

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

INNHold

1. Innledning **2**
2. Begreper og definisjoner **2**
3. Grunnleggende om presisjon **2**
4. Verifisering **3**
 - Akseptgrenser 3*
 - Presisjon 3
 - Bias (B) 3
 - Alfa- og beta-verifisering 3*
 - Alfa-verifisering 3
 - Beta-verifisering 4
5. Monitorering **4**
 - 5.1 Intern Kvalitetskontroll 4*
 - Valg av kontrollmateriale. 4
 - Tillagte verdier og kontrollregler 5
 - Frekvens og overvåking 5
 - Langtidsovervåking 6
 - Spesielt for hematologi 6
 - 5.2 Ekstern kvalitetsvurdering (EKV) 7*
6. **"Range-test" som metode for samsvarskontroll 8**
 - 6.1 Protokoll for Range test ved samsvarskontroll 8*
 - 6.2 Velg en analytt som skal testes 8*
 - 6.3 Velg målesystemer som skal kontrolleres 8*
 - 6.4 Bestem en ca. konsentrasjon for samsvarskontroll 8*
 - 6.5 Finn en prøve for range-test 9*
 - 6.6 Velg riktig akseptansekriterium (A %) 9*
 - 6.7 Beregn kritisk differanse (CD) 9*
 - 6.8 Bestem antall serier, replikater og range-grensen (RG) 10*
 - 6.9 Utfør Range test 10*
 - 6.10 Evaluer den kliniske relevansen av resultatet 11*
 - 6.11 Feilfinning når det ikke er samsvar 11*
7. Vedlegg **11**
8. Litteratur **11**

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

1. INNLEDNING

Dette veiledningsdokumentet beskriver metoder for kontroll av flere analysesystemer innen samme helsesystem med felles referanseintervall/beslutningsgrense.

Dokumentet er resultatet av et gruppearbeid der flg. personer har deltatt:

Karin Bjørnerud – AHUS

Anne Fjellhaug – Først Medisinsk Laboratorium

Pål Rustad – NKK

Sveinung Rørstad – Først Medisinsk Laboratorium (arbeidsgruppens leder)

Helle Skrattalsrud – Først Medisinsk Laboratorium

Marthe Wedø Aune – St. Olavs Hospital

Dokumentet er benyttet som grunnlag for en workshop arrangert av NKK ved NKK-møtet i 2013.

Aspekter ved analysekontroll som er behandlet er validering/verifisering av ny metode for vurdering av egnethet, deretter intern/ekstern kvalitetskontroll og til slutt såkalt samsvarskontroll som består i en nøye vurdering av at bias mellom analysesystemer ikke overskrider angitte kvalitetsmål. En slik samsvarskontroll kan benyttes ved verifisering av bias for ny metode eller ved større metodeendringer der flere like instrumenter er involvert eller kan være trigget av varsling ved intern/ekstern kvalitetskontroll.

2. BEGREPER OG DEFINISJONER

CD: Kritisk differanse (i analysens enheter) er et mål for maksimal tillatt bias mellom instrumenter innen institusjonen. I range-testen beskrevet i kapittel 6, vil den valgte bias oppdages med en sannsynlighet $>0,8$ (type 2 feil er sanns. $< 0,2$).

SR: "Gjennomsnittlig" innen serie standard avvik (repeterbarhet) for de instrumentene som skal testes.

ST: "Gjennomsnittlig" totalt standard avvik for de instrumentene som skal testes. Med "total" menes at alle variable skal variere (tid, operatør, lot, kalibrering, osv), men uten at mellom instrument bias tas med (se punkt 3 og 4 under).

3. GRUNNLEGGENDE OM PREISJON

Presisjon i metrologi uttrykker grad av spredning av måleresultatene og deles grovt inn i repeterbarhet, intermediær presisjon og reproduserbarhet, gradert fra best (repeterbarhet) til dårligst presisjon (reproduserbarhet). Kvantitativt angis gjerne presisjon i standard avvik eller som er variasjonskoeffisient (relativt standard avvik).

Årsakene til analytisk spredning er mange, derfor brukes ofte en gradering etter hvor mange kilder til spredning som er involvert:

Repeterbarhet angir den beste presisjonen som er mulig å oppnå hvor spredningskildene er så godt kontrollert som mulig (samme metode, samme serie, kort tidsrom osv.). Kvantitativt angis standard avviket som S_r .

Intermediær presisjon oppnås med samme metode innen samme organisasjon, men med alle instrumenter, flere operatører over et langt tidsrom osv. Kvantitativt angis standard avviket som S_I .

