

# Real change or natural fluctuation?

Citation for published version (APA):

Hilderink, J. M. (2021). *Real change or natural fluctuation? Linking laboratory results to clinical practice*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210330jh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210330jh](https://doi.org/10.26481/dis.20210330jh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Two major purposes for using laboratory results are: 1) diagnosing or ruling out a disease and 2) monitoring changes in the clinical condition of a patient. When using laboratory results for the latter purpose, physicians often have to determine whether an observed change between serial measurements is a 'real change' or a 'random fluctuation'. Currently, physicians rely on their intuition and clinical experience, sometimes combined with using population based reference values. However, intuition and clinical experience are not the same across all physicians, and population based reference values based on between-subject biological variation are generally unsuitable for monitoring serial laboratory results within an individual.

To monitor changes in the clinical condition of a patient in a consistent and fact based way, the physician needs to apply principles of laboratory medicine in daily clinical practice. This thesis is about this intersection. It uses data on biomarkers to calculate within-subject biological variation estimates to facilitate evidence based approach for the monitoring of laboratory results over time. Further, it brings theoretical laboratory medicine findings to a user-friendly application that can help physicians to discriminate between 'real changes' and 'random fluctuations' when interpreting serial laboratory results.

This thesis starts with a general introduction and addresses four major topics. The general introduction (*chapter 1*) describes the 'clinical challenge' that physicians face when it comes to interpreting laboratory results in further detail, and touches upon the (ir)relevance of population-based reference values when it comes to medical decision making.

The first major topic is the development of the medical smartphone app *Labtracker*. This app calculates the probability of change between two serial measurements and provides an individualized and objective assessment of the likelihood of a true change. With this, *Labtracker* interprets the magnitude of change between serial laboratory results, while taking into account the biological variation of the observed parameter, the time interval between the measurements and the analytical variation. In *chapter 2*, the background and underlying calculation algorithm of the medical smartphone app *Labtracker* is described.

The second major topic concerns the provision of reliable data on within-day biological variation in healthy subjects that can extend the current datasets. Availability of data on within-subject biological variation is incomplete, which limits evidence-based interpretations of serial laboratory results in clinical practice. *Chapters 3-7* provide a reference data set that extends the current knowledge of within-subject biological variation, to be used for calculations of Reference Change Values (RCV), with emphasis on the variation within 24 hours.

The third major topic concerns the comparison between within-subject biological variation in healthy and non-healthy subjects. A largely unverified assumption for the validity of using the RCV in clinical practice is that within-subject biological variation does not change substantially in various chronic diseases, compared to healthy subjects. It is assumed that the variability around a person's homeostatic set-point is relatively constant in health and chronic diseases. In *chapters 4-7*, we tested this assumption by comparing the within-subject biological variation from patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and aortic valve stenosis with healthy subjects and did not identify biological variation shifts of a magnitude that would invalidate the use of RCV's, calculated with within-subject biological variation data from healthy subjects, in these patients.

Fourth, the external validation of the medical smartphone app *Labtracker* (*chapter 8*). We evaluated concordance rates of *Labtracker* calculations with medical students, medical residents and experienced physicians and showed progressively better concordance rates with *Labtracker* with increasing clinical experience. With this *Labtracker* may benefit clinical decisions related to monitoring of a patient.

Lastly, *chapter 9* contains a general discussion of the work presented in this thesis and provides directions for further research.

## Samenvatting

Twee belangrijke doelen voor het gebruik van laboratoriumresultaten zijn: 1) het diagnosticeren of uitsluiten van een ziekte en 2) het volgen van veranderingen in de klinische toestand van een patiënt. Bij het gebruik van laboratoriumresultaten voor dit laatste doel moeten artsen vaak bepalen of een waargenomen verandering tussen opeenvolgende metingen een 'echte verandering' of een 'willekeurige fluctuatie' is. Momenteel vertrouwen artsen vaak op hun intuïtie en klinische ervaring, soms gecombineerd met het gebruik van op de bevolking gebaseerde referentiewaarden. Intuïtie en klinische ervaring zijn echter niet bij alle artsen hetzelfde, en op de populatie gebaseerde referentiewaarden op basis van biologische variatie tussen proefpersonen zijn over het algemeen niet geschikt voor het monitoren van seriële laboratoriumresultaten binnen een individu.

Om veranderingen in de klinische toestand van een patiënt op een consistente en op feiten gebaseerde manier te volgen, moet de arts de principes van laboratoriumgeneeskunde toepassen in de dagelijkse klinische praktijk. Dit proefschrift gaat over dit snijpunt. Het gebruikt gegevens over laboratoriumparameters om schattingen van biologische variaties binnen een proefpersoon te berekenen om een *evidence-based* benadering voor het monitoren van laboratoriumresultaten in de tijd te vergemakkelijken. Verder brengt het theoretische laboratoriumgeneeskundige bevindingen naar een gebruiksvriendelijke toepassing die artsen kan helpen onderscheid te maken tussen 'echte veranderingen' en 'willekeurige fluctuaties' bij het interpreteren van seriële laboratoriumresultaten.

Dit proefschrift begint met een algemene inleiding en behandelt vier hoofdonderwerpen. De algemene inleiding beschrijft de 'klinische uitdaging' waarmee artsen worden geconfronteerd als het gaat om het interpreteren van laboratoriumresultaten in meer detail, en gaat in op de (ir)relevantie van op de bevolking gebaseerde referentiewaarden als het gaat om medische besluitvorming.

Het eerste onderwerp is de ontwikkeling van de medische smartphone-app *Labtracker*. Deze app berekent de kans op verandering tussen twee opeenvolgende metingen en produceert een individuele en objectieve beoordeling van de kans op een echte verandering. Hiermee interpreteert *Labtracker* de omvang van de verandering tussen opeenvolgende laboratoriumresultaten, rekening houdend met de biologische variatie van de waargenomen parameter, het tijdsinterval

tussen de metingen en de analytische variatie. In *hoofdstuk 2* wordt de achtergrond en het onderliggende rekenalgoritme van de medische smartphone-app *Labtracker* beschreven.

Het tweede onderwerp in dit proefschrift betreft het leveren van betrouwbare gegevens over biologische variatie binnen de dag bij gezonde proefpersonen die de huidige datasets kunnen uitbreiden. De beschikbaarheid van gegevens over biologische variatie binnen een proefpersoon is momenteel onvolledig, wat op bewijs gebaseerde interpretaties van opeenvolgende laboratoriumresultaten in de klinische praktijk beperkt. *Hoofdstukken 3-7* bieden een set aan gegevens die de huidige kennis van binnen-persoons biologische variatie uitbreidt, om te worden gebruikt voor berekeningen van het 'kritisch verschil', ook wel de *reference change value* (RVC) genoemd, met de nadruk op de variatie binnen 24 uur.

Het derde onderwerp in dit proefschrift betreft de vergelijking tussen biologische variatie binnen individuen bij gezonde en niet-gezonde individuen. Een grotendeels niet-geverifieerde aanname voor de validiteit van het gebruik van het *kritisch verschil* in de klinische praktijk is dat de biologische variatie binnen de patiënt niet substantieel verandert bij verschillende chronische ziekten, vergeleken met gezonde proefpersonen. Aangenomen wordt dat de variabiliteit rond het homeostatische setpoint van een persoon relatief constant is bij gezondheid en chronische ziekten. In de *hoofdstukken 4-7* hebben we deze aanname getest door de biologische variatie binnen patiënten van patiënten met chronische nierziekte (CKD) en aortaklepstenose met gezonde proefpersonen te vergelijken en identificeerden we geen biologische variatie schommelingen van een omvang die het gebruik van het kritisch verschil, berekend met binnen-persoons biologische variatiegegevens van gezonde proefpersonen, bij deze patiënten.

Het vierde onderwerp in dit proefschrift betreft de externe validatie van de medische smartphone-app *Labtracker* (*hoofdstuk 8*). We evalueerden concordantie percentages van *Labtracker*-berekeningen met coassistenten, arts-assistenten en ervaren internisten en toonden progressief betere concordantie percentages met *Labtracker* met toename van klinische ervaring. Hiermee kan *Labtracker* klinische beslissingen met betrekking tot de monitoring van een patiënt ten goede komen.

Tenslotte bevat *hoofdstuk 9* een algemene bespreking van het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd en het geeft suggesties voor verder onderzoek.