

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE
EXPERTENCOMITE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE
VOOR ANALYSES KLINISCHE BIOLOGIE**

**DEFINITIEF GLOBAAL JAARRAPPORT
THERAPEUTISCHE MONITORING
2021**

Sciensano/THER. MON./55-NL

Biologische gezondheidsrisico's
Kwaliteit van laboratoria
J. Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel | België

www.sciensano.be

EXPERTENCOMITE

Sciensano					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
MVUMBI Dieudonné	Enquêtecoördinator	TEL:	02/642.53.24	e-mail:	dieudonne.mvumbi@sciensano.be
LENGA Yolande	Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642.53.96	e-mail:	yolande.lenga@sciensano.be
Experten	Instelling				
Prof. CAVALIER Etienne	CHU LIEGE				
Apr. Biol. DE KEUKELEIRE Steven	AZ SINT JAN BRUGGE-OOSTENDE				
Prof. DECLERCQ Peter	JESSA ZIEKENHUIS				
Apr. klin. biol. DESMET Koen	UZ LEUVEN				
Prof. GRUSON Damien	CLINIQUES UNIV ST LUC				
Prof. NEELS Hugo	U ANTWERPEN				
Apr. klin. biol. OYAERT Matthijs	UZ GENT				
Apr. Biol. PIQUEUR Marian	ZNA				
Prof. POESEN Koen	UZ LEUVEN				

Een voorlopige versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experts op: 21/03/2022.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van het expertencomité van: niet van toepassing.

Autorisatie van het rapport : door D. Mvumbi, enquêtecoördinator



Publicatiedatum: 30/03/2022

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:

https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm

INHOUDSTAFEL

CONVERSIETABEL THERAPEUTISCHE MONITORING	4
INLEIDING	5
EVALUATIEPROCEDURE	6
1. Methode van de z-scores.....	6
2. Methode van de u-scores (met vaste limieten).....	7
3. Niet geëvalueerde resultaten voor TDM	10
RAPPORTEN	11
1. Recapitulatief rapport met z-scores.....	11
2. Recapitulatief rapport met u-scores	11
3. Interpretatie.....	12
COMMENTAREN	13
1. Distribution générale des PZ et PU.....	13
2. PZ en PU per parameter	18
3. Pz en Pu per parameter en per staal.....	19
4. PZ en PU per parameter en per methode	20
4.1. Amikacine	21
4.2. Carbamazepine	22
4.3. Digoxine.....	23
4.4. Gentamicine	24
4.5. Lithium	25
4.6. Paracetamol.....	26
4.7. Fenytoïne	27
4.8. Salicylzuur	28
4.9. Valproïnezuur	29
4.10. Vancomycine.....	30

CONVERSIETABEL THERAPEUTISCHE MONITORING

AMIKACIN	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.58	⇒	
CARBAMAZEPINE	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.24	⇒	
DIGOXINE	µg/L	x	1.00	⇒	
	ng/mL	x	1.00	⇒	µg/L
	nmol/L	x	0.78	⇒	
GENTAMICIN	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.48	⇒	
LITHIUM	mmol/L	x	1.00	⇒	
	mEq/L	x	1.00	⇒	mmol/L
PARACETAMOL	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.15	⇒	
PHENYTOIN	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.25	⇒	
SALICYLATE	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	mmol/L	x	138.12	⇒	
VALPROIC ACID	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	0.14	⇒	
VANCOMYCIN	mg/L	x	1.00	⇒	
	µg/mL	x	1.00	⇒	mg/L
	µmol/L	x	1.45	⇒	

INLEIDING

1. Aantal ingeschreven laboratoria

131 laboratoria hebben zich ingeschreven voor de enquête TDM 2021/1, 129 voor de enquête 2021/2, en 130 voor de enquête TDM 2021/3.

Het aantal deelnemers kan variëren in functie van de aangeboden te evalueren parameters.

2. Aantal geanalyseerde monsters

Onderstaande monsters werden tijdens de cyclus 2021 verstuurd.

Tabel I. Karakteristieken van de monsters verstuurd tijdens de cyclus 2021.

Enquête	Monster	Oorsprong	Aantal de aangeboden	Parameters geëvalueerd
2021/1	R/17719	Gelyofiliseerd serumstaal Technopath	10	10
2021/2	R/17132	Gelyofiliseerd serumstaal Bio-Rad	10	10
2021/3	R/18494	Gelyofiliseerd serumstaal Technopath	9	9
Total			29	29

Voor deze cyclus TDM 2021, kon een laboratorium aldus in totaal **29** analytische resultaten afleveren voor zover het aan alle enquêtes voor alle parameters heeft deelgenomen.

De evaluatie van de resultaten laat ons toe, om een globale beoordeling te bekomen van de laboratoriumkwaliteit m.b.t. imprecisie (Z-score) en relatieve juistheid (U-score).

EVALUATIEPROCEDURE

De evaluatieprocedure bleef identiek aan deze gebruikt in vorige cycli en omvat 2 methoden, die hieronder beschreven worden. Gecensureerde waarden worden ook in rekening gebracht voor zover de statistiek dit toelaat.

Wij herinneren u er eveneens aan dat 3 brochures beschikbaar zijn op onze website op het volgende adres:

https://www.wiv-isp.be/QML/index_nl.htm

⇒ kies in het voorgestelde menu:

[ALGEMENE INFORMATIEBROCHURE EKE](#)

(Algemene informatiebrochure over de algemene kwaliteitsevaluatie)

⇒ kies in het voorgestelde menu "Brochures":

https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality/brochures/_nl/brochures.htm

De volgende 2 documenten verschijnen:

1. [Statistische methoden gebruikt voor EKE](#)

(Algemene statistische berekeningsprocedure opgesteld door Prof Albert)

2. [Verwerking van gecensureerde waarden](#)

(Statistische berekeningsprocedure toegepast op de gecensureerde waarden opgesteld door Professor Albert).

1. Methode van de z-scores

De voorgestelde methode bestaat er in om voor elk resultaat x bekomen met een bepaalde methode, een z-score z te berekenen:

$$z = \left(\frac{x - M}{SD} \right) \quad (\text{Eq. 1})$$

waarbij M en SD overeenstemmen met respectievelijk de mediaan en de standaardafwijking van de resultaten, aangeleverd door de laboratoria die gebruik maken van éénzelfde doseringsmethode.

Als N het aantal resultaten aangeeft door een laboratorium geproduceerd tijdens de ganse cyclus 2020, dan bekomt men N waarden voor z . Daar deze z-scores geen eenheid hebben kunnen ze met elkaar vergeleken worden.

Het resultaat x is "buiten de grenzen" indien $|z| > 3 SD$.

Onder deze voorwaarden kan een bepaald aspect van de kwaliteit van de analytische performantie weergegeven worden als het percentage resultaten "buiten de limiet" ($> \pm 3SD$) met name P_z . P_z wordt berekend, zoals hieronder getoond wordt, uit het totale aantal geproduceerde z-scores (N) en het aantal resultaten waarbij $|z| > 3$ (N_z):

$$P_Z = \left(\frac{N_Z}{N} \right) \times 100 \text{ (\%)} \quad (\text{Eq. 2})$$

Een laboratorium met een $P_Z = 0\%$ heeft gedurende het ganse jaar geen enkel resultaat afgeleverd dat buiten de grenzen lag. Omgekeerd, indien $N_Z = N$, dus $P_Z = 100\%$, vielen alle resultaten buiten de grenzen (extreem geval). Dus hoe kleiner P_Z , hoe beter de performantie van een laboratorium. Hoe hoger de P_Z , des te verontrustender is het kwaliteitsniveau.

Gebruikmakend van de hierboven beschreven methodologie werd voor elk laboratorium een P_Z -index berekend, die de globale kwaliteit van het laboratorium gedurende de voorbije cyclus weergeeft. Op deze wijze hebben we de laboratoriumresultaten, die ons werden aangeleverd door een bepaald laboratorium samengevat in één enkele parameter nl. P_Z .

Het bestuderen van de distributie van deze P_Z -waarden bekomen door alle deelnemende laboratoria samen, laat nu toe om bijvoorbeeld de P_Z -waarde te bepalen, die door 10% van de laboratoria wordt overschreden (90^{ste} percentiel of $P_Z(90)$). Ook elk ander percentiel van de P_Z -distributie kan zo berekend worden. Zo is de $P_Z(50)$ de mediaan van de P_Z -waarden en is de $P_Z(75)$ het derde kwartiel dat door 25% van de laboratoria wordt overschreden.

De Z scores kunnen eveneens berekend worden met de formule $P_{Zi} = (N_{Zi}/N_i) \times 100 \text{ (\%)}$ waar "i" een staal, parameter of methode kan zijn.

