

NKKs RAPPORTVEILEDER - GENERELL DEL

8.03.11

Innhold

Generelt om materialer som benyttes i ekstern kvalitetsvurdering	2
Poolet normalmateriale eller pasientmateriale	2
Flytende humant materiale tilsatt komponent	2
Kommersielle materialer, flytende eller frysetørkede	2
Inndeling av resultater i metodegrupper	3
Kommentar	3
Statistikk	4
Tillagt verdi	4
Konsensusverdi	4
Verdi sporbar til referansemetode	4
Standardavvik (SD) og variasjonskoeffisient (CV)	4
Antall resultater, n	5
Eksklusjonskriterier for resultat som ikke skal være med i beregningsgrunnlaget	5
% Avvik fra tillagt verdi	5
Nøyaktighet versus riktighet	5
Bruk av justeringsfaktor	6
Andre beregninger	6
Statistikk for alle resultater	6
Standard Error of Mean (SEM)	6
Akseptgrenser	6

Generelt om materialer som benyttes i ekstern kvalitetsvurdering

Den vanskeligste oppgaven for en arrangør av ekstern kvalitetsvurdering (EKV) er ofte å fremskaffe et hensiktsmessig kontrollmateriale. Samtidig som man ønsker at materialet skal være mest mulig likt en pasientprøve, ønsker man å kunne presentere forskjellige konsentrasjoner av komponentene, og endelig ønsker man stabilitet over den perioden det forventes at analyseringen skal foregå. Av erfaring ønsker vi uansett at materialet skal være manipulert minst mulig, det vil si at det utsendte materialet bør være **kommutabelt** (ombyttelig) med pasientmateriale. Ofte må arrangøren gjøre kompromisser, derfor benyttes ulike typer av kontrollmateriale:

Poolet normalmateriale eller pasientmateriale

I tilfeller der komponenten er tilstrekkelig stabil og der det er mulig å fremskaffe flere konsentrasjoner av denne, benyttes nativt materiale. Eksempelvis til hematologi, koagulasjon, HbA1c, blodfolat, myokardmarkører, tumormarkører, tørrkjemiprogram og graviditetstester. Fremskaffelse av slike materialer er imidlertid forbundet med visse etiske regler, det er ressurskrevende og avhengig av velvillige laboratorier og/eller velvillige pasienter for å få samlet slikt materiale. Materialet har begrenset holdbarhet, det er derfor spesielt viktig at laboratoriene noterer ankomstdato og behandler prøven som angitt i instruksjonen.

Flytende humant materiale tilsatt komponent

Undertiden kan man benytte et poolet materiale og tilsette den aktuelle komponenten i ulike konsentrasjoner. Eksempel på dette er serum til digitoksin samt serum og blod til alkohol.

Kommersielle materialer, flytende eller frysetørkede

Kommersielle materialer har de fordelene at de kan opparbeides slik at et utvalg av komponenter foreligger i ønskede konsentrasjoner over hele måleområdet, og materialene er garantert stabile. Ulempen er ofte mangel på kommutabilitet, dels som følge av at stoffer kan være fjernet fra og/eller tilsatt til det opprinnelige materialet, dels kan matriks være endret under opparbeidelsesprosessen, som følge av tilsetningsstoffer, frysetørring etc. De fleste materialer som benyttes er fremstilt fra humant materiale, men av og til må man ty til materiale eller tilsetningsstoffer av annen opprinnelse, og til og med syntetiske løsninger benyttes, som for eksempel for blodgass.

Ofte ser vi mangel på kommutabilitet hos kontrollmaterialene som benyttes ved at metodeforskjeller blir annerledes, gjerne større (av og til mindre) enn vi forventer ut fra forholdene i ferskt materiale. Erfaringmessig viser flytende materiale mindre matriks-effekter enn frysetørkede, fordi frysetørkeprosessen i noen grad kan ødelegge tertiærstrukturen av proteiner.

Likevel er vi av praktiske hensyn henvist til å benytte kommersielle materialer i mange av programmene. For eksempel bruker Labquality for en stor del kommersielle materialer til generell medisinsk biokjemi, hormoner, medikamenter og proteiner.