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

Reproduserbarhet er presisjonen når alle tenkelige variabler varierer. Kvantitativt angis standard avviket som S_R .

I dette dokumentet skal vi bruke S_R for repeterbarhet og S_T for et "gjennomsnittlig" standard avvik for flere instrumenter innen organisasjonen over lang tid, men slik at ikke mellom instrument bias er inkludert (betegnelse er hentet fra (2) og brukes i kapittel 6). S_T er dermed ikke et uttrykk for totalt standard avvik innen laboratoriet (intermediær presisjon) fordi bias mellom instrumenter ikke er medregnet. Slike "gjennomsnittlige" standard avvik (egentlig beregnet fra gjennomsnittlig varians) for både S_R og S_T kan man enkelt beregne ved å bruke formelen: $s^2 = \sum s_i^2 / N$ der s_i er standard avvik for instrument nr i av i alt N instrumenter.

4. VERIFISERING

NKK har utarbeidet en egen veiledning for verifisering/validering [3]. Følgende avsnitt er ufullstendig og det henvises derfor til nevnte veiledning.

Det bør legges stor vekt på planleggingsfasen og arbeidet med å etablere akseptgrenser for vurdering av avvik.

AKSEPTGRENSER

Ideelt gjelder den prioriterte rekkefølgen angitt under pkt. 6.6, men ofte ender man i rutinelaboratoriet opp med å ta utgangspunkt i data for biologisk variasjon på følgende måte der CV_{BI} og CV_{BM} er hhv. variasjonskoeffisient for innen- og mellom person biologisk variasjon slik at total biologisk variasjon er $CV_{BT} = \sqrt{(CV_{BI}^2 + CV_{BM}^2)}$.

PRESISJON

Ved monitorering av pasient: $CV_I \leq \frac{1}{2} \cdot CV_{BI}$

BIAS (B)

Ved screening: $B \leq \frac{1}{4} \cdot CV_{BT}$ (eller 1/16 av referanseintervallet) [6]

For å begrense intermediær langtidsvariasjon: $B \leq CV_I^1$

Mellom instrument innen laboratoriet: $B \leq \frac{1}{3} \cdot CV_{BI}$ [4]

ALFA- OG BETA-VERIFISERING

Der laboratoriet/helsesystemet skal benytte flere like eller ulike instrumenter/metoder for analyse, er det effektivt å dele verifiseringen i to deler, alfa- og beta-verifisering. I alfa-verifiseringen velges ett av instrumentene som master-instrument hvor full verifisering/validering skal utføres av riktighet, presisjon, referanseintervall og andre relevante faktorer. I beta-verifiseringen kan de øvrige enhetene innen samme instrument/metode gjennomgå en enklere form for verifisering.

ALFA-VERIFISERING

¹ Dette er et forslag fra oss for ikke å utfordre laboratoriets oppgitte analytiske standard avvik (s) for mye. Tar vi utgangspunkt i en serie med standard avvik s og 0 systematisk feil, vil et avvik for den siste halve serien på 1 s fra den første halve, resultere i en endring i bias for hele serien på $\frac{1}{2} s$ og øke standard avviket for hele serien til 1,22s. Den generelle formelen for antall ganger øking av s er $\sqrt{(1+\Delta/2)^2}$ der bias er angitt i $\Delta \cdot s$. $\Delta=1$ gir $\sqrt{(1+1/2)^2} = 1,22$. Hvis man holder bias $< \frac{1}{2} s$, øker s $< \sqrt{(1+1/2)^2}$ dvs. $< 1,12$ ganger.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

- Riktighet: Det bør benyttes pasientprøver så jevnt som mulig fordelt over metodens måleområde med spesiell vekt på evt. medisinsk viktige nivå. Prøvene analyseres i duplikat-måling både for ny metode og for annen anerkjent metode. Analyseresultatene behandles statistisk med en anerkjent lineær regresjonsmetode som for eksempel Demings vektet eller uvektet metode, eller med Passing-Babloks metode (se f.eks. NKKs regneark: <http://dl.dropbox.com/u/6135495/nkkweb/val/Regresjon.xls>). Bland Altmans metode kan også benyttes, men denne gir ikke en regresjonslinje som estimat for bias i området for sammenligning. Det bør legges vekt på vurdering av differanser for medisinsk viktige verdier som referanse- eller beslutningsgrenser. Evt. kan det, der det er relevant, analyseres sertifisert referansemateriale som for eksempel NFKK Reference Serum X med sporbarhet til referansemetoder og NORIP referanseintervaller. Analyseresultater fra det siste behandles statistisk i NORIP regneark spesielt utviklet for dette (http://pweb.furst.no/norip/X/x_spreadsheet11.xls). En god oversikt over tilgjengelige referansematerialer finnes på JCTLMs webside (<http://www.bipm.org/jctlm/>)
 - Presisjon: Repeterbarhet (S_r) og intermediær presisjon (S_I) må dokumenteres for relevante måleverdier innen metodens måleområde.
 - Referanseintervall: CLSI har utarbeidet veiledningsdokumentet C28-A3 – ”Defining, Establishing and Verifying reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline” som kan benyttes til dette formålet. Innen immunologi må det ved hjelp av pasientprøver verifiseres at ”Cut-off” eller beslutningsgrense er korrekt.
 - Stabilitet: Reagenser, kalibrator og prøver
- Dette er en ufullstendig liste da dette temaet ikke er arbeidsgruppens fokus.