2. Methode van de u-scores (met vaste limieten)

Een gelijkaardige benadering als deze van de z-scores kan gebruikt worden door de aanvaardbaarheidscriteria te definiëren als vaste limietwaarden. Naar analogie met de berekening van de z-scores worden alle bekomen resultaten omgezet in u-scores volgens de vergelijking:

$$u = \left(\frac{x - M}{M} \right) \times 100 \text{ (\%)} \quad (\text{Eq. 3})$$

waarbij **M** de mediaan is van de resultaten bekomen door laboratoria voor eenzelfde methode en **x** de eigen bekomen waarde voor deze parameter. De grootheid **u** drukt de afwijking uit (in %), van een individueel resultaat **x** ten opzichte van de mediaan **M** (er wordt dus geen rekening meer gehouden met de standaarddeviatie SD!).

Het resultaat x is "buiten de grenzen" indien $|u| > d$, waarbij d de procentuele aanvaardbare afwijking is tussen x en M.

Als N het totale aantal resultaten is dat door een laboratorium werd aangeleverd, kan men dus de globale kwaliteit van een laboratorium bekomen door de berekening van het aantal keer (N_U) dat een u-waarde “buiten de grenzen” ligt. Het P_U -percentage wordt als volgt berekend:

$$P_U = \left(\frac{N_U}{N} \right) \times 100 \text{ (\%)} \quad (\text{Eq. 4})$$

Door de studie van de distributie van de P_U -waarden, voor het geheel van alle laboratoria, kan men een aanvaardbare kwaliteitsdrempel definiëren, bijvoorbeeld P_U (90), zoals bij de methode van de z-scores.

Zoals P_Z is ook P_U een indicator van de kwaliteit van een laboratorium. Hoe kleiner P_U , hoe beter de performantie van het laboratorium. Omgekeerd, een hoge P_U -waarde moet de aandacht trekken van de laboratoriumverantwoordelijke, zeker als deze boven de P_U (90) ligt die maar overschreden werd door 10% van de laboratoria.

De U scores kunnen eveneens berekend worden met de formule $P_{ui} = (N_{ui}/N_i) \times 100 \text{ (\%)}$ waar “i” een staal, parameter of methode kan zijn.

Herziening van de toelaatbare relatieve afwijkingen of “d” waarden voor evaluatie van de EKE resultaten (toepassingsdatum: begin 2020).

Zoals in 2016, werd er een studie uitgevoerd over alle EKE-resultaten van de laatste jaren voor de enquêtes Immunoassay en TDM (2008-2019) met als doel na te gaan of een herdefinitie van de “d”-waarden nodig was volgens de “**state of the art**” bevindingen.

Op basis van deze bevindingen werd een methode ontwikkeld die ons toelaat de resultaten te evalueren op basis van een “d”-waarde die zal worden bepaald in functie van de mediaan van de gebruikte methode en op basis van een voor elke parameter vooraf gedefiniëerde **drempelwaarde**:

In het geval de **mediane concentratie van de methode hoger ligt dan de drempelwaarde**, worden de resultaten geëvalueerd op basis van een aanvaardbaarheidslimiet “**d_r uitgedrukt in %**”, t.o.v. deze mediane concentratie. De “r” vermeld naast het symbool “d”, verwijst naar een relatieve limiet.

In het geval de **mediane concentratie van de methode lager ligt dan de drempelwaarde**, dan worden de resultaten geëvalueerd op basis van een aanvaardbaarheidslimiet “**d_a uitgedrukt in eenheden van concentraties**”, t.o.v. deze mediane concentratie. De “a” vermeld naast het symbool “d”, verwijst naar een absolute limiet.

De drempelwaarden werden bekomen op basis van statistische analyses.

De “d_a” is zodanig gekozen dat bij de drempelwaarde, de “d_a” identiek is aan “d_r”. Op deze wijze wordt een continue overgang verzekerd voor de evaluatie volgens beide methodes voor de resultaten die zich net boven en net onder deze drempelwaarde bevinden.

De berekening van de “U-score” van een resultaat (x) gebeurt op basis van deze “d-waarde” en wordt gebruikt voor de U evaluatie van de individuele resultaten van de laboratoria.

De “U-score” voor een aanvaardbaar resultaat is < d (%) of in het interval $M_g \pm d_a$ (M_g zijnde de mediaan van de peergroep en d_a de toelaatbare absolute afwijking).

Onderstaande tabel toont de nieuwe “d” waarden resulterend uit deze studie.

Tabel II. voor TDM, vaste toelaatbare afwijking “d” boven (d_r (%)) en onder (d_a) een concentratiedrempel.

Parameter	Concentratiedrempel	Toelaatbare relatieve afwijking « d _r » (%) bij een mediane concentratie ≥ concentratiedrempel	Toelaatbare absolute afwijking « d _a » bij een mediane concentratie < concentratiedrempel
Amikacine	6.6 mg/L	16 %	± 1.1 mg/L
Carbamazepine	/	12 %	/
Digoxine	/	17 %	/
Gentamicine	/	18 %	/
Lithium	0.8 mmol/L	13 %	± 0.1 mmol/L
Paracetamol	35.5 mg/L	13 %	± 4.6 mg/L
Fenytoïne	/	16 %	/
Salicylzuur	/	13 %	/
Valproïnezuur	/	12 %	/
Vancomycine	/	12 %	/

3. Niet geëvalueerde resultaten voor TDM

De evaluatie van de z-score en de u-score is enkel mogelijk indien M en SD berekend zijn.

Dit is niet het geval:

- voor kleine groepen met minder dan 6 gebruikers van dezelfde methode;
- wanneer het controlestaal een te lage of een te hoge concentratie bevat van de te doseren parameter en waarvoor $\geq 25\%$ gecensureerde waarden “<” of “>” worden bekomen.
- wanneer er een matrixeffect wordt vastgesteld.

Bij een groot aantal gecensureerde waarden, omgeven door een aantal niet-gecensureerde waarden, kan de statistische verwerking verstoord worden, in dit geval wordt ook de evaluatie van de groep geannuleerd.

Tijdens de cyclus 2021 is rekening gehouden met alle groepen met minimaal 6 gebruikers.

Om van elk laboratorium individueel de kwaliteit te kunnen beoordelen, zullen twee recapitulatieve rapporten van het geheel van resultaten afgeleverd tijdens de cyclus van 2021 worden voorzien voor TDM.

1. Recapitulatief rapport met z-scores

Voor elke parameter en elk geanalyseerd staal worden het resultaat, de methode en de z-score gerapporteerd. Deze laatste staat in het vet gedrukt en is met een asterisk gemarkeerd indien het resultaat zich buiten de toegestane limieten bevindt ($> \pm 3$ SD).

Onderaan het rapport wordt de globale P_z van het laboratorium weergegeven zoals voorafgaandelijk bepaald. Het is steeds mogelijk voor de klinisch bioloog om zich te situeren ten opzichte van het geheel van resultaten met behulp van de grafieken die in dit rapport worden opgenomen.

2. Recapitulatief rapport met u-scores

Voor elke parameter en elk geanalyseerd staal worden het resultaat, de methode en de u-score (%) vermeld. Deze laatste staat in het vet gedrukt en is met een asterisk gemarkeerd indien hij zich buiten de toegestane limieten bevindt ($> d$).

Onderaan het rapport wordt de globale P_u van het laboratorium weergegeven zoals voorafgaandelijk bepaald. Het is steeds mogelijk voor de klinisch bioloog zich te situeren ten opzichte van het geheel van resultaten met behulp van de grafieken die in dit rapport worden opgenomen.

Zowel voor P_u als P_z wordt door Sciensano de kritische drempel vastgesteld op P(90).

Deze drempelwaarden zijn terug te vinden in de tabellen op pag. 15, 16 en 17.

Het is de verantwoordelijkheid van de klinisch bioloog om de resultaten van zijn laboratorium te evalueren ten overstaan van de informatie vermeld in dit rapport.

3. Interpretatie

Onderstaande tabel beschrijft de verschillende mogelijkheden die zich kunnen voordoen voor elk van de individuele resultaten die opgenomen zijn in de hierboven beschreven rapporten:

z-score	Interpretatie	u-score	Interpretatie
0	Ik voer mijn methode correct uit	0	Mijn analytische methode voldoet aan de gestelde criteria
+ herhaaldelijk	Ik zou de manier waarop ik mijn methode uitvoer moeten evalueren	0	Mijn analytische methode voldoet aan de gestelde criteria
0	Ik voer mijn methode correct uit	+ herhaaldelijk	Ik zou de performantie van mijn methode moeten evalueren
+ herhaaldelijk	Ik zou de manier waarop ik mijn methode uitvoer moeten evalueren*	+ herhaaldelijk	Ik zou de performantie van mijn methode moeten evalueren *

0: geen citatie

+: voor de z-score ligt uw resultaat meer dan 3 SD verwijderd van de groepsmediaan

+: voor de u-score ligt uw resultaat verder van de mediaan dan de vaste limiet d toestaat

* In dit geval bestaat de eerste stap uit het controleren van de manier waarop ik de methode uitvoer; als de situatie niet verbetert, kan de methode zelf in vraag gesteld worden.