Inndeling av resultater i metodegrupper

Ideelt sett ønsker vi at alle rutinemetoder skal gi overensstemmende resultat, men det gjør de ikke alltid. Det kan ha flere årsaker, for eksempel:

- ulik spesifisitet hos metodene
- ulik sporbarhet for kalibratoren
- matrikseffekter i materialet

Derfor grupperes resultatene i metodegrupper. Metoder/måleinstrument som er nært beslektet eller som erfaringsmessig gir samme resultater, blir gjerne gruppert i samme gruppe. Her er det to motstridende hensyn å ta. En detaljert inndeling etter metoder/måleinstrument kan gi god informasjon om eget resultat i forhold til andre resultat utført med samme metode/måleinstrument. Men der dette fører til at antall resultater i enkelte grupper blir lavt, kan statistikken for disse gruppene bli usikker. På den annen side, ved en liten grad av oppdeling sammenlikner man eget resultat med middelveidien/median for mange metoder/måleinstrument, og eventuelle metodeforskjeller kan være skjult.

I prinsippet grupperes de resultater sammen som man har grunn til å anta gir god overensstemmelse, for eksempel:

- Ulike metoder der man ikke har erfart statistisk signifikante forskjeller i nivå (Eks: Labquality - vanlige våtkjemi-metoder for glukose, kolesterol, etc).
- Metoder som har lik kalibrering (Eks: Labquality - proteiner)
- Metodevarianter som er forventet å gi overensstemmende resultat (Eks: Labquality - IFCC-kompatible enzymmetoder, NOKLUS - hematologi, celledtelling)
- Flere analysesystem fra samme leverandør som antas å være samkalibrert (Eks: Labquality - klinisk kjemi, Abbott Architect, Axzym, IMX)

Analysesystemer som benytter tørrkjemi grupperes *alltid* for seg fordi disse teknologiene erfaringsmessig er følsom for matrikseffekter.

For mange av programmene med immunkjemiske metoder, (eks hormoner, tumormarkører), er det, på grunn av kompleksiteten i denne type metoder, erkjent at ulike metoder kan gi forskjellige resultater også i pasientmateriale. Derfor praktiseres en detaljert inndeling for immunkjemiske metoder (med delvis unntak av proteiner).

Når det gjelder koagulasjonsprogram fra NOKLUS grupperes APTT og Fibrinogen etter reagens mens Protrombintid grupperes etter reagens og kalibrator.

Kommentar

Det er viktig å være klar over om eget resultat er sammenliknet med en gruppe av beslektede metoder samlet i en *metodegruppe* eller om det dreier seg om sammenlikning innen ett analysesystem/*metode/måleinstrument*. Betegnelse metode/måleinstrument og metodegruppe benyttes noe om hverandre, men metodegruppens navn skulle være selvforklarende. Generelt er tillagt verdi, når denne er en middelveid/median, knyttet til dataene fra en metodegruppe.

Når kommersielle materialer (som ikke er kommutable) benyttes, må vurdering av eget resultat ofte begrense seg til sammenlikning med egen metodegruppe men for enkelte programmer (Medisinsk Biokjemi, Labquality) finnes tilgjengelig en rapport med middelvei og standardavvik/CV for alle metodene i en metodegruppe.

Sammenlikning *mellom metodegrupper* kan da gi misvisende bilde fordi alle metoder er utarbeidet med tanke på pasientsera.

Statistikk

Tillagt verdi

– den verdi som laboratoriets avvik er beregnet fra. Tillagt verdi kan være en konsensusverdi eller det kan være en verdi sporbar til en referansemetode. For semikvantitative og kvalitative metoder baseres som oftest tillagt verdi enten på kjent mengde tilsetninger eller svar fra kvantitative metoder, tellinger eller titerbestemmelser.

Konsensusverdi

Som tillagt verdi benyttes ofte "konsensusverdi" som er *korrigert middelvei/median for vedkommende metodegruppe*, det vil si middelveien/median etter at sterkt avvikende resultater er ekskludert. Middelveien/medianen oppgis ofte med ett siffer mer enn laboratoriene benytter for innrapportering av enkelte resultatet.