BETA-VERIFISERING

Etter at alfa-verifiseringen er gjennomført, kan de øvrige enhetene innen samme instrument/metode gjennomgå en enklere form for verifisering hvor det fokuseres kun på presisjon og bias relativt til masterinstrumentet. Det forutsettes at like instrumenter benytter samme lot-nummer av reagens og kalibrator.

- Presisjon: Repeterbarhet (S_r) og intermediær presisjon (S_I) må dokumenteres for relevante konsentrasjoner innen metodens måleområde. I tillegg må standard avvik for intermediær presisjon bestemmes.
- Riktighet
 - Samsvarskontroll-metoden beskrevet i denne veiledningens kap. 6 ”Range-test” er godt egnet til vurdering av bias for alle instrumentene på ett eller flere nivåer der presisjonen er dokumentert, se forrige pkt.
 - Alternativt kan man velge en høy og en lav prøve (evt. flere prøver spredt i måleområdet hvis ulineær standardkurve) og utføre 3 - 6 replikatmålinger på hvert instrument og på master-instrument og beregne middelerverdier. Beregn hvert enkelt instruments differanse til master-instrument og vurder mot akseptgrensene.

5. MONITORERING

5.1 INTERN KVALITETSKONTROLL

VALG AV KONTROLLMATERIALE.

Kontrollmaterialet skal ha en matriks så lik som mulig prøvene som skal analyseres i den aktuelle måleprosedyren.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

Kontrollens nivå bør vurderes iht. medisinsk og analytisk relevans. For flere analytter kan det være nødvendig å benytte kontroller på flere nivåer.

For mange analytter og målesystemer kan det være hensiktsmessig å benytte en pool av pasientmateriale som kontroll, i overensstemmelse med *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven)* [1]. For andre analytter benyttes kommersielt kontrollmateriale.

I fler-instrumentmiljø med ulike målemetoder for samme analytt, er det for enkelte fagområder, f.eks. hematologi, ikke mulig å benytte kommersielle kontroller eller en pool av pasientmateriale. Stabilisering av blod, plasma eller serum fra en pasient kan da være en løsning (se Spesielt for hematologi).

TILLAGTE VERDIER OG KONTROLLREGLER

SAMME ANALYTT, FLERE LIKE INSTRUMENTER/METODER (SAMME TEKNOLOGI)

For målesystemer med samme teknologi anbefales beregning av felles tillagt verdi for kontrollen(e). Tillagte verdier og kontrollregler fastsettes med minst 20 verdier totalt og over tid (f.eks. 5 dager) fordelt likt på målesystemene. Antall verdier vil være avhengig av antall instrumenter.

Beregningene skal altså være basert på verdier fra alle målesystemene og laboratoriet bør vurdere styrken på kontrollreglene som benyttes (sannsynligheten for å påvise relevante feil og sannsynligheten for falske varslinger).

NKK tilbyr følgende verktøy som kan benyttes til bestemmelse av kontrollgrenser:

<http://dl.dropbox.com/u/6135495/nkkweb/val/Kontrollregler.xls>

SAMME ANALYTT, FLERE ULIKE INSTRUMENTER/METODER (ULIK TEKNOLOGI)

For målesystemer med ulik teknologi, bør ett instrument definert som ”master” (referanseinstrument) kalibreres med kalibrator med tillagte verdier sporbare til anerkjent referansemetode eller referansestandard.

Tillagte verdier og kontrollregler utarbeides spesifikt for hvert målesystem (like instrumenter/metoder) som beskrevet over. I tillegg til kontrollene for hvert målesystem må det benyttes nativt pasientmateriale (serum/plasma/blod/urin) som er stabilisert for å oppnå tilfredsstillende holdbarhet og som er anvendelig som prøvemateriale i samtlige målesystem. Tillagte verdier beregnes og kontrollregler velges for dette materialet med grunnlag i analyse på samtlige instrumenter (som beskrevet i avsnittet over).

