

IQC/metodevalidering: Kartlegging av presisjon og middelvei (target).

Endring siden forrige versjon

Tilpasset rutiner på Kalnes.

Hensikt

Sikre riktig fremgangsmåte ved beregning av analytisk impresisjon og kontrollens middelvei (*target*) for alle målemetoder.

Målgruppe

Prosedyren gjelder for kvalifisert personell ved Senter for laboratoriemedisin, SØ.

Definisjoner

Presisjon:

«Overensstemmelse mellom uavhengige måleresultater oppnådd med en måleprosedyre under angitte betingelser»

Presisjon er et kvalitativt begrep. Kvantitativt måler vi impresisjonen som et uttrykk for tilfeldig feil, den uttrykkes som standardavvik (sd), varians(sd^2) og/eller variasjonskoeffisient (CV).

Repeterbarhet:

«Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme målestørrelse utført under samme målebetingelser»

Målingene utføres under forhold med minst mulig variasjon i analysebetingelsene i eget laboratorium; samme målemetode og -instrument, samme operatør og under samme bruksbetingelser (samme reagenslot, samme kalibrering etc). Gir et mål på innen serie variasjonen (s_{aw} : standardavvik analytisk within) og er et uttrykk for den minste variasjonen vi kan oppnå med analysemetoden. Repeterbarhet vurderes i forhold til reproduserbarhet for å finne de vesentligste kildene til tilfeldige feil. Man skal oppgi hvilken del av måleområdet repeterbarheten gjelder for og spesifisere målebetingelsene.

Reproduserbarhet:

«Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme målestørrelse utført under endrede målebetingelser»

Tall for reproduserbarhet (sd_{at} : standardavvik analytisk total) får man når målingene utføres under forhold med størst mulig variasjon i analysebetingelsene i eget laboratorium med samme metode. Slike variasjoner skal inneholde ulike produksjoner, oppbevaring og behandling av reagens og kalibrator/bruksstandard, flere kalibreringer, ulike operatører etc. Dersom analysen gjøres på flere instrumenter, vil dette også gi en variasjon. Man skal oppgi hvilken del av måleområdet reproduserbarheten gjelder for, og man bør spesifisere hvilke variabler som har inngått i måleperioden.

Ved innkjøring av nye metoder kan foreløpige verdier for reproduserbarhet beregnes over en periode på minimum 20 dager. Reproduserbarheten skal deretter beregnes fra en lengre tidsperiode (3-6 mnd) for å få med flere variabler. Den blir så brukt til å fastsette overvåkningsregler. Til dette benyttes data fra IQC.

Mål for repeterbarhet: Det er ønskelig at denne verdien er mindre enn eller lik produsentens oppgitte verdier.

Mål for reproduserbarhet (Kvalitetsmål og analytiske variasjonskoeffisienter (CVa%)):

- Intraindividuell biologisk variasjon (CV_{bw}):

Optimalt:	$CV_{at} < 0,25 \times CV_{(bw)}$
Ønskelig:	$CV_{at} < 0,50 \times CV_{(bw)}$
Minimum:	$CV_{at} < 0,75 \times CV_{(bw)}$
- Verifisere det produsenten angir (lik eller bedre sd eller CV)
- Klinisk nytteverdi

Reproduserbarheten (hos oss kalt analytisk variasjon og forkortet CV_a %) skal verifiseres jevnlig, både totalt og for hver enkelt seksjon og instrument. Dokumenteres i periodisk oversikt og evt AMS. Emne på faggruppemøte i samråd med medisinskfaglig ansvarlig.

Fremgangsmåte

Presisjon skal kartlegges ved anskaffelse av nytt kontrollmateriale, ved lotskifte IQC, ved etablering av nye metoder og ved innføring av nye analyser. Dersom ønskelig kan prosedyren også følges for pasientmateriale ved estimering av 95 % konfidensintervall for kritiske nivå og referanseintervall for analytten.

Anbefalt metode ved metodevalidering

Ved innkjøring av ny metode og nytt instrument er det viktig å se på innen serie variasjonen (1x20) før det er aktuelt å gå videre med andre undersøkelser. Det er en fordel at både pasientmateriale og kontrollmateriale benyttes for å undersøke om variasjonen er den samme. Vurderingen av behov og valg av metode foretas ved planlegging av metodevalidering/verifisering.