Verdi sporbar til referansemetode

Verdi fastsatt av referanselaboratorium

Verdier fastsettes med referansemetode på fersk frosne materialer der man forventer at materialet ikke er beheftet med matrikseffekter. Verdien skal være angitt med usikkerhet. Et eksempel er NOKLUS' HbA1c-materialer som får fastsatt verdi fra referanselaboratorium i Nederland.

Overført verdi

I programmet Medisinsk biokjemi, 2-nivå, forsøker man å benytte flytende materialer som enten er fersk frosne, eller minimalt prosesserte. For slike materialer kan man få gode tillagte verdier ved å la noen få rutinelaboratorier med målesystemer fra ulike produsenter måle materialene og et referansemateriale samtidig, og overføre verdier fra referansematerialet ved en enkel beregning. Slike verdier kalles overførte verdier. Ved å benytte ulike metoder ved en slik overføring, vil man kunne få en realistisk verdi både for den overførte verdien og dens usikkerhet.

Standardavvik (SD) og variasjonskoeffisient (CV)

Beregnes som *korrigert standardavvik/variasjonskoeffisient for vedkommende metodegruppe* (det vil si standardavviket/variasjonskoeffisienten etter at sterkt avvikende resultater er ekskludert).

Kommentar

For en del analyser er presisjonen i nedre del av måleområdet av mindre klinisk betydning (eks. enzymene, bilirubin, osv), og metodene er heller ikke optimalisert for den nedre delen av måleområdet. I slike tilfeller kan CV % fort bli høy, uten at man bør legge særlig vekt på dette. For andre analyser er lave verdier forbundet med patologi (eks TSH, B12, osv), og presisjons-observasjonene (CV eller SD) er svært viktige kvalitetsparametre.

Antall resultater, n

Antall resultater som er tatt med i den statistiske beregningen etter at sterkt avvikende resultat er ekskludert.

Kommentar

n bør helst være over 6, til nød 4 for at den statistiske beregningen skal gi noen mening. Labquality gjør statistiske beregninger så sant det foreligger mer enn ett resultat, men statistiske beregninger på grunnlag av mindre enn 4 enkelt-resultater bør bare vurderes som grovt veiledende. NOKLUS gjør ikke statistiske beregninger dersom det er < 8 resultater.

Eksklusjonskriterier for resultat som ikke skal være med i beregningsgrunnlaget

- Prøver analysert og innsendt *etter* angitt frist for analysedato eller innrapporteringsdato.
- Mangelfull utfylling av resultatskjema.
- Resultat rapportert som "mindre enn" eller "større enn"
- I enkelte tilfeller kan sterkt avvikende resultater bli ekskludert manuelt etter skjønnsmessig vurdering.

For mer spesifikke eksklusjonskriterier, se rapportveileder for den enkelte EKV-organisasjon

% Avvik fra tillagt verdi

Angir % avvik i positiv eller negativ retning mellom eget resultat og den tillagte verdien for den aktuelle metodegruppen. En del resultater oppgis vanligvis med 2-3 siffer. Ved å ta med et ekstra siffer i middelverdiene kan avviket beregnes mer eksakt.

Eksempel, Digitoksin:

Uten ekstra siffer i middelverdi: $x_{mid} = 30 \mu\text{mol/L}$, eget res. = $31 \mu\text{mol/L}$, % avvik = 3,3 %

Med ekstra siffer i middelverdi: $x_{mid} = 30,4 \mu\text{mol/L}$, eget res. = $31 \mu\text{mol/L}$, % avvik = 2,0 %

Nøyaktighet versus riktighet

I Labquality-systemet sender laboratoriene inn resultater fra **enkelt-målinger**, og får testet sin **nøyaktighet** i forhold til tillagt verdi. Et enkelt-resultat rommer både systematisk og tilfeldig feil, dvs. totalfeil. Nøyaktigheten reflekterer kvaliteten i en tilfeldig måling og påvirkes både av presisjon og riktighet for målingen .

Alternativt kan det arrangeres riktighet-studier der man spesielt vil gi laboratoriene et mål for den systematiske feilen, gjerne i forhold til en tillagt verdi fastsatt med referansem metode. I slike studier reduserer man den tilfeldige feilen ved å utføre replikater og beregner middelveidien av disse (den tilfeldige feilen reduseres med $\frac{1}{\sqrt{n}}$.) Den Nordiske riktighetsstudien våren 2002 var et eksempel på dette.

I NOKLUS-systemet analyserer deltakerne som oftest kontrollprøven i duplikat (gjelder kvantitative program) og sender inn begge resultatene. NOKLUS beregner middelveidien som resultat – et "usikkert" estimat av riktighet.

Bruk av justeringsfaktor

I mange tilfeller benytter laboratoriene justeringsfaktor (ofte mindre enn 10 %), for eksempel for at to instrumenter skal stemme overens, eller at resultatet skal være sporbart til et referansemateriale, eller av andre årsaker. Instruksjonen fra Labquality er at laboratoriets resultat skal reflektere pasientresultatet, det vil si man skal benytte justeringsfaktoren ved innrapportering av resultater hvis faktoren også benyttes på pasientprøvene. Det er i NKK Informerer, september 2010 informert om at alle norske laboratorier fra dette tidspunkt skal rapportere kun resultater UTEN slike lokale justeringer, altså en annen regel enn den inntil videre anbefaler. Grunnen til dette vedtaket i NKK er at i alle fall de norske resultatene skal representere den faktiske kvaliteten til metoden. Det er viktig at laboratoriene er klar over dette.

Andre beregninger

Statistikk for alle resultater.

Som det fremgår av de numeriske oversiktene under histogrammene, beregnes også middelveidi, standardavvik og variasjonskoeffisient av *alle* resultatene samlet som ett datasett.

Standard Error of Mean (SEM)

Standard Error of Mean angir standardavviket til den beregnede middelveidien:

$$SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Kommentar

SEM beregnes av og til for å kunne vurdere i hvilket konsentrasjonsområde man med rimelig sannsynlighet kan formode at middelveidien ligger. Ved sammenlikning av flere middelveidier kan for eksempel $X \pm 2*SEM$ si noe om middelveidien er statistisk forskjellig (på 95 % nivå). Som formelen viser, blir den beregnede middelveidien mer presis jo lavere standardavvik og jo høyere antall resultater som beregningen er basert på.

Akseptgrenser

De fleste EKV-organisasjoner angir veiledende akseptgrenser som er ment som en veiledning i å vurdere det enkelte laboratoriums avvik fra tillagt verdi i de ulike EKV-program. Akseptgrenser

kan defineres som de grensene et EKV-resultat bør ligge innenfor for at analysens kvalitet skal vurderes som akseptabel. Tillagt verdi $\pm TEa$ ("total error allowable") er et forslag til et kvalitetsmål for komponenten hvor TEa angir akseptgrensene (kan beregnes som $TEa = Bias + 1,65 \times CV_A$ der Bias og CV_A er kvalitetsmål for hhv. systematiske og tilfeldige feil). TEa er den maksimale feil, som opp til 5 % av alle resultater et laboratorium produserer, kan ha. Dersom dine resultater med få avvik ligger innenfor disse akseptgrensene, har du rimelig god kontroll på din analyse.

TEa kan fastsettes basert på klinisk nytte eller den kan beregnes fra analytisk mål for systematisk og tilfeldig feil basert på biologisk variasjon (f.eks. $Bias = 0,25 \cdot CV_T$ og $CV_A = 0,5 \cdot CV_I$ der CV_T er total biologisk variasjon og CV_I er intraindividuell biologisk variasjon). For de alminneligste analysene innen medisinsk biokjemi, er grensene for Labqualitys vedkommende dels beregnet ut fra biologisk variasjon (protein, albumin, kreatinin, ferritin) dels er grensene basert på kliniske krav (natrium, bilirubin), men de fleste akseptgrensene er tilpasset etter "state of the art", dvs. hva det er rimelig å kunne forvente ut fra dagens teknologi (enzymene, hormoner, hjerte- og tumormarkører). Labquality benytter den samme %-vise akseptgrensen for hele måleområdet. For de program NOKLUS har tilrettelagt spesielt for NKK, benyttes tilsvarende grenser som Labquality.

Kommentar

Laboratoriene bedømmer gjerne sine resultater ut fra foreslåtte akseptgrenser, men det er opp til laboratoriet selv å avgjøre hvilken kvalitet som er akseptabel for sitt formål.

Ved lave konsentrasjoner kan det %-vise avviket få en høy verdi, uten at dette nødvendigvis bør tillegges noen særlig betydning (se kommentar til variasjonskoeffisient tidligere). (Eks: ALAT middelverdi for din metodegruppe er 20U/L, hvis du har fått 23 U/L, får du et avvik på 15 %!)

I sine kvantitative program til primærhelsetjenesten benytter NOKLUS et fast fasitintervall rundt tillagt verdi, som skal ta høyde for dette.

Tabellen gjengir akseptgrensene som benyttes i EKV-programmer som NKK formidler (pr 2010):

Medisinsk Biokjemi, Labquality			
Komponent	Akseptgrenser, %	Program Komponent	Akseptgrenser %
ALAT	± 12	Hematologi, NOKLUS	
Albumin	± 5	Hemoglobin, Erytrocytter	± 5
$\alpha 1$ -antitrypsin	± 10	Leukocytt, EVF, MCV, MCH, MCHC	± 10
Alk.phos.	± 12	Trombocytt	± 20
Amylase	± 12	Pas.mid. MCV, MCH, MCHC	± 10
ASAT	± 12	Neutrofile, Lymfocytter	± 15
Bilirubin	± 12	Monocytt	± 30
Kalsium	± 3	Eos.Baso, LUC	± 50
Kalsium, ionisert	± 3	Retikulocytter	± 20
CK	± 12		
Cortisol	± 15	Koagulasjon, NOKLUS	

CRP	± 15	PT-INR	± 15
Digitoksin	± 10	APTT	± 20
Ferritin	± 15	Fibrinogen	± 15
Fosfat	± 6		
Gamma Gt	± 12	Alkoholer, Labquality	± 10
Glukose*	± 6		
HDL kolesterol	± 10	Glukometere, Labquality	± 10
IgA	± 15	Hb, NOKLUS	± 5
IgG	± 8	HbA1c, Labquality, NOKLUS	± 10
IgM	± 15		
Haptoglobin	± 10	Medikamenter, Labquality	± 10
Jern	± 12		
Kalium	± 4	Myocardmarkører, Labquality	± 12
Klorid	± 2		
Kolesterol*	± 5	Proteiner, Labquality	Se klin.kjem.progr.
Kreatinin	± 8	Øvrige proteiner	± 15
LD	± 12		
Magnesium	± 6	Senkning, Labquality	± 20
Natrium	± 2		
Orosomuroid	± 10	Tumormarkører, Labquality	± 20
Osmolalitet	± 2		
Protein	± 5	Urinprogram, Labquality	
Thyreotropin	± 12	Albumin (mikroalb)	± 20
Thyroxin	± 10	Protein	± 25
Thyroxin, fritt	± 12	Glukose	± 20
Transferrin	± 8	Osmolalitet	± 10
Transferrin receptor	± 12	Erytrocytter	± 50
Triglyserider	± 15	Leukocytter	± 50
Trijodthyroxin	± 12		
Urinstoff	± 10	NOKLUS pht-program: CRP, Urin Albumin og albumin/kreatinin ratio, urin strimmel, blod i fæces, Helicobacter Pylori, Mononukleose, Streptokokker	Se NKK rapportveileder for NOKLUS
Urinsyre	± 8		
		HCY, DEKS	± 14, se ellers NKK rapportveileder DEKS
		MMA, DEKS	± 18, se ellers NKK rapportveileder DEKS