1. Distributie van Pz en Pu

De P_Z- en P_U-distributies (percentage z- en u-scores buiten limietwaarden) worden voor het geheel van de laboratoria van de cyclus 2021 weergegeven in Figuur 1. Daarenboven worden de kenmerken van de distributie van de P_Z- en P_U-waarden weergegeven in Tabel IV en vergeleken met deze van de voorgaande jaren in respectievelijk de Tabellen V en VI. **De door Sciensano gekozen kritische drempel is P(90), zowel voor P_Z als voor P_U.**

Citaties enkel voor P_Z wijzen eerder in de richting van een specifiek probleem van het laboratorium zelf, citaties enkel voor P_U daarentegen wijzen eerder in de richting van een mogelijks probleem met de performantie van de methode. Citaties voor Pu en Pz, wijzen meestal in de richting van een probleem van het laboratorium zelf.

Elk jaar worden de resultaten van de laboratoria met Pz en Pu overschrijdingen geanalyseerd. De laboratoria met de 10% hoogste Pz en Pu waarden worden extra opgevolgd.

Figuur 1. Cumulatieve PZ- en PU-diagrammen voor het geheel van de laboratoria tijdens de cyclus 2021.

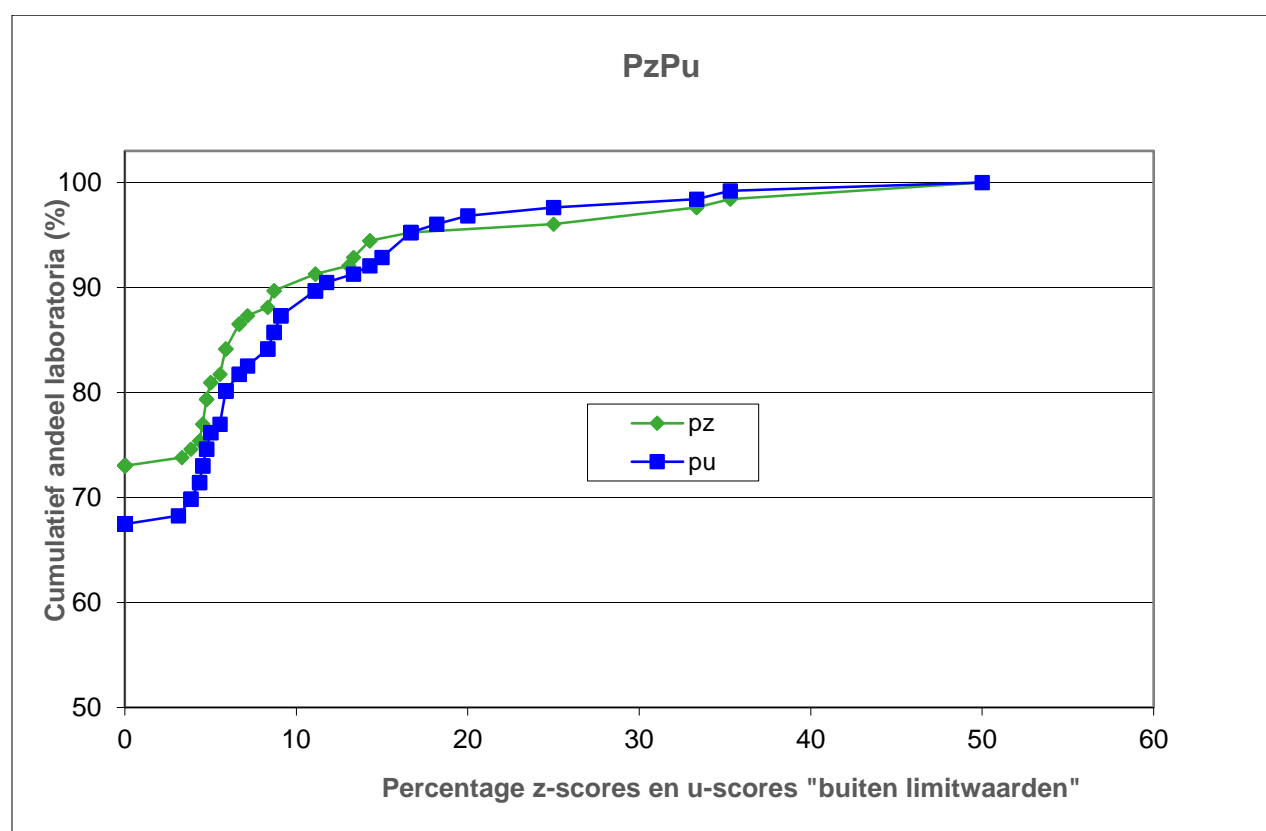
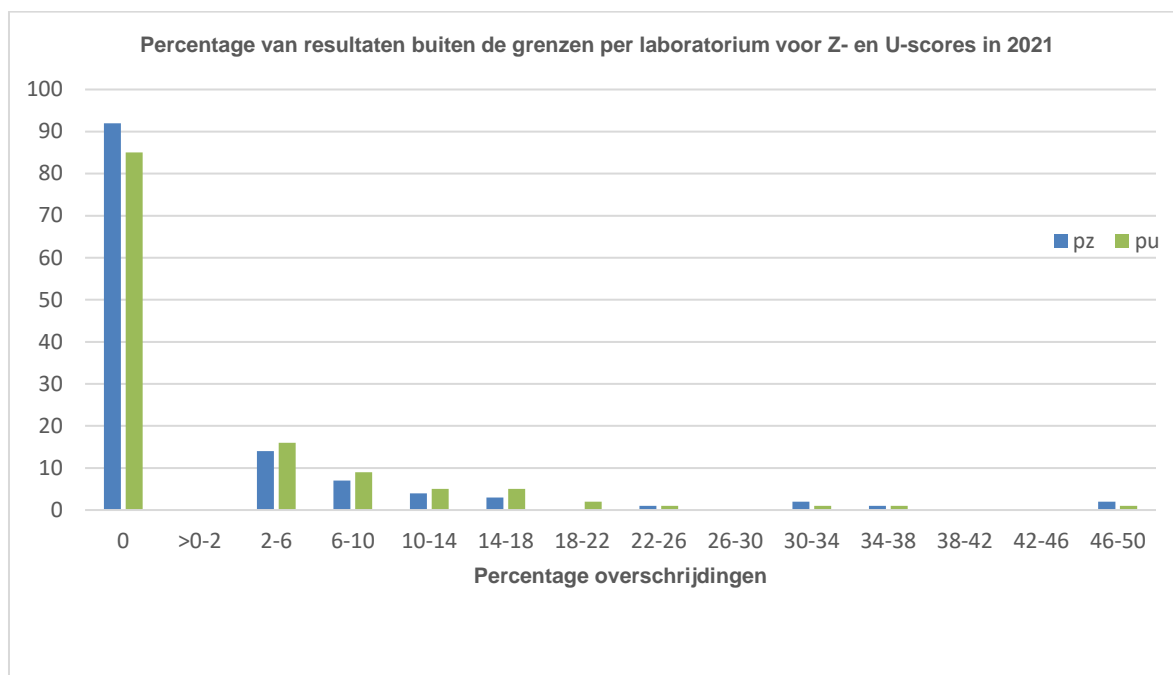


Figure 2.



In 2021 hebben 92/126 laboratoria (73%) een z-score van 0 gekregen (geen enkele citatie).
85/129 laboratoria (67.4%) hebben een u-score van 0 gekregen (geen enkele citatie).

Onderstaande tabel toont de karakteristieken van de P_Z- en P_U-verdelingen.

Tabel III. Verdeling van PZ en PU voor het geheel van de deelnemende laboratoria (N=126) voor de cyclus 2021.

Percentielen	PZ	PU
P(05)	0.00 %	0.00 %
P(10)	0.00 %	0.00 %
P(20)	0.00 %	0.00 %
P(25)	0.00 %	0.00 %
P(30)	0.00 %	0.00 %
P(40)	0.00 %	0.00 %
P(50)	0.00 %	0.00 %
P(60)	0.00 %	0.00 %
P(70)	0.00 %	4.10 %
P(75)	4.22 %	4.94 %
P(80)	5.00 %	5.88 %
P(90)	9.90 %	11.44%
P(95)	16.07 %	16.67 %
P(99)	46.32 %	44.80 %

← Drempelwaarden voor PZ en PU voor 2021

Tijdens de cyclus 2021 kunnen wij dus vaststellen dat:

- - **90%** van de laboratoria minder dan **9.9%** resultaten buiten de limieten $M \pm 3 SD$ hebben afgeleverd, of minder dan 9.9% z-scores “buiten de limieten” ($|z| > 3 SD$) hebben behaald.
- **10%** van de laboratoria meer dan 9.9% resultaten buiten de limieten $M \pm 3 SD$ hebben afgeleverd, of meer dan 9.9% z-scores “buiten de limieten” ($|z| > 3 SD$) hebben behaald.
- - **90%** van de laboratoria minder dan **11.44%** resultaten buiten de vaste limieten “d” hebben afgeleverd, of minder dan 11.44% u-scores “buiten de limieten” ($|u| > d$) hebben behaald.
- **10%** van de laboratoria meer dan 11.44% resultaten buiten de vaste limieten “d” hebben afgeleverd, of meer dan 11.44% u-scores “buiten de limieten” ($|u| > d$) hebben behaald.