FREKVENNS OG OVERVÅKING

INNEN INSTRUMENT/METODE KONTROLL

Frekvens av kontrollanalyse er avhengig av laboratoriets erfaring med metoden(e). Den fortløpende godkjenning av analysesvar må skje individuelt for hvert instrument på bakgrunn av analysedata fra anvendte kontroller og deres etablerte akseptgrenser basert på tillagte verdier og etablerte kontrollregler. Data fra denne bruken av kontrollmaterialer skal registreres på en slik måte at trender blir synliggjort og varslet for hvert instrument. Dette kan f. eks. skje ved bruk av noen av Westgards kontrollregler, eventuelt kombinert med KUSUM-varsling.

MELLOM INSTRUMENT KONTROLL

Der det benyttes samme kontrollmateriale på samtlige målesystemer for samme analytt, skal data registreres på en slik måte at trender mellom instrumentene også kommer til syne. For

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

eksempel kan akseptgrensene for differanse fra masterinstruments verdi eller fra felles middelværdi, settes til $\pm 1 \cdot ST$ eller fra biologisk variasjon: $\pm 1/3 \cdot CV_{BI}$. Det kan f.eks. omfatte grafiske presentasjoner på papir eller elektroniske plott med automatisk varslings ved avvik. Større avvik kan nødvendiggjøre utvidet kontroll hvor "Range-test" kan være et godt hjelpemiddel for å påvise om differansene mellom instrumentene er akseptabel i henhold til analytiske krav. I "Range-test" bør det benyttes nativt pasientmateriale og testen gir da god sikkerhet for riktig konklusjon (se kap. 6).

LANGTIDSOVERVÅKING

KONTROLLMATERIALER

Historiske analysedata fra ett eller flere kontrollmaterialer skal benyttes for å dokumentere laboratoriets/helsesystemets analysekvalitet for hver analytt (S_I og trender i bias). Tidsrommet for beregning kan være månedlig eller årlig etter behov. Data skal presenteres og relateres til akseptgrenser slik at trender både for presisjon og bias blir synlige.

MEDIAN OG PASIENTFORDELING

Median og pasientfordeling kan brukes til å overvåke analysenivå over tid.

For en pasientfordeling kan man beregne median som en stabil sentralestimator. Man kan også bruke % utenfor beslutnings-/referansegrensene som en verdifull indikator på bias på disse nivåene ved f.eks. lottskifter på reagens og kalibrator. Å registrere % over eller under en cut off grense er spesielt nyttig ved analyser innen immunologi.

SPESIELT FOR HEMATOLOGI

Det finnes ingen kommersielle kontroller som kan benyttes på tvers av teknologier innen hematologi. Kommersielle kontroller består av sterkt stabiliserte (fikserte) celler av ulike typer – humane og nonhumane. Pga av den sterke fikseringen, vil ikke kommersielle kontroller nødvendigvis detektere og fange opp alle typer feil (f.eks. ved feil saltkonsentrasjon i diluenter/fortynningsløsninger). Pga dette er det ønskelig å kunne benytte et kontrollmateriale som er mer pasientlikt, men samtidig stabilt nok. Løsningen på dette kan være å lage eget kontrollmateriale som kan benyttes på tvers av ulike teknologier. Innen hematologi kan en ikke benytte polet pasientmateriale (forskjellige MCV verdier, forskjellige DIFF verdier, forskjellig størrelse på trombocytter etc). Et alternativ er å benytte en pose fersktappet fullblod fra blodgiver (CPD adenin, evt. tapping i K2EDTA tilsatt blodpose) som lett kan stabiliseres med f.eks. glutardialdehyd. Dette gir ca 450 mL kontrollmateriale som deretter fordeles i 3 mL K2EDTA-glass og oppbevares kjølig fram til bruk. Materialet kan benyttes i de fleste hematologiinstrumenter og er stabilt for de fleste parametrene i 12-14 dager (teknologi-avhengig). Et slikt kontrollmateriale kan benyttes som intern kvalitetskontroll (prosesskontroll) i tillegg til de kommersielle kontrollene. Materialet er kommutabelt, billig og er mye mer følsomt mht å detektere diverse feil sammenliknet med kommersiell kontroll. I likhet med kommersiell kontroll etableres egen tillagt verdi på masterinstrument og for teknologispesifikke parametre i øvrige målesystemer. Kontrollregler utarbeides spesifikt for hver type målesystem.

