

Metodeverifisering

Hvordan gjør vi det i laboratoriet?

v/Fiza Ghulam 28.9.2021





Ghulam Fiza
Bioingeniør
Avd. for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus

Hvordan gjør vi det i laboratoriet?

Prosedyrer

- [Mål for analysekvalitet, MBK](#)
- [Validering/verifisering av analysemetoder, MBK](#)
- [Etablering og verifisering av referanseområder, MBK](#)
- [Mal for valideringsprotokoll, MBK](#)
- [Mal for endringsprotokoll, MBK](#)

Website

- Maler for databehandling (Excel)
- Ressurser/kursmateriell

ISO 15189

5.5.1.2 Verifisering av analyseprosedyrer

Laboratoriet skal foreta uavhengig verifisering av analyseprosedyrer som brukes uten endringer, før de tas i rutinemessig bruk.

Laboratoriet skal samle inn informasjon fra produsenten/metodeutvikleren for å bekrefte metodens spesifikasjoner.

Laboratoriets uavhengige verifisering skal bekrefte at kravene til prestasjon for analyseprosedyren er oppfylt ved å innhente objektive bevis (i form av analysekarakteristika). Kravene til analyseprosedyren som bekreftes under verifiseringsprosessen, skal være relevante for den tiltenkte bruken av analyseresultatene.

Laboratoriet skal dokumentere prosedyren som brukes i verifiseringen, og registrere de oppnådde resultatene. Personale med relevant myndighet skal gjennomgå verifiseringsresultatene og registrere gjennomgangen.

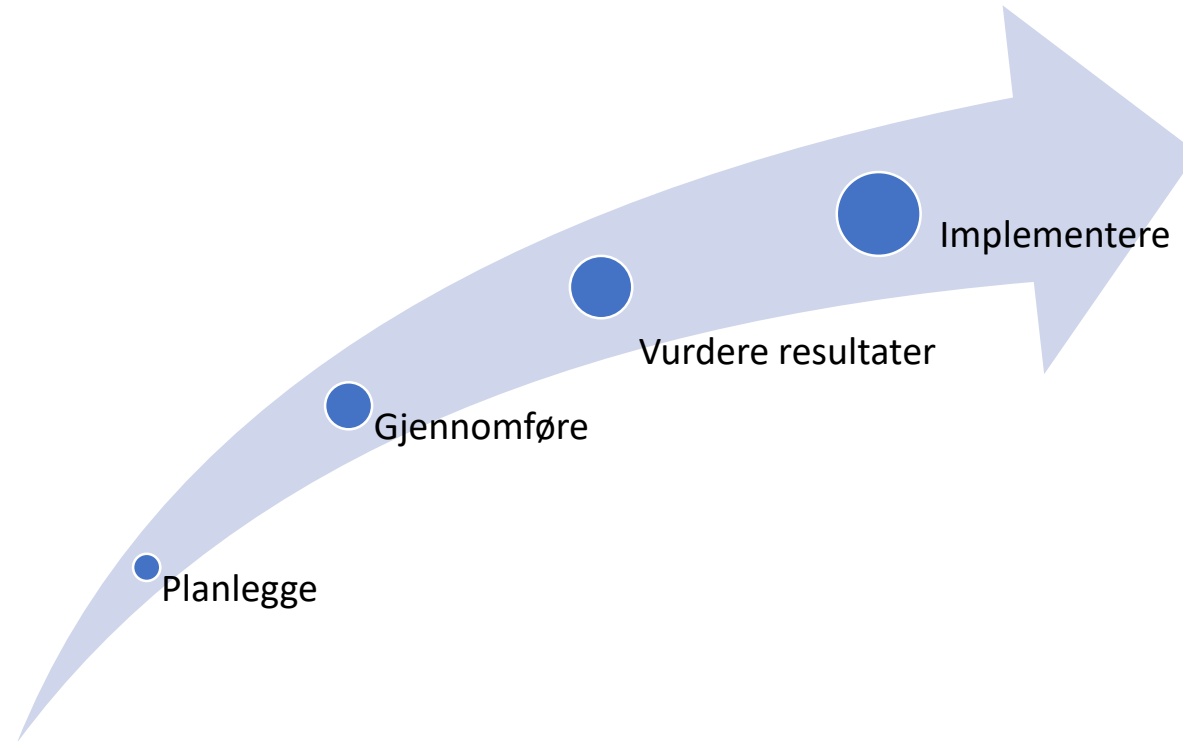
CLSI

EP15-A3 Vol. 34 No. 12 Replaces EP15-A2 Vol. 25 No. 17

Clinical and Laboratory Standards Institute document EP15-A3—*User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—Third Edition* describes the verification of precision claims and estimation of relative bias for quantitative methods performed within the laboratory. Included are guidelines for duration, experimental designs, materials, data analysis summarization, and interpretation—techniques adaptable for the widest possible range of analytes and device complexity. A balance is created in the document between the complexity of design and formulae, and the simplicity of operation. The protocol is designed to be completed within five working days based on a uniform experimental design yielding estimates of imprecision and bias.

Metodeverifisering

Trinn
for
trinn



Valideringsplan

- Bli kjent med metoden/ instrumentet
- Valideringsdokumentasjon
- Definere verifiseringsomfang

Valideringsplan

Prosedyre

 Validering/verifisering av analysemetoder, MBK



	Metodetype		
	Verifisering (Metoder som er utviklet og validert for et bestemt instrument)	Delvis validering (Metoder som er utviklet og validert, men brukes utenfor sitt opprinnelige område. F.eks annet instrument, eller tilpasset metode)	Full validering (Egenutviklede metoder)
Riktighet			
Riktighet (bias) Relativ og absolutt riktighet	MÅ	MÅ	MÅ
Sporbarhet	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ
Linearitet	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	BØR (evt angi og vurder dokumentasjon fra produsent)	MÅ*
Interferens	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ*
Holdbarhet	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ
Presisjon			
Repeterbarhet	KAN (evt angi og vurder dokumentasjon fra produsent)	BØR (evt angi og vurder dokumentasjon fra produsent)	MÅ
Reproduserbarhet	MÅ	MÅ	MÅ
Overdraging	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ
Usikkerhetsvurdering			
Analytisk	MÅ †	MÅ †	MÅ †
Preanalytisk	MÅ †	MÅ †	MÅ †
Måleområde			
Nedre målegrense	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ*
Øvre målegrense	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	MÅ*
Deteksjonsgrense	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	Opplysninger og vurdering av dokumentasjon fra produsent angis	
Annet			
Referanseområde	Vurderes	Vurderes ev. MÅ*	MÅ

*Avhenger av analysens karakter

†Kvalitativ eller kvantitativ estimering/beregning

➤ Riktighet

➤ Reproduserbarhet

Plan for verifisering

- Studere valideringsdokumentasjon
- Definere verifiseringsomfang
- Planlegge utførelsen av aktuelle parametere
- Sette krav og estimat for ressursbruk
- Dokumentere i «valideringsplan»

Valideringsplan

Samme mal som brukes til både
validering og verifisering

Valideringsprotokoll

Valideringsplan

Plan fylles ut av den personen som skal utføre endringen, og valideringsplanen skal godkjennes i eHåndbok av valideringsansvarlig.

1. Bakgrunn			
1.1 Analyse			
Analysenavn	P-Apixaban (Anti-FXa aktivitet) 009430/APIX	Referansekode (NLK-kode)	NPU28690
Akkreditering	Ikke akkreditert Ikke aktuelt		
Risikoen for uønskede hendelser (eventuelle vedlegg kan lastes opp)	Ikke aktuelt		
Krever endringen- fjern det som ikke er aktuelt (eventuelle vedlegg kan lastes opp)	Beskjed til IKT Sykehuspartner, se Melding om ny analyse i Unilab, Swisslab - Bestillingsskjema til Sykehuspartner IKT fra MBK-US Endring i Unilab Ny opplæring/kompetansehevede tiltak Revidere dokumenter i Laboratoriehåndbok-Medisinsk biokjemi Revidere/Opprette prosedyrer/dokumenter Ny prosedyre for metoden-Dok.id. 139128 Apixaban (anti-FXa aktivitet). Sysmex CS 5100_MBK og Brukerveiledning Dok.id. 133642 Brukerveiledning Sysmex CS-5100_MBK- RH		
Analytisk spesifisitet	Ikke oppgitt fra produsent. Lipemi kan interferere etter egen erfaring.		
Andre betraktninger			
2. Valideringsplan			
Valideringsplanen består av en samling arbeidsplaner, en for hver parameter som skal valideres. Studie av presisjon og riktighet er obligatoriske. Kopier etter behov nødvendig antall arbeidsplaner (pkt. 2.1.n) inn i skjemaet og nummerer disse 2.1.3, 2.1.4 etc); alternativt slettes pkt. 2.1.n. Ved verifisering kreves tilgjengelig dokumentasjon på analysens ytelse.			
2.1 Parametre som skal valideres, avhenger av opplysninger i pkt. 1 (fjern/legg til aktuelle parametre)			
	Egen validering	Aksepterer produsentens data	
Riktighet	Ja	Nei	
Intern reproducerbarhet	Ja	Nei	
Repeterbarhet	Nei	Ja	
Linearitet	Nei	Ja	
Sensitivitet	Nei	Ja	
Spesifisitet	Nei	Ja (aksepterer foreløpig produsentens data, planelegger validering av HIL senere)	
Overdraging	Nei	Ja	
Deteksjonsgrense/kvantifiseringsgrense	Nei	Ja	
Usikkerhetsvurdering	Nei	Ja	
Annet	Nei	Ja	
2.1.1 Arbeidsplan for:			
Usikkerhet: Tilfeldige feil (presisjon)			
Kvalitetsmål	VK < 15%		
Analysesett	Analyserer kontrollene over 20 dager. Presisjon må valideres i ettertid.		
2.1.2. Arbeidsplan for:			
Usikkerhet: Systematiske feil (riktighet)			
Kvalitetsmål	BIAS < 10% Se begrunnelse for krav i vedlegg.		
Analysesett	Relativ riktighet - Masterinstrumentet på MTU57611 (RH) sammenlignes mot STA-R instrument på Rikshospitalet ved regresjon med ca. 30-60 pasientprøver spredt i måleområdet. - Riktighet på Rikshospitalet (MTU57612) vil bestemmes ved hjelp av 3 punkts mentor mot masterinstrument på Rikshospitalet (MTU57611). - Prøvematerialet er venøs citratplasma. Absolutt riktighet Vurdering av EKV resultater for STA-R apixaban metode.		
2.2 Ressursbruk			
Et estimat av tidsbruk forbundet med valideringen/verifiseringen av Apixaban på Rikshospitalet med regresjon og mentor er ca. 4-7 arbeidsdager.			
2.3 Godkjenning av valideringsplan			
Enhetsleder /Spesialbioingeniør	29.09.2020	Jeganathan Sithamparanathan (JEGSIT)	
Medisinskfaglig ansvarlig	01.10.2020	Erik K. Amundsen (UXAMUE)	
Valideringsansvarlig	05.10.2020	Erik K. Amundsen (UXAMUE)	

Praktisk utførelse

Presisjon – reproduserbarhet

- Minimum 2 ulike konsentrasjoner
- Minimum 21 replikater (1 resultat per dag)
- Minimum 5 dager

Praktisk utførelse

Riktighet

Mentormetode

- 3-utvalgte konsentrasjoner, analyseres i 6 replikater

Full metodesammenligning

- Dekke hele konsentrasjonsområde

Mal for utvelgelse av prøvemateriale

Komponent				
Parameter	verdi	enhet	optimale nivåer	verdi utplukket prøver
laveste verdi	0		0,000	
høyeste verdi	1000		25,641	
antall prøver	40		51,282	
transformasjon	0		76,923	
0=ingen 1=log 2=rot			102,564	
			128,205	
			153,846	
			179,487	
			205,128	
			230,769	
			256,410	
			282,051	
			307,692	
			333,333	
			358,974	
			384,615	
			410,256	
			435,897	
			461,538	
			487,179	
			512,821	

Praktisk utførelse

Riktighet – full metodesammenligning

- Dekke hele konsentrasjonsområde
- Analysere spredt over flere dager
- Registrere resultater fortløpende
- Identifisere og reanalysere avvikende resultater

Valideringsresultater

- Vurdere samsvar
- Estimere feil

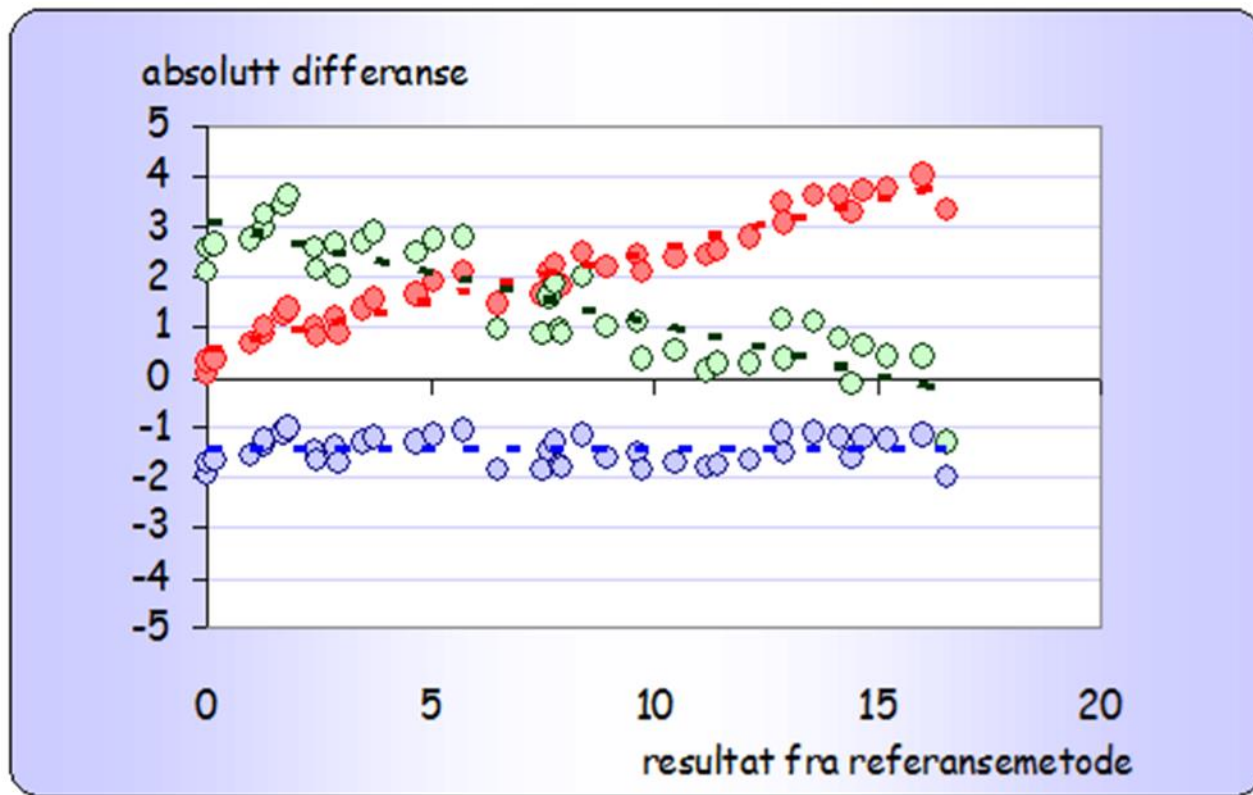
Planlegge

Gjennomføre

Vurdere

Verktøy for databehandling

Egenutviklede
excelmaler



Planlegge

Gjennomføre

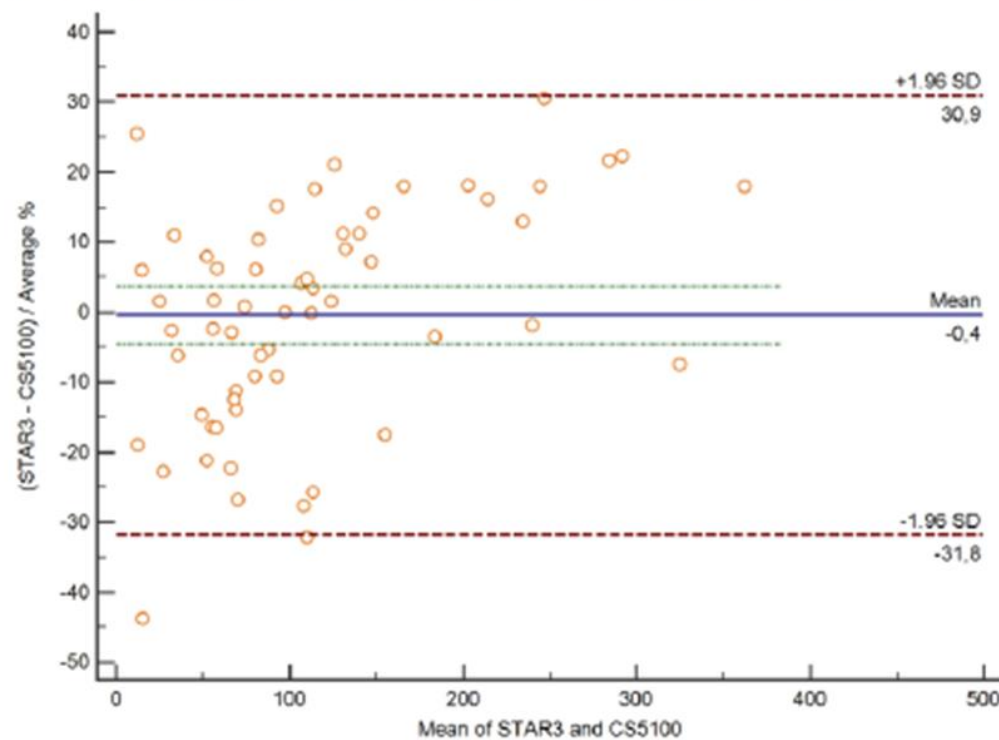
Vurdere

Verktøy for databehandling

MedCalc

1 Relativ riktighet:

Det ble analysert 60 prøver på Sta-r og CS-5100 med Innovance reagens. Resultater:



Planlegge

Gjennomføre

Vurdere

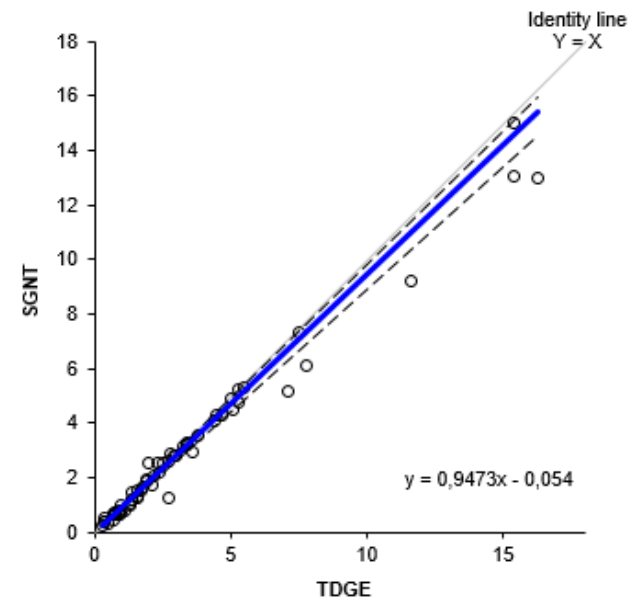
Verktøy for databehandling

Analyse it

	Coefficient	95% CI
Intercept	-0,054	-0,116 to 0,020
Slope	0,947	0,900 to 0,977

(proportional bias detected)

Cusum test for linearity - p | > 0.1



Planlegge

Gjennomføre

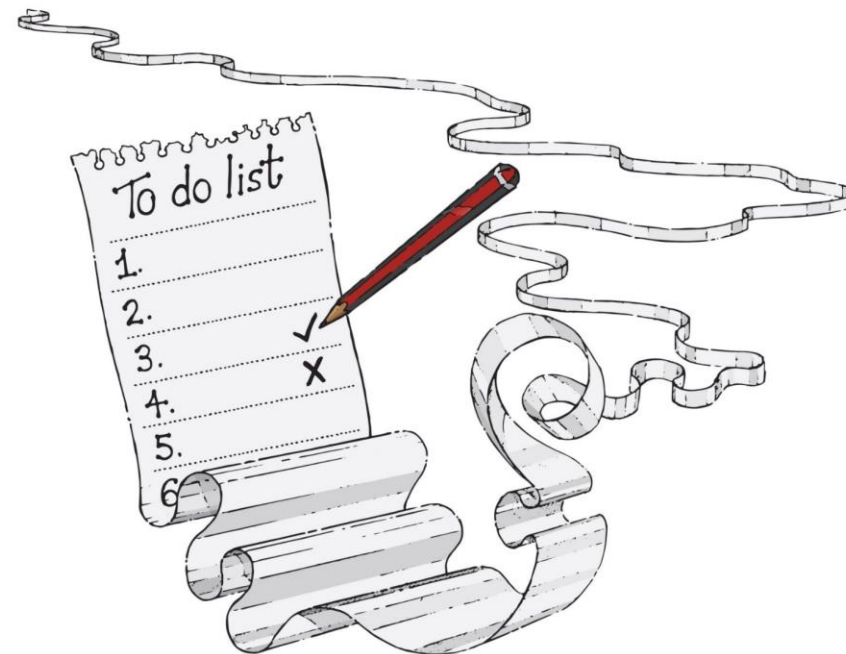
Vurdere

Valideringsresultater

- Estimere feil
- Vurdere samsvar
- Vurdere opp mot krav
- Vurdere praktisk egnethet
- Evaluere referanseområde

Fra verifisering til rutinebruk

- Plan for kontinuerlig oppfølging
- Implementere i IKT-systemer
- Oppdatere/skrive prosedyrer og brukerhåndbøker
- Vurdere behov for informasjon til rekvirenter, ansatte og ledelsen



Fleksibel akkreditering

- Gir laboratoriet anledning til å gjøre enkelte endringer innen akkrediteringsomfanget, uten at Norsk Akkreditering (NA) aksepterer dette på forhånd
- Na bedømmer endringen ved neste planlagte besøk på laboratoriet
- Krav til kompetanse > valideringsansvarlig
- Krav til oversikt over endringer > Endringslogg