Tabel IV. Kenmerken van de distributie van de PZ-waarden voor de cycli 2009 tot 2021: aantal laboratoria (N), percentielen (p) van de PZ-distributie (P(p)), minimum en maximum

Cycle	N	P(25)	P(50)	P(75)	P(90)	P(95)	P(99)	Min – max
2009	185	0.0%	2.3%	5.1%	10.7%	14.3%	23.8%	0 – 25.0%
2010	178	0.0%	2.4%	6.9%	11.7%	20.1%	35.4%	0 – 66.7%
2011	172	0.0%	0.0%	5.3%	11.5%	16.8%	30.0%	0 – 42.1%
2012	169	0.0%	0.0%	5.6%	9.2%	13.6%	25.8%	0 – 33.3%
2013	164	0.0%	0.0%	0.0%	12.1%	19.7%	42.1%	0 – 50.0%
2014	159	0.0%	0.0%	6.1%	11.1%	17.5%	28.5%	0 – 50.0%
2015	155	0.0%	0.0%	5.8%	11.5%	16.7%	33.3%	0 – 36.4%
2016	153	0.0%	0.0%	5.3%	11.1%	17.1%	27.4%	0 – 33.3%
2017	148	0.0%	0.0%	5.3%	12.5%	20.3%	36.9%	0 – 53.3%
2018	140	0.0%	0.0%	3.7%	11.1%	14.3%	33.9%	0 – 75.0%
2019	132	0.0%	0.0%	4.2%	9.1%	15.5%	45.1%	0 – 50.0%
2020	129	0.0 %	0.0%	4.4 %	10.1 %	11.3 %	41.6 %	0 – 50.0%
2021	126	0.0 %	0.0%	4.2%	9.9%	16.0%	46.3%	0 – 50.0%

De algemene performantie van de laboratoria blijft stabiel in 2021 in vergelijking met de vorige cycli. We kunnen tevens een kleine stijging van de resultaten buiten de limieten voor de P(99) bemerken en een kleine afname van de resultaten buiten de limieten voor de P90.

Tabel V. Kenmerken van de distributie van de PU-waarden voor de cycli 2009 tot 2021: aantal laboratoria (N), percentielen (p) van de PU-distributie (P(p)), minimum en maximum.

Cycle	N	P(25)	P(50)	P(75)	P(90)	P(95)	P(99)	Min – max
2009	185	0.0%	0.0%	3.7%	7.1%	8.3%	16.0%	0 – 25.0%
2010	178	0.0%	3.6%	8.7%	16.7%	20.7%	44.1%	0 – 66.7%
2011	172	0.0%	0.0%	6.7%	12.0%	15.0%	30.0%	0 – 38.9%
2012	169	0.0%	0.0%	6.7%	11.4%	18.2%	34.7%	0 – 45.5%
2013	164	0.0%	0.0%	6.4%	15.9%	21.9%	36.8%	0 – 50.0%
2014	159	0.0%	0.0%	6.1%	12.6%	20.0%	25.7%	0 – 50.0%
2015	155	0.0%	0.0%	4.6%	9.6%	13.3%	21.8%	0 – 26.7%
2016	153	0.0%	0.0%	8.3%	15.2%	24.3%	31.3%	0 – 50.0%
2017	148	0.0%	0.0%	6.7%	15.1%	25.9%	41.1%	0 – 53.3%
2018	140	0.0%	0.0%	3.5%	11.2%	15.3%	40.7%	0 – 66.7%
2019	132	0.0%	2.6%	8.4%	14.7%	25.0%	45.3%	0 – 50.0%
2020	129	0.0%	0.0%	5.0%	10.5%	20.0%	45.3%	0 – 50.0%
2021	126	0.0%	0.0%	4.9%	11.4%	16.7%	34.8%	0 – 50.0%

De performantie van de laboratoria blijft stabiel in 2021 in vergelijking met de vorige cycli. We kunnen tevens een stijging van de resultaten buiten de limieten voor de P(90) bemerken.

Doorheen de cycli kunnen de performanties waargenomen voor bepaalde parameters positief of negatief evolueren en dit kan o.a. gerelateerd zijn aan de concentraties van de te evalueren parameters aanwezig in de stalen. Bij stalen met concentraties aan de grens van het meetbereik verhoogt de heterogeniteit tussen de resultaten en dit vertaalt zich in een verhoging van de CV en een verminderde performantie wat gevolgen heeft op het globale aantal citaties waargenomen in de loop van de cyclus.

2. Pz en Pu per parameter

Tabel VII toont het percentage z- en u-citatie's bekomen voor elk van de parameters en dit sinds de cyclus 2014. Deze PZ- of PU-waarden voor een gegeven parameter tijdens een EKE-cyclus dienen te worden beschouwd als maat voor de kwaliteit waarmee deze parameters worden gemeten en worden bepaald door factoren m.b.t. de kwaliteit van de gebruikte methoden enerzijds, en de analytische kwaliteit van de laboratoria anderzijds.

Table VI. PZ en PU van de parameters geanalyseerd door het geheel van de laboratoria sinds 2014.

	Pz								Pu							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Amikacine	3.7%	2.0%	2.9%	4.0%	2.8%	3.7%	4.1%	4.2%	6.0%	6.3%	6.4%	7.1%	4.9%	5.3%	1.5%	1,4%
Carbamazepine	4.5%	0.3%	1.4%	4.7%	5.1%	1.4%	3.0%	2.3%	2.4%	2.1%	4.2%	3.6%	3.8%	3.4%	3.0%	3,5%
Digoxine	3.9%	6.6%	3.0%	2.7%	5.5%	4.3%	4.1%	3.0%	3.1%	1.4%	4.9%	4.4%	3.8%	5.0%	2.1%	1,9%
Gentamicine	1.7%	2.7%	0.9%	5.4%	4.0%	1.7%	1.1%	0.0%	3.4%	0.9%	2.7%	8.9%	8.0%	9.2%	1.1%	0,0%
Lithium	6.3%	5.1%	6.0%	6.8%	1.9%	3.5%	4.3%	1.4%	7.5%	3.4%	12%	5.5%	2.3%	3.5%	1.4%	0,7%
Paracetamol	5.1%	5.0%	8.9%	1.4%	3.1%	4.8%	3.5%	2.8%	15%	3.4%	6.9%	1.4%	2.5%	5.2%	3.0%	4,0%
Fenytine	4.5%	3.5%	3.6%	4.7%	4.6%	3.4%	3.8%	3.0%	3.3%	4.2%	2.5%	5.7%	6.0%	5.1%	1.2%	2,0%
Salicylaate	1.7%	0.0%	0.0%	5.4%	5.7%	4.2%	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	5.4%	0.0%	8.3%	2.0%	0,0%
Valproïnezuur	2.6%	4.5%	2.6%	4.1%	1.5%	2.9%	2.2%	3.1%	1.4%	2.3%	3.2%	4.3%	2.1%	5.4%	6.3%	5,6%
Vancomycine	2.7%	5.3%	6.3%	3.7%	2.0%	3.0%	0.8%	1.8%	2.4%	3.5%	7.5%	6.5%	2.6%	6.4%	7.4%	5,4%

- Dit jaar zien we een afname van het percentage citatie's voor **P_U** voor alle parameters behalve voor carbamazepine, paracetamol en fenytine.
- We merken tevens een verlaging in het percentage citatie's voor alle parameters behalve voor amikacine, valproïnezuur en vancomycine voor **P_Z**.

3. Pz en Pu per parameter en per staal

Tabellen VII en VIII tonen het percentage z- en u-citatie vastgesteld voor elk van de stalen geëvalueerd tijdens de cyclus 2021.

Tabel VII. Pz per parameter en per staal voor de cyclus 2021.

	Technopath	Bio-Rad	Technopath
	(serum)	(serum)	(serum)
	R/17719	R/17132	R/18494
	2021/1	2021/2	2021/3
AMIKACINE	4,22%	0,00%	8,57%*
CARBAMAZEPINE	4,84%	0,00%	1,72%
DIGOXINE	2,41%	0,00%	6,59%*
GENTAMICINE	0,00%	0,00%	0,00%
LITHIUM	2,90%	0,00%	-
PARACETAMOL	3,39%	1,79%	3,23%
FENYTOÏNE	3,18%	1,49%	4,48%
SALICYLAAT	0,00%	0,00%	0,00%
VALPROÏNEZUUR	3,23%	3,09%	3,09%
VANCOMYCINE	4,17%	0,00%	1,25%

* Het hoge percentage citaties voor **amikacine** voor het staal **R/18494** is voornamelijk terug te vinden bij de gebruikers van de Syva Emit.methode.

* Het hoge percentage citaties voor **digoxine** voor het staal **R/18494** is voornamelijk terug te vinden bij de gebruikers van de BioMérieux Vidas en Roche/Hitachi - cobas c 501 methoden.

Tabel VIII. Pu per parameter en per staal voor de cyclus 2021.