- Repeterbarheten kan bestemmes ved å analysere prøve-/kontrollmateriale flere ganger i en serie (1x20). Ulempen med denne metoden er at innen-serie variasjonen bestemmes på grunnlag av en enkelt serie.
- Retningslinjene fra CLSI EP15-A3 kan følges, ved å analysere prøve-/kontrollmateriale i 5 replikater i 5 serier over 3-5 dager (5x5). Det kan da beregnes både innen-serie og mellom-serie variasjon.
- Pasientprøver analyseres i duplikat ved metodesammenligning, og presisjon på disse beregnes i Analyse-it.
- Etablering av 95 % konfidensintervallet i kritiske nivå for pasientmateriale:
Velg ut pasientprøver i aktuelle nivå (pass på at det er nok materiale, evt. kan prøver i samme nivå pooler), som dekker referanseintervallet og/eller andre kritiske nivå for pasientbehandling.
Analyser prøvene i 2-5 replikater pr serie i 5 påfølgende dager (avhengig av prøvemengde og holdbarhet).
Antall målinger hver dag skal være det samme (ved kort holdbarhet, analyseres ulike nivå 20 ganger i en og samme serie).

Anbefalt metode ved nytt IQC-materiale eller lotskifte IQC

Kartlegging av repeterbarhet (sd_{av}) og reproduserbarhet (sd_{at}) gjøres ved alle seksjoner, eventuelt på alle instrument. Det benyttes kontrollmateriale.

- Velg kontrollmateriale i minst to nivå
- Analyser kontrollene i minst 20 replikater (repetbarhet)
- Analyseringen skal gå over minst 20 dager/serier (reproduserbarhet)

Resultatene lagres i AMS dersom mulig, eller føres på regnearket: [A1/7.3/1.02-01 Presisjonsundersøkelse for interne kvalitetskontroller; n=<20](#). Skjema lagres som resultatdokument i EK.

Hematologi: Lotskifte kontrollmateriale

Kontrollmateriale til overvåking av hematologi har kortere holdbarhet enn andre typer kontroller, og innkjøring av nye produksjoner gjøres derfor hyppigere. Alle hematologi instrumentene skal beregne egen middelvei/target for IQC, og 2 standardavvik (som skal defineres på instrumentet) beregnes på bakgrunn av fastsatt analytisk variasjonskoeffisient (CV_a %).

1. Ved bestilling av kontrollmateriale beregnes ekstra volum til innkjøring av ny middelvei.
2. Innkjøring av ny verdi beregnes ved analysering over 4-5 dager.
3. Totalt analyseres materialet 20 ganger, flere ganger dersom slengere.
4. Resultatene plottes i egne regneark [Lotskifte IQC Celldyn Sapphire](#) eller [Lotskifte IQC Advia 2120](#) i EK.
5. Beregnet middelvei/target legges inn på instrumentet med grenser beregnet ut i fra ny middelvei og gjeldende CV_a %.
6. Arket fylles ut og lagres som resultatdokument i EK.

Kontroll av resultatene med henblikk på slengere

α -test: Lag tids-diagram for gjennomsnittet og differansen. Vurder visuelt om noen av resultatene er en slenger. Bekreft mistanken med en α -test:

$$\alpha_{\text{obs}} = \frac{\text{tvilsom verdi} - \bar{x}}{S} \quad \alpha_{\text{kritisk}} = \text{fra } \alpha\text{- tabell i tabellsamling. } \bar{x} = \text{middelverdi}$$

$$\alpha_{\text{obs}} > \alpha_{\text{kritisk}} = \text{slenger}$$

Grubbs test: Pål Rustad har utarbeidet et eget regneark med denne testen og regnearket ligger på NKK's hjemmesider: www.nkk-ekv.com/84240410 (forklaring følger arket).

Man kan også sette grense på ± 3 SD av gjennomsnittet. Et resultat utenfor dette forkastes, og behandles som en slenger.

Sammenheng mellom innen serie-, mellom serie- og total variasjon

Denne sammenhengen og beregningene utføres manuelt etter formlene i dette avsnitt eller elektronisk med regnearket [A1/7.3/1.02-01 Presisjonsundersøkelse for interne kvalitetskontroller: n=<20](#) på følgende måte:

- Beregning av repeterbarhet (innen serie standardavvik):

- a) Kontrollmateriale duplikater:

$$sd_{\text{aw}} = \sqrt{(\sum d^2 / 2n)} \quad d = \text{differansen} \quad n = \text{antall serier}$$

- b) Pasientmateriale:

$$sd_{\text{aw}} = \sqrt{(\sum s_i^2 / n)} \quad s_i = \text{innen serie standardavvik beregnet for hver serie} \\ n = \text{antall serier (forutsetter likt antall målinger hver dag)}$$