Moderne hematologi-instrumenter er svært stabile og pålitelige, men i laboratorier med høyt prøvevolum er det nødvendig å analysere kontroller hyppigere enn 1 - 3 x per døgn.

Kontrollmaterialet beskrevet over (prosesskontroll) analyseres f.eks. for hver 40. – 50. prøve i instrumenter med stort prøvevolum og alternativt 1x per serie i øvrige målesystemer.

Ulempen med bruk av denne type kontrollmateriale er relativ kort holdbarhet (12 – 14 dager). Derfor hender det at kontrollregelen overskrides etter 10 dager, og da spesielt for leukocytter.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

Under verifiseringsperioden for nye hematologiinstrumenter bør det alltid gjøres presisjonsstudier både for kommersielle driftskontroller, for internt produserte kontrollmaterialer beskrevet over og for native pasientprøver. På denne måten kan det verifiseres at beregnede standard avvik for repeterbarhet og intermediær presisjon er allmenngyldige for alle disse typene av kontrollmaterialer.

Der flere lot av kontrollen er involvert i perioden, kan presisjon for hvert nivå av de ulike lotene summeres med følgende formel: $s^2 = \sum s_i^2 / N$ der s_i er standard avvik for lot nr i av i alt N.

OVERVÅKING VED HJELP AV NATIVE PASIENTPRØVER, "MASTERMETODE"

Ved bruk av målesystemer med ulik teknologi, kan overvåking også utføres vha analyse av **pasientprøver**. Pasientprøver på ulike nivå (f.eks. 3 ulike nivå for leukocytter, hemoglobin, trombocytter) for definerte parametre, plukkes ut i løpet av morgenproduksjonen og analyseres i alle systemer i løpet av dagen. System må være etablert for denne type overvåking. Masterinstrument er "fasit". Felles akseptgrenser (differanse fra master) må være etablert for de ulike parametrene. Akseptgrenser kan fastsettes f.eks. ut i fra medisinsk skjønn, biologisk variasjon, analysens CV_I , mellominstrument CV, tillatt total feil etc. (se anbefalinger i pkt. 6.6). Resultatene registreres i egne regneark og plottes i differanseplott med angitte akseptgrenser. Gjennomsnitt, median og differanser beregnes (samt gjennomsnitt av differansene). Avvik og trender overvåkes daglig. Statusrapport utarbeides per måned, beskjed gis dersom systematiske avvik fra master detekteres.

OVERVÅKING VHA MOVING AVERAGE/XBARM/BULLS ALGORITME

I hematologiske målesystemer har overvåking av røde-indeksene MCV, MCH og MCHC vha. Bulls algoritme med trunkerte batcher, vært benyttet i snart 30 år. Et "gjennomsnitt" beregnes for en batch på 20 eller 40-50 pasientresultater. I beregning for ny batch inngår "gjennomsnitt" for forrige batch for å minimalisere effekten av abnormale prøver (> 7 abnormale prøver i en batch på 20, f.eks. nyfødtp prøver, medfører at batchen går ut). I noen systemer kan laboratoriet selv sette hvor mange pasientresultater som skal inngå i beregningen. Andre parametre enn røde-indeks kan defineres inn i beregningen av "Moving average" (f.eks. NEUT-X, NEUT-Y- har derved kontroll på posisjonering av DIFF-scatter).

Den vanligste bruken av Bulls algoritme er basert på at røde blodcellers indekser er svært stabile i en generell pasientpopulasjon. I laboratorier med høyt prøvevolum kan batchene med fordel bestå av 40 – 50 resultater. Bruk av Moving average/XBARM/Bulls algoritme til overvåking gir oppdaterte kontrolldata for hver 20. pasientresultat og viser signifikante skift og trender for de parametrene som inngår i overvåkingen. Anbefalte verdier for MCV, MCH, MCHC er etablerte gjennomsnitt for disse parametrene over lang tid (1 år) $\pm 3\%$ (ref. "Laboratory Hematology Practice", 2012, Kandice Kottke-Marchant, Bruce Davis).