	Technopath	Bio-Rad	Technopath
	(serum)	(serum)	(serum)
	R/17719	R/17132	R/18494
	2021/1	2021/2	2021/3
AMIKACINE	1,41%	1,41%	1,43%
CARBAMAZEPINE	4,84%	1,89%	3,45%
DIGOXINE	2,41%	0,00%	3,30%
GENTAMICINE	0,00%	0,00%	0,00%
LITHIUM	1,45%	0,00%	-
PARACETAMOL	3,39%	5,36%	3,23%
FENYTOÏNE	0,00%	1,49%	4,48%
SALICYLAAT	0,00%	0,00%	0,00%
VALPROÏNEZUUR	8,60%*	5,16%	3,09%
VANCOMYCINE	4,17%	5,56%	6,25%

* Het hoge percentage citaties voor **valproïnezuur** voor de staal **R/17719** is niet te wijten aan een specifiek methode.

4. PZ en PU per parameter en per methode

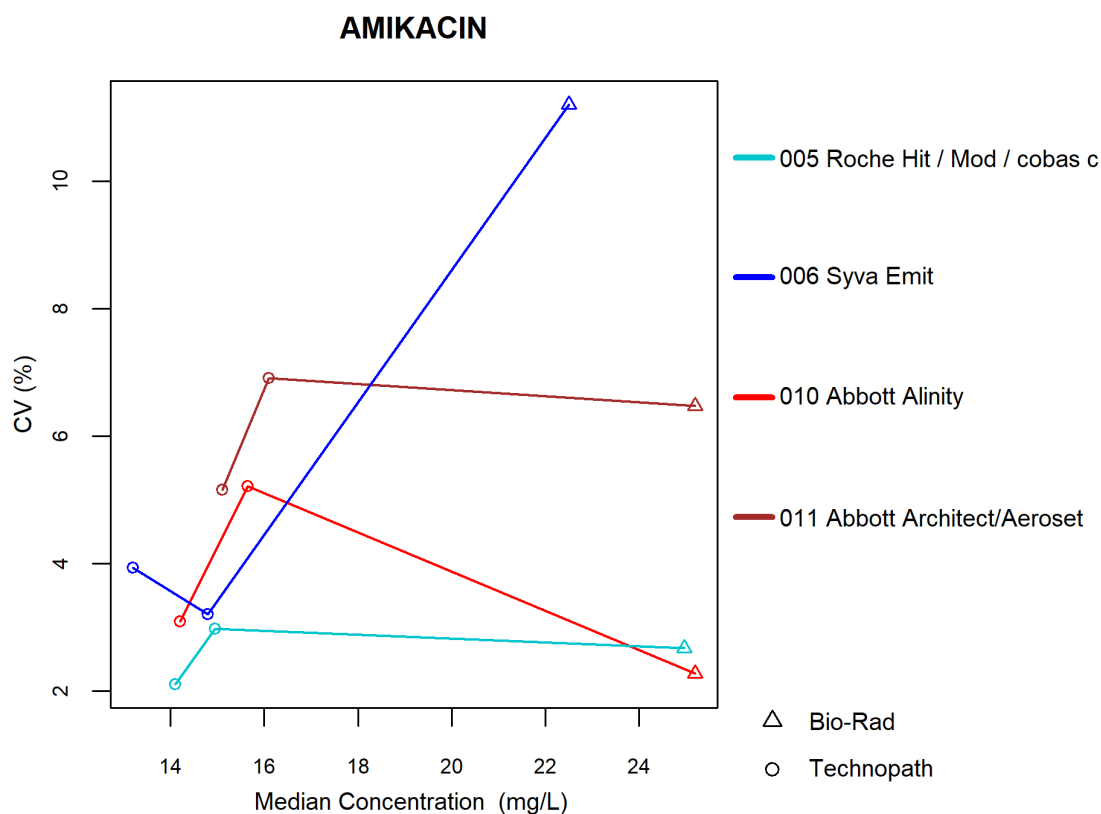
Het risico voor z-citaties hangt af van de CV van de methode: hoe hoger de CV van een methode, hoe minder vlug een “afwijkend” resultaat wordt geciteerd. Daarentegen, hoe lager de CV, hoe hoger het citatierisico voor de resultaten die zich verwijderen van de groepsmediaan. In enkele uitzonderlijke gevallen, indien de CV van een methode zeer laag is, kunnen er resultaten waarvoor de afwijking klinisch niet relevant is (geen overschrijding van de d-limiet) geciteerd worden. Dit soort situatie komt in het algemeen slechts voor bij kleine groepen van gebruikers.

Het risico voor u-citaties is afhankelijk van de verhouding tussen de vaste limiet “d” en de CV van de methode (d/CV): dit risico verhoogt indien de verhouding “ d/CV ” verlaagt. Met andere woorden, voor een gegeven “d”, zal de methode met de laagste CV theoretisch het laagste u-citatierisico vertonen, de methode met de hoogste CV zal theoretisch het hoogste citatierisico vertonen.

In wat volgt wordt telkens per parameter en per methode de CV getoond in functie van de mediane concentraties en het aantal z- en u-citaties. Het type monster staat telkens rechts onderaan de grafiek vermeld.

4.1. Amikacine

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



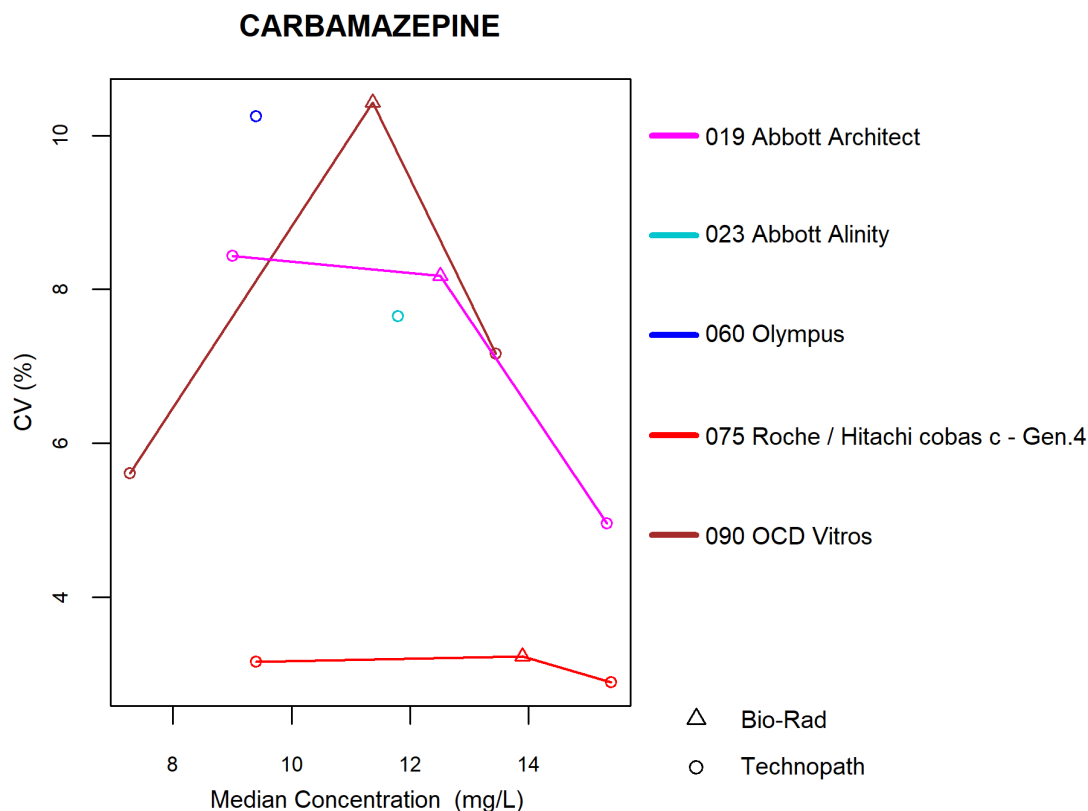
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van amikacine zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
005 Roche Hit / Mod / cobas c	42	126	5	3,97%	0	0,00%
006 Syva Emit	9	26	3	11,54%	1	3,85%
010 Abbott Alinity	9	23	1	4,35%	1	4,35%
011 Abbott Architect/Aeroset	13	37	0	0,00%	1	2,70%

* d_{AMIKACINE} : 16% - ±1.1 mg/L (cf. p 9)

4.2. Carbamazepine

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van carbamazepine zijn weergegeven in onderstaande tabel.

