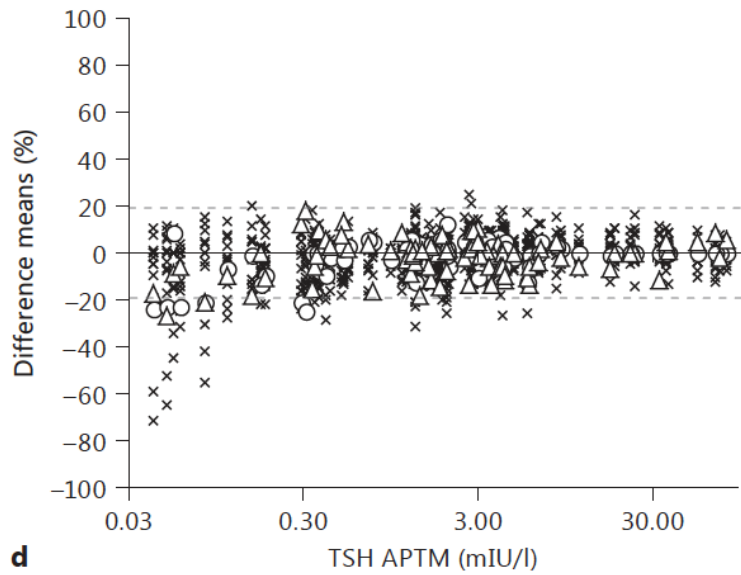
b

TSH APTM (mIU/l)



c

Free T4 ED-ID-MS (pmol/l)



d

TSH APTM (mIU/l)

Ergebnis und Ausblick

Die Standardisierung/Harmonisierung der Assays ist technisch möglich. Die Auswirkungen der Rekalibrierungen (vor allem bei FT4) auf die Messwerte der einzelnen Immunoassays sind hoch: im mittleren bis hohen Konzentrationsbereich wird der Kalibrationssollwert um ca. 15-50% ansteigen. Eine Umsetzung kann daher nur unter Einbeziehung aller Interessengruppen und nur vorsichtig erfolgen, um Interpretationsfehler zu vermeiden.

Hier wird es vor allem entscheidend sein, dass die endokrinologisch tätigen Kollegen mit den Labormedizinern zusammenarbeiten.

Bis zu einer allfälligen globalen Umsetzung ist bei Diskrepanzen zum klinischen Bild des Patienten eine direkte Kommunikation mit dem Labor und eine allfällige alternative Bestimmungsmethode anzuraten.

Vielen Dank für Ihr Interesse!



Univ. Doz. Dr. Markus Exner
Gruppenpraxis Labors.at
Praterstraße 22, 1020 Wien
Email: m.exner@labors.at