5.2 EKSTERN KVALITETSVURDERING (EKV)

- a. Arrangører av ekstern kvalitetsvurdering anbefaler på det sterkeste å rapportere opprinnelige EKV-resultater uten lokale korreksjoner. Dette betyr at laboratoriets EKV-resultater skal rapporteres med metodens opprinnelige sporbarhet for kalibreringen, i henhold til produsentens spesifisering for kombinasjonen reagens-kalibrator-instrument. Det vil med andre ord si at evt. interne faste faktorer for korrigerings av analyseresultater må fjernes før rapportering av EKV-resultater.
- b. Ved analysering av EKV-prøver i et flerinstrument-miljø er det laboratoriets valg hvor mange instrumenter som skal meldes på i et EKV-program. Hvis laboratoriet har valgt å delta med kun ett instrument, er det flere måter å involvere øvrige instrumenter:
 - i. Kun masterinstrument + interne mellominstrument-kontrollrutiner.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

- ii. Bestill (om ønskelig og mulig) ekstra mengde EKV-materiale og fordel dette til analysering på flest mulig av de aktuelle instrumentene. Interne rutiner benyttes for å behandle og vurdere EKV-resultatene opp mot rapport fra EKV-arrangør.
 - iii. Som et alternativ til i) kan laboratoriet rapportere EKV-resultater vekselvis fra instrumentene og la dette inngå i en turnus. Med mange instrumenter for samme analyse vil denne løsningen gi langt intervall mellom EKV-vurderingene for hvert instrument/metode. I slike tilfeller kan det benyttes en kombinasjonsløsning mellom i) og ii).
- c. Avvikende EKV-resultater skal vurderes mot akseptgrenser og vurderingene loggføres. I vurderingene må det tas hensyn til EKV-materialets kommutabilitet. Det henvises ellers til flytskjema for feilfinning utarbeidet av NKK (http://dl.dropboxusercontent.com/u/6135495/nkkweb/Avv/Flow_norsk.pdf).

6. "RANGE-TEST" SOM METODE FOR SAMSVARSKONTROLL

Testen er basert på dokumentet C54-A-IR, Vol. 32 No.11 utgitt av CLSI: Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System; Approved Guideline, kap. 10: Range test Comparability Protocol. (2)

Man må velge et bias-mål som, hvis en slik bias oppstår, skal oppdages med minst 80 % sikkerhet (type 2 feil med sanns. $<0,2$) og med sannsynlighet for falsk forkastelse på maks. 5 % (type 1 feil, $p \leq 0,05$).

6.1 PROTOKOLL FOR RANGE-TEST

Testen kan brukes på inntil 10 instrumenter i maks. 2 serier² hvor antall replikater avhenger av analysekvalitet relativt til kvalitetsmål (CD/ST og SR/ST der CD er kritisk differanse, ST er total analytisk standard avvik og SR er innen serie standard avvik, se "Begreper og Definisjoner")³. Testen bør utføres ved minst to konsentrasjoner på hvert instrument.

6.2 VELG EN ANALYTT SOM SKAL TESTES

Alle analytter som analyseres på mer enn ett instrument, bør inngå i samsvarskontroll.

6.3 VELG MÅLESYSTEMER SOM SKAL KONTROLLERES

Alle instrumenter som brukes for en analytt der felles referanseintervaller brukes, bør inngå i testen.

6.4 BESTEM EN CA. KONSENTRASJON FOR TESTEN

- Velg en konsentrasjon hvor SR og ST er kjent for alle instrumenter.
- Man skal bruke en SR og ST som er representativ for alle instrumentene og antar at dette er riktig hvis forholdet mellom største og minste ST er under 2. Hvis større enn 2, må metodens riktighet verifiseres på annen måte enn angitt her.

² Med en serie menes at samme materiale analyseres på alle metodene innenfor et rimelig tidsintervall der materialet er stabilt og metodene ikke endres vesentlig.

³ Et standard avvik som "i gjennomsnitt" representerer metodene men som ikke inkluderer mellom metode variasjon (se 5.4).

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

- Beregn ”gjennomsnittlig” SR og ST for alle metodene som skal testes. Hvis total analytisk variasjon over tid for metoden i er ST_i , er ”gjennomsnittlig” ST for N metoder $\sqrt{\sum ST_i^2/N}$. På samme måte kan man beregne ”gjennomsnittlig” SR for mange metoder.

Eksempel: 3 metoder skal testes. Over tid har disse metodene for samme materiale gitt $ST_1 = 2,7$ mmol/L for metode 1, $ST_2 = 2,5$ mmol/L for metode 2 og $ST_3 = 2,0$ mmol/L for metode 3. Forholdet mellom høyeste og laveste ST er $2,7/2,0 = 1,35$ som er under 2. Derfor anses metodene i denne sammenheng for like. Felles ST for de 3 metodene beregnes som $\sqrt{[(2,7^2 + 2,5^2 + 2,0^2)/3]} = 2,4$

6.5 FINN EN PRØVE FOR RANGE-TEST

Finn en prøve som -

- ✓ er tilstrekkelig stabil
- ✓ ikke inneholder interfererende stoffer
- ✓ har tilstrekkelig volum
- ✓ har en konsentrasjon innen 20 % av konsentrasjonen bestemt under 6.4.