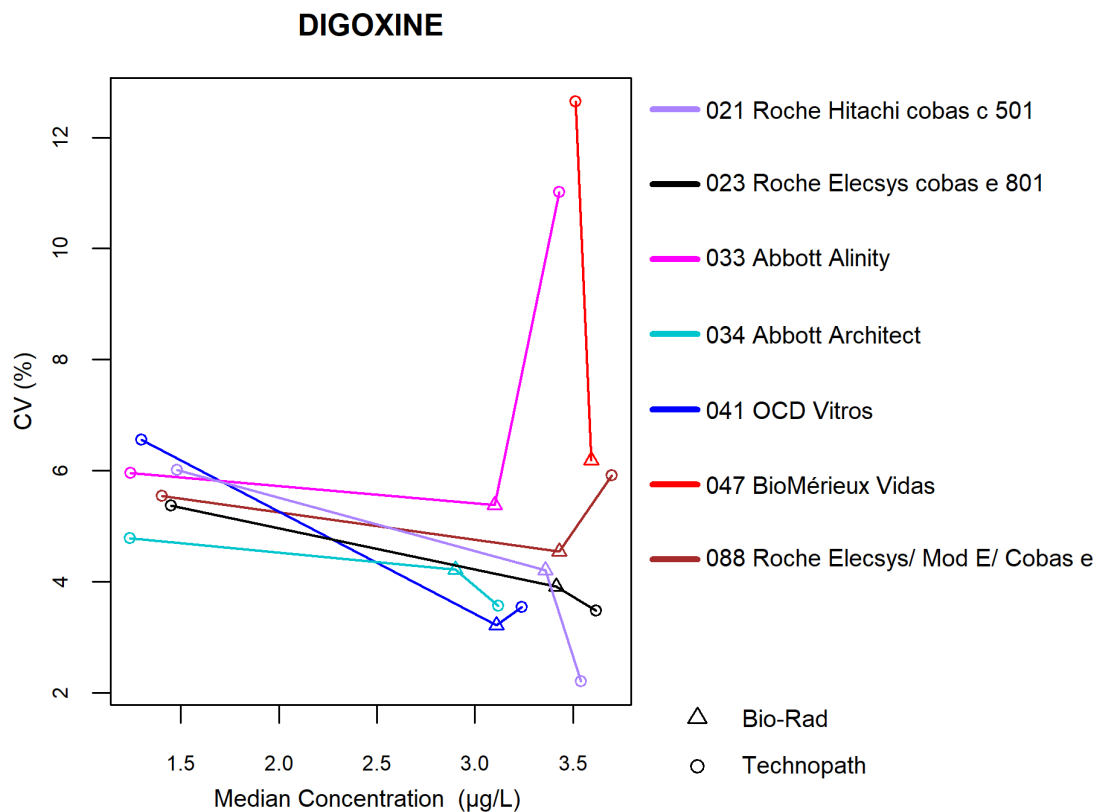
De methode met de meeste citaties voor de z-scores is **Abbott Alinity**.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb $ z > 3$	P_z	Aantal $ u > d^*$	P_u
019 Abbott - Architect.	12	36	0	0,00%	3	8,33%
023 Abbott Alinity	6	6	1	16,67%	1	16,67%
060 Olympus	6	6	0	0,00%	1	16,67%
075 Roche / Hitachi cobas c - Gen.4	35	107	3	2,80%	1	0,93%
090 OCD Vitros	6	18	0	0,00%	0	0,00%

* $d_{\text{CARBAMAZEPINE}}$: 12% (cf. p 9)

4.3. Digoxine

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



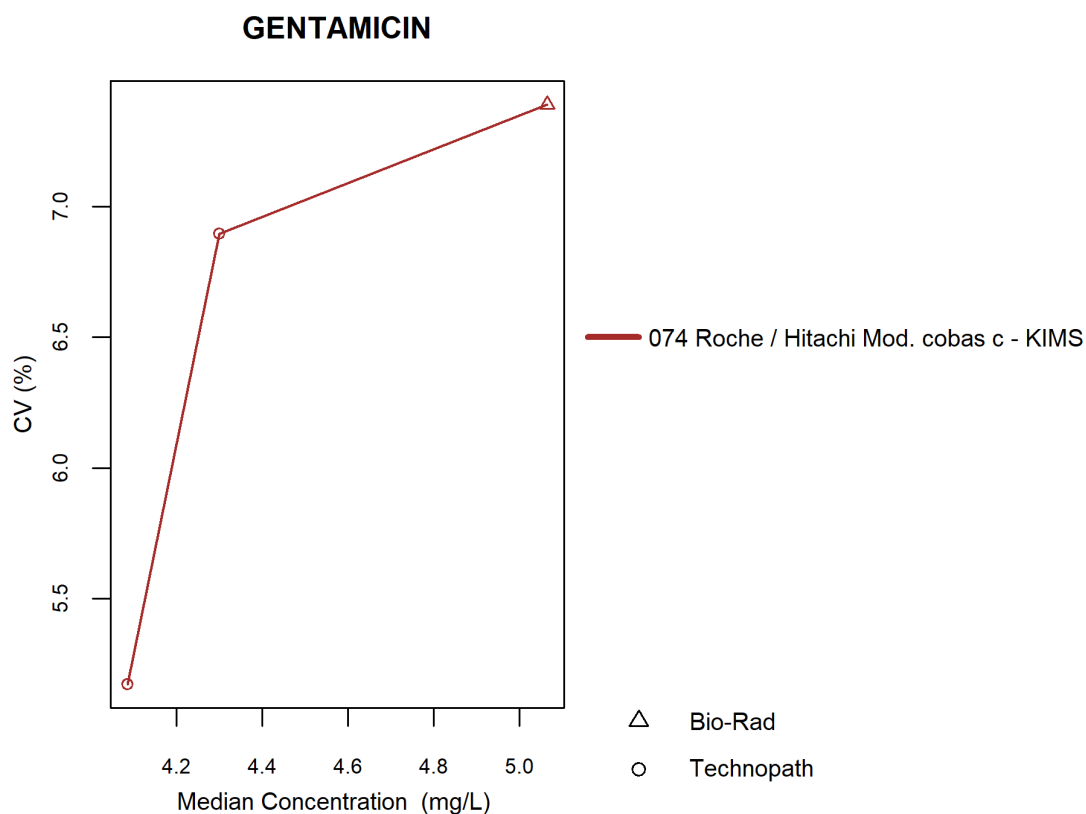
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van digoxine zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
021 Roche Hitachi cobas c 501	21	60	4	6,67%	0	0,00%
023 Roche Elecsys cobas e 801	11	43	1	2,33%	1	2,33%
033 Abbott Alinity	11	31	1	3,23%	2	6,45%
034 Abbott Architect	14	44	0	0,00%	0	0,00%
041 OCD Vitros	7	21	1	4,76%	1	4,76%
047 BioMérieux Vidas	6	12	1	8,33%	1	8,33%
088 Roche Elecsys/ Mod E/ Cobas e	20	54	0	0,00%	0	0,00%

* d_{DIGOXINE} : 17%

4.4. Gentamicine

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



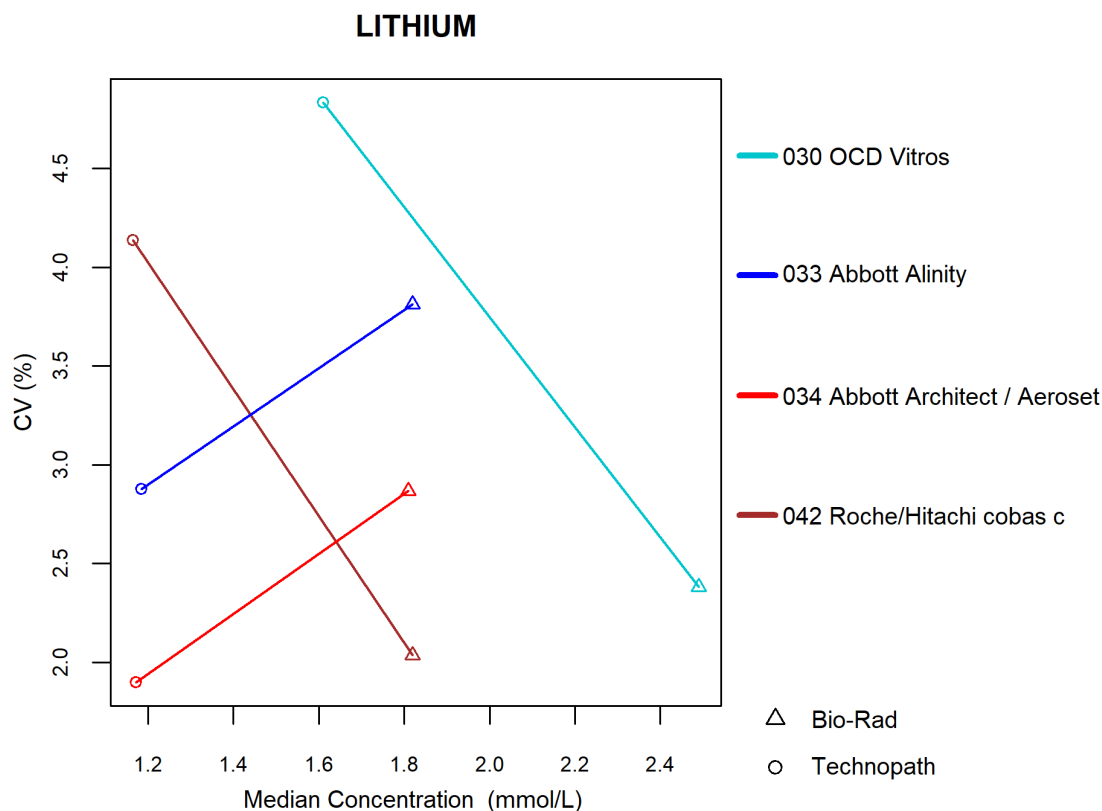
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van gentamicine zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
074 Roche / Hitachi Mod. cobas c - KIMS	16	47	0	0,00%	0	0,00%