- Beregning av reproduserbarhet (totalt standardavvik):

Beregn intern reproduserbarhet (total varians, sd_{at}^2) av analyseresultatenes gjennomsnittverdi (\bar{x}):

$$sd_{\bar{x}}^2 = (\sum \bar{x}^2 - (\sum \bar{x})^2 / n) / n - 1$$

Den totale varians for gjennomsnittsverdien \bar{x} ($S \bar{x}^2$) vil være summen av mellom serie varians (sd_{ab}^2) og innen serie varians for \bar{x} . Da \bar{x} er gjennomsnittet av duplikater, vil innen serie variansen for \bar{x} være $sd_{\text{aw}}^2 / 2$.

Vi får da: $sd_{\bar{x}}^2 = sd_{\text{ab}}^2 + sd_{\text{aw}}^2 / 2$

Det kan være interessant å se sammenhengen mellom innen serie-, mellom serie- og total variasjonen.

Sammenhengen og beregningene utføres på følgende måte:

$$\text{Beregn mellom serie variansen:} \quad sd_{\text{ab}}^2 = sd_{\bar{x}}^2 - sd_{\text{aw}}^2 / n$$

(n = ant prøver: kontrollmateriale n = 2, pasientmateriale n = 2-5)

$$\text{Deretter kan den totale varians beregnes:} \quad sd_{\text{at}}^2 = sd_{\text{ab}}^2 + sd_{\text{aw}}^2$$

$$\text{Standard avvik beregnes ved å ta roten av variansen:} \quad sd_{\text{at}} = \sqrt{(sd_{\text{ab}}^2 + sd_{\text{aw}}^2)}$$

- Beregning av variasjonskoeffisient (CV_a) i %: $CV_a \% = (sd * 100) / \bar{x}$

F-test

Varians på kontrollmateriale og pasientmateriale i samme nivå sammenlignes for å undersøke om det er signifikant forskjell ved bruk av F-test:

$$F_{\text{obs}} = \frac{\text{høyeste varians}^2}{\text{laveste varians}^2} \quad F_{\text{kritisk}} = \text{fra tabell}$$

$$F_{\text{obs}} > F_{\text{kritisk}} = \text{signifikant forskjell på variasjonen (se F-tabell i tabellsamling)}$$

X-Y diagram

Man kan vise sammenhengen mellom CV_a % og konsentrasjonen i et x-y diagram (konsentrasjonen på x-aksen, og CV_a % på y-aksen). Dette gjøres for å se om det er forskjell på CV_a % -ene ved ulike konsentrasjoner av analytten.

Oppfølging

Etter lotskifte eller metodevalidering har vi beregnet noen foreløpige tall for «target» og standard avvik. Target og standard avvik skal vurderes og eventuelt justeres med jevne mellomrom ([Justering av target, CVa % og kontrollregel, prosedyre](#)). Dette arbeidet gjøres i samarbeid mellom fagansvarlig, kvalitetsrådgiver og medisinsk faglig ansvarlig.

Felles CV_a % for felles analyser i SØ, se prosedyre: [A1/7.1-04 IQC: Beregning av felles middelværdi, CVa %, TEa og overvåkingsregler](#).

Dokumentasjon

- Lotskifte IQC: Resultatene lagres i AMS, eller føres på regneark: [A1/7.3/1.02-01 Presisjonsundersøkelse for interne kvalitetskontroller: n=<20, Lotskifte IQC Advia 2120](#) eller [Lotskifte IQC Celldyn Sapphire](#). Skjema lagres som resultatdokument i EK.
- Metodevalidering: Resultat lagres i valideringsrapport i EK, rådata finnes i AMS og/eller på avdelingsområdet.

Referanser

[A1/7.1-04](#)

IQC: Beregning av felles middelværdi, CVa %, TEa og overvåkingsregler.

[A1/7.1.1-02](#)

Lotskifte IQC Advia 2120

[A1/7.1.1-03](#)

Lotskifte IQC Celldyn Sapphire

[A1/7.1.6-03](#)

Justering av target, CVa % og kontrollregel, prosedyre

[A1/8.3-01](#)

Analyse-it

[A1/8.3.2-07](#)

Veiledning til valideringsplan og valideringsrapport, medisinsk biokjemi

[A1/8.3.3-16](#)

Kvalitetsmål og analytiske variasjonskoeffisienter (CVa%)

-
-
-

[NKK Valideringsmål](#)

[NA Dok. nr. 48a Klinisk kjemi](#)

Vedlegg

Slutt på Prosedyre