Hvis et stort antall instrumenter skal kontrolleres, kan det benyttes et poolt materiale. Hvis det er stor avstand mellom instrumentene, vær sikker på at prøven er stabilisert tilstrekkelig.

6.6 VELG RIKTIG AKSEPTANSEKRITERIUM (A %)

Husk at denne feilen skal oppdages med minst 80 % sikkerhet (se starten av kapitlet).

Finn ut om det er anbefalinger for kvalitetsmål basert på (i prioritert rekkefølge):

- ✓ klinisk nytteverdi
- ✓ spesielle anbefalinger fra klinikere ved din institusjon
- ✓ biologisk variasjon (f eks. fra referanseintervall)
- ✓ krav fra akkrediteringsorgan

...som er innenfor kvalitetsspesifikasjonene av målesystemene som skal kontrolleres.

Hvis ikke, fortsett til neste punkt:

- ✓ Ta utgangspunkt i analytiske kvalitet som målesystemet oppnår ved EKV. Hvis ingen data er tilgjengelige, fortsett til neste punkt.
- ✓ Ta utgangspunkt i den analytiske kvalitet for målesystemet basert på interne presisjonsdata.

Eksempel-1: For kolesterol er det angitt at maksimal bias bør være under 3 %.

Eksempel-2: For B-Leukocytter(WBC) er det angitt at maksimal bias bør være under 5,6 % (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>). Med dette kravet må det utføres et upraktisk stort antall replikat-målinger på hvert instrument ($n > 20!$) Evt. må det analyseres 4 replikater i 2 serier (til sammen 8 målinger på hvert instrument). I dette tilfellet er det derfor å anbefale at det ses på flere muligheter til å bestemme akseptgrense for bias.

- 1) Bias bør være under 1/16 av referanseintervallet for voksne (6,9 %) [5].
- 2) Bias bør være mindre enn CLIA-krav (15,0 %). Ved bruk av Excel-boka ”Range-test” finner man at bias-krav = 6,9 % gir anbefaling om 6 replikater i samme serie, mens bias-krav = 15,0 % gir anbefaling om en enkelt måling på hvert instrument. Hvilket bias-krav som velges bør avspeile en medisinsk vurdering og hva som er praktisk gjennomførbart

6.7 Beregn kritisk differanse (CD)

$$CD = C \cdot A \%$$

der C er konsentrasjonen for kontrollen fra pkt 6.5 og A % er akseptansekriteriet fra pkt 6.6.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

6.8 BESTEM ANTALL SERIER, REPLIKATER OG RANGE-GRENSEN (RG)

- Beregn disse forholdene: CD/ST og SR/ST
- Slå opp i tabellene i Excel-boka ”Range-test” for riktig antall målesystemer som skal kontrolleres. Bestem deg for antall serier (start med 1 – hvis mange replikater eller man ikke kommer i mål med 1, vurder 2 serier) og slå opp nødvendig antall replikater og k i tabellen for range-testen. Beregn RG ved å multiplisere koeffisienten i tabellen (k) med CD ($RG = k \cdot CD$).

Eksempel-1: Man har 4 instrumenter som skal kontrolleres for kolesterol.

Langtidskontroller for instrumentene viser CV på 1,8 - 2,1 - 2,0 - 1,6 % for konsentrasjonen 5,6 mmol/L.

Gjennomsnittlig CV blir da $\sqrt{(1,8^2 + 2,1^2 + 2,0^2 + 1,6^2)} \% = 1,88 \%$.

Under validering er for samme konsentrasjon funnet innen serie CV på 1,8 %. CD (se pkt. 6.6) blir 5,6 mmol/L · 3 % = 0,17 mmol/L. CD/ST = 3 % / 1,88 % = 1,59 og SR/ST = 1,88/1,8 = 0,96.

Ved å slå opp i tabellen på 4 metoder finner man 12 replikater, $k = 0,85$ og $RG = 2,6 \%$ eller $0,17 \text{ mmol/L} \cdot 0,85 = 0,15 \text{ mmol/L}$.

Eksempel-2: Laboratoriet har 3 hematologiinstrumenter (2 Sysmex 2100 XE og 1 Abbott Cell-Dyn Sapphire). Leukocytter (WBC) analyseres på samtlige instrumenter og har vist tendenser til nivåforskjell den siste måneden. Fagleder har derfor besluttet å utføre en samsvarskontroll ved hjelp av native pasientprøver.

Intern kvalitetskontroll for nivå=7,0 x10⁹/L (XN Check - kommersiell kontroll), viser følgende langtid-CV: Instrument-1: 3,2%, instrument-2: 2,5%, instrument-3: 3,8%.

Gjennomsnittlig CV blir da 3,22%.

Under validering er for samme konsentrasjon funnet innen serie CV på 3,0 %. CD (se pkt. 6.6) blir 7,0 x10⁹/L · 6,9 % = 0,48 x10⁹/L. CD/ST = 6,9 % / 3,22 % = 2,14 og SR/ST = 3,00/3,22 = 0,93.

Ved å slå opp i tabellen for 3 metoder finner man 6 replikater, $k = 0,842$ og $RG = 5,8 \%$ eller $0,48 \text{ x10}^9/\text{L} \cdot 0,842 = 0,41 \text{ x10}^9/\text{L}$.

6.9 UTFØR RANGE TEST

- Analyser det valgte materialet i antall serier og replikater på alle målesystemene som bestemt før.
- Beregn middelveidien for hvert målesystem
- Beregn Range, $R = M_{\max} - M_{\min}$ (M = Middelveidien fra hvert instrument)
- Sammenlign R og RG
- Hvis $R \leq RG$ konkluderes med at alle målesystemene har god nok kvalitet.
- Hvis $R > RG$ konkluderes med at de to målesystemene som adskiller seg mest fra hverandre har signifikant ulik kvalitet. Beregn medianen for alle systemene. Beregn absolutt differanse for hvert målesystem fra medianen. Ved feilfinning må man konsentrere seg om de målesystemene som har størst absolutt differanse.
- Hvis et målesystem er kjent å gi resultater med kjent bias i forhold til et annet målesystem, beregn range som angitt nedenfor og sammenlign verdien med CD for å bestemme om den er større enn forventet.

$R = M_{\max} - M_{\min}$ – forventet absolutt differanse

Eksempel-1: (forts. fra 6.8): Etter å ha analysert 12 replikater på hvert av de 4 instrumentene, ble middelveidene på dem 5,71 – 5,87 – 5,91 – 5,68 mmol/L.

Flere instrumenter – samme analyse

Retningslinjer for verifisering, monitorering og samsvarskontroll

Range for disse verdiene er $5,91 - 5,68 \text{ mmol/L} = 0,23 \text{ mmol/L}$ som er større enn rangegrensen på $0,15 \text{ mmol/L}$ funnet under forrige pkt. Det er dermed IKKE samsvar mellom instrumentene.

Eksempel-2: (forts. fra 6.8): Etter å ha analysert 6 replikater på hvert av de 3 instrumentene, ble middelverdiene for dem: $7,20 - 7,05 - 6,75 \times 10^9/L$.

Range for disse verdiene er $7,20 - 6,75 \times 10^9/L = 0,45 \times 10^9/L$ som er større enn rangegrensen på $0,41 \times 10^9/L$. Det er dermed IKKE samsvar mellom instrumentene.

6.10 EVALUER DEN KLINISKE RELEVANSEN AV RESULTATET

Den medisinske direktøren må vurdere den medisinske betydningen av enhver statistisk signifikant samsvarskontroll.

6.11 FEILFINNING NÅR DET IKKE ER SAMSVAR

Hvis det ikke er samsvar mellom målesystemene etter denne testen, må man feilfinne/rette i aktuelle målesystemer og deretter gjenta testen.

7. VEDLEGG

Det er laget en Excel-bok "Range-test.xlsm" hvor man registrerer CD, ST, SR og antall instrumenter, velger antall serier (1 eller 2) og får beregnet antall replikater og range-grense.

8. LITTERATUR

1. LOV 2003-12-05 nr 100: Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven).
2. "Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System; Approved Guideline" C54-A-IR, CLSI Vol.28 No.19.
3. NKKs mal for validering og verifisering.
http://dl.dropbox.com/u/6135495/nkkweb/val/Val_NKK.pdf
4. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Westgaard JO, Lytken Larsen M. "Analytical goal-setting for monitoring patients when two analytical methods are used." Clin Chem 1992; 38: 845–52.
5. Fraser CG, Hyltoft Pedersen P: "Desirable Standards for Laboratory Tests If They Are to Fulfill Medical Needs". Clin Chem 39/7, 1447-1455 (1993)
6. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et. al. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48; 757-64.