* d_{GENTAMICINE} : 18.0% (cf. p 9)

4.5. Lithium

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



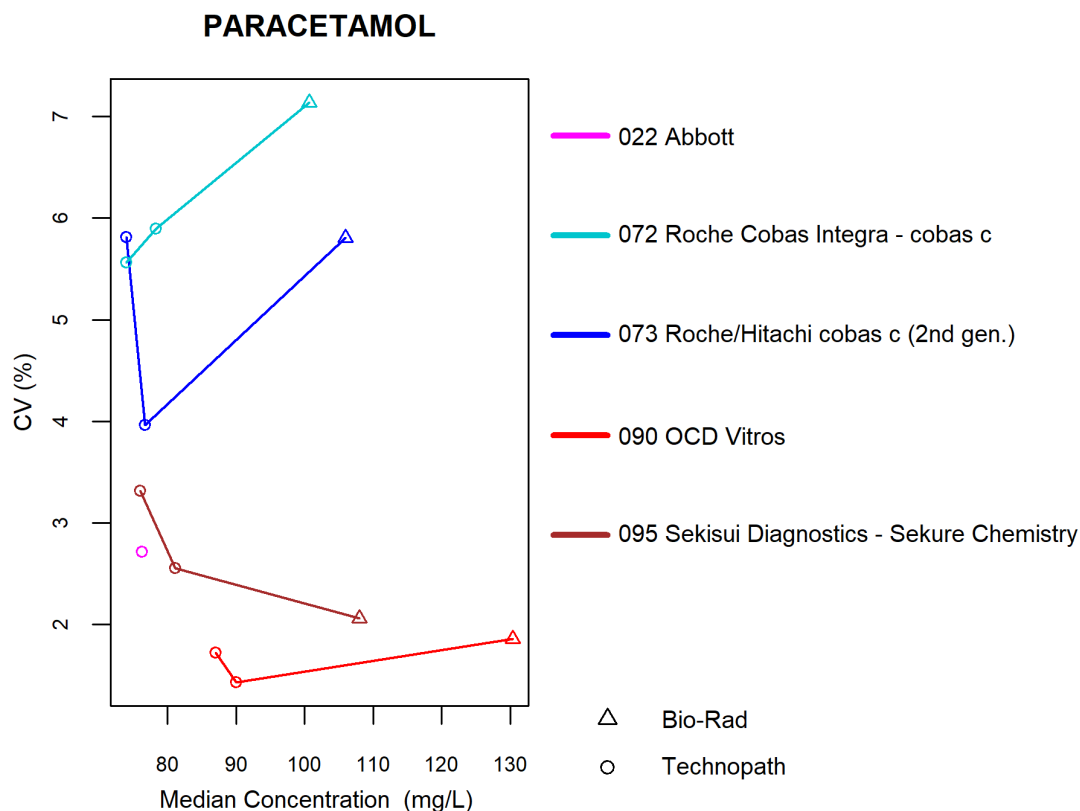
Het aantal en het percentage z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van lithium zijn weergegeven in de tabel hieronder.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
030 OCD Vitros	7	14	0	0,00%	0	0,00%
033 Abbott Alinity	11	21	1	4,76%	1	4,76%
034 Abbott Architect / Aeroset	9	17	1	5,88%	0	0,00%
042 Roche/Hitachi cobas c	44	89	0	0,00%	0	0,00%

* d_{LITHIUM} : 13% - ±0.1 mmol/L

4.6. Paracetamol

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



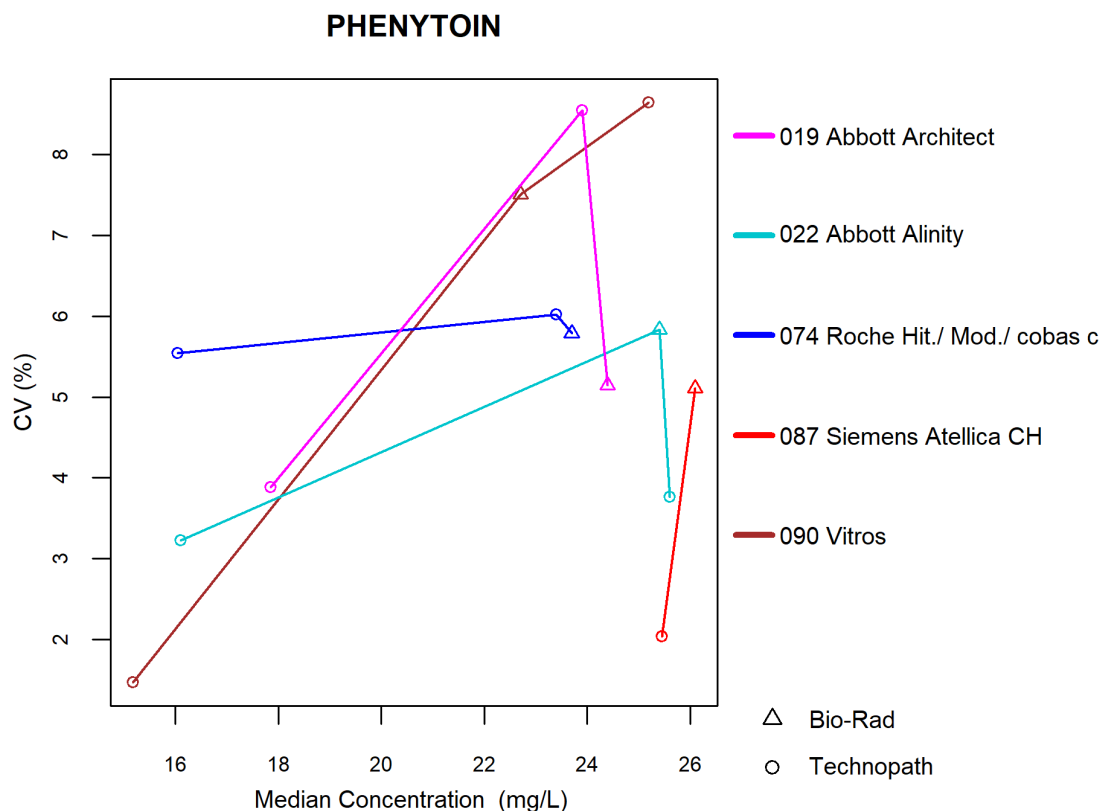
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van paracetamol zijn weergegeven in de tabel hieronder.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
022 Abbott Alinity	7	7	0	0,00%	0	0,00%
072 Roche Cobas Integra - cobas c	13	36	2	5,56%	4	11,11%
073 Roche/Hitachi cobas c (2nd gen.)	25	75	1	1,33%	1	1,33%
090 OCD Vitros	7	21	0	0,00%	0	0,00%
095 Sekisui Diagnostics - Sekure Chemistry	14	38	2	5,26%	2	5,26%

* d_{PARACETAMOL} : 13% - ±4.6 mg/L

4.7. Fenytoïne

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



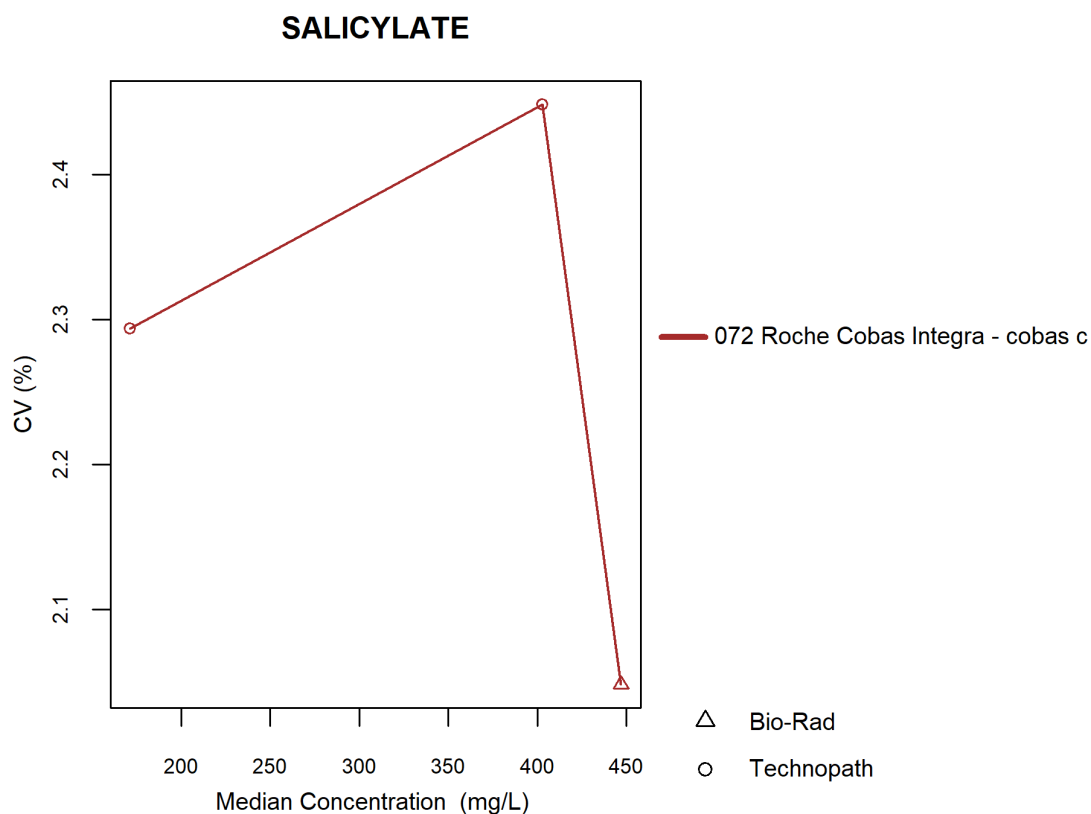
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van la fenytoïne zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
019 Abbott Architect	11	33	2	6,06%	2	6,06%
022 Abbott Alinity	9	28	2	7,14%	1	3,57%
074 Roche Hit./ Mod./ cobas c	37	106	1	0,94%	1	0,94%
087 Siemens Atellica CH	6	12	1	8,33%	0	0,00%
090 Vitros	6	18	0	0,00%	0	0,00%

* d_{FENYTOÏNE} : 16%

4.8. Salicylzuur

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



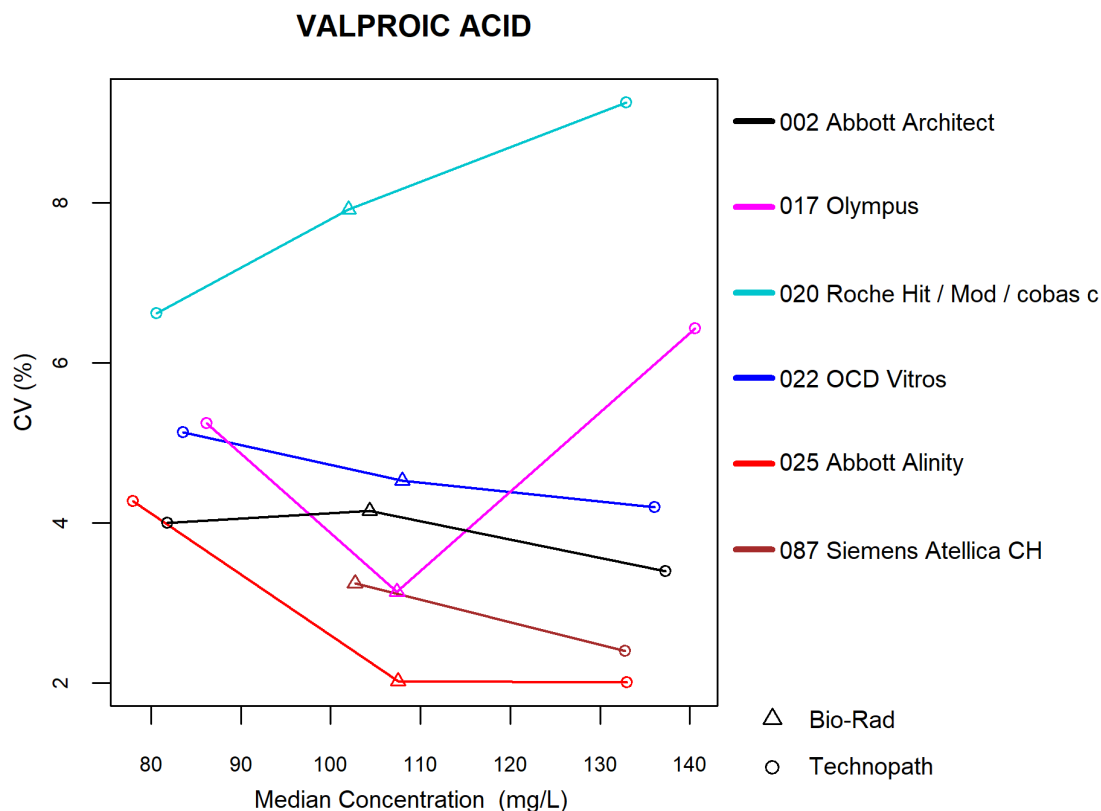
Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor de enige doseringsmethode van salicylzuur met meer dan 6 deelnemers, Roche, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
072 Roche Cobas Integra - cobas c	13	37	0	0,00%	0	0,00%

* d_{SALICYLAAT} : 13%

4.9. Valproïnezuur

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van zijn weergegeven in onderstaande tabel.

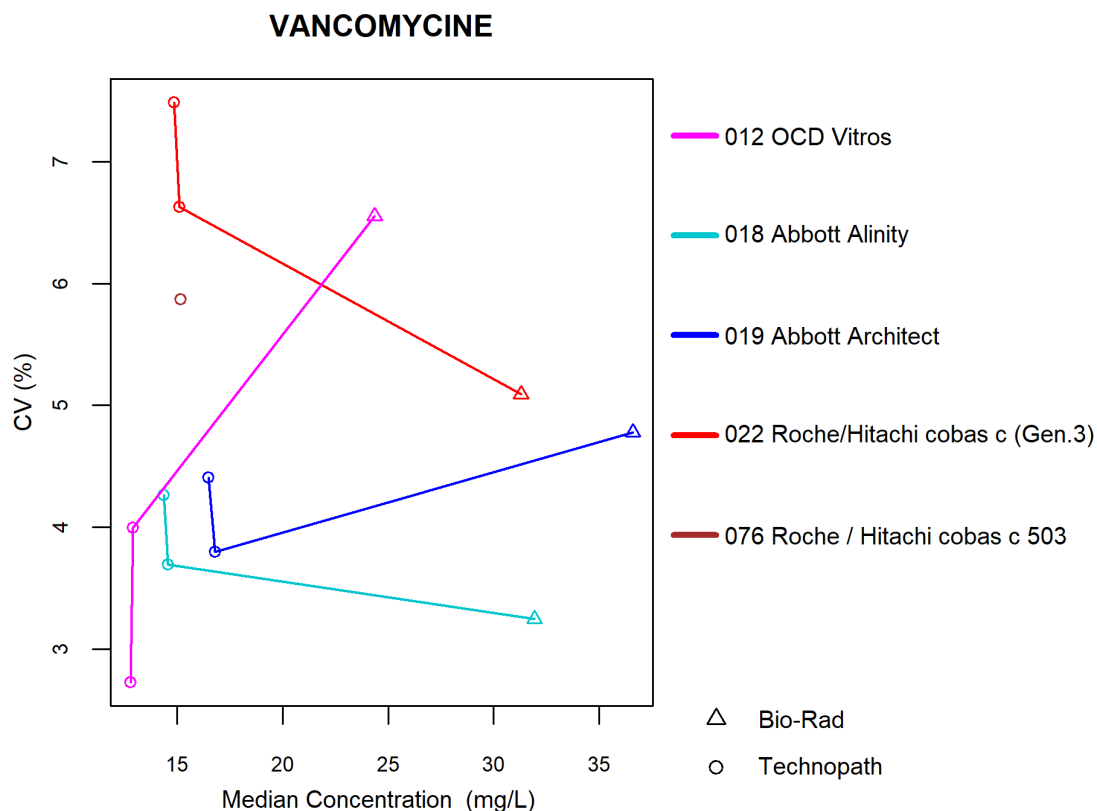
Merken we op dat 11 resultaten werden geciteerd voor de methode **Roche Hit/Mod/cobas c** voor de u-score.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
002 Abbott Architect	15	44	3	6,82%	2	4,54%
017 Olympus	8	23	1	4,35%	1	4,35%
020 Roche Hit / Mod / cobas c	51	144	2	1,39%	11	7,64%
022 OCD Vitros	9	27	0	0,00%	0	0,00%
025 Abbott Alinity	12	37	3	8,11%	2	5,40%
087 Siemens Atellica CH	6	12	0	0,00%	0	0,00%

* d_{ACIDE VALPROIQUE} : 12%

4.10. Vancomycine

De volgende figuur illustreert de intra-methode variabiliteit (CV) waargenomen voor elk van de methoden, in functie van de medianen gerapporteerd tijdens de cyclus 2021.



Het aantal en het percentage van de z-scores en de u-scores “buiten de limieten” gerapporteerd voor elk van de doseringsmethoden van vancomycine zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Merken we op dat 9 resultaten werden geciteerd voor de methode **Roche/Hitachi cobas c (Gen.3)** voor de u-score.

Methode (>6 laboratoria)	Aantal lab.	Aantal resultaten	Nb z > 3	P _z	Aantal u > d*	P _u
012 OCD Vitros	8	24	0	0,00%	1	4,17%
018 Abbott Alinity	8	30	1	3,33%	1	3,33%
019 Abbott Architect	10	30	2	6,67%	1	3,33%
022 Roche/Hitachi cobas c (Gen.3)	45	134	1	0,75%	9	6,72%
076 Roche /Hitachi cobas c 503	6	6	0	0,00%	0	0,00%

* d_{VANCOMYCINE} : 12% (cf. p 9)

EINDE

© Sciensano, Brussel 2022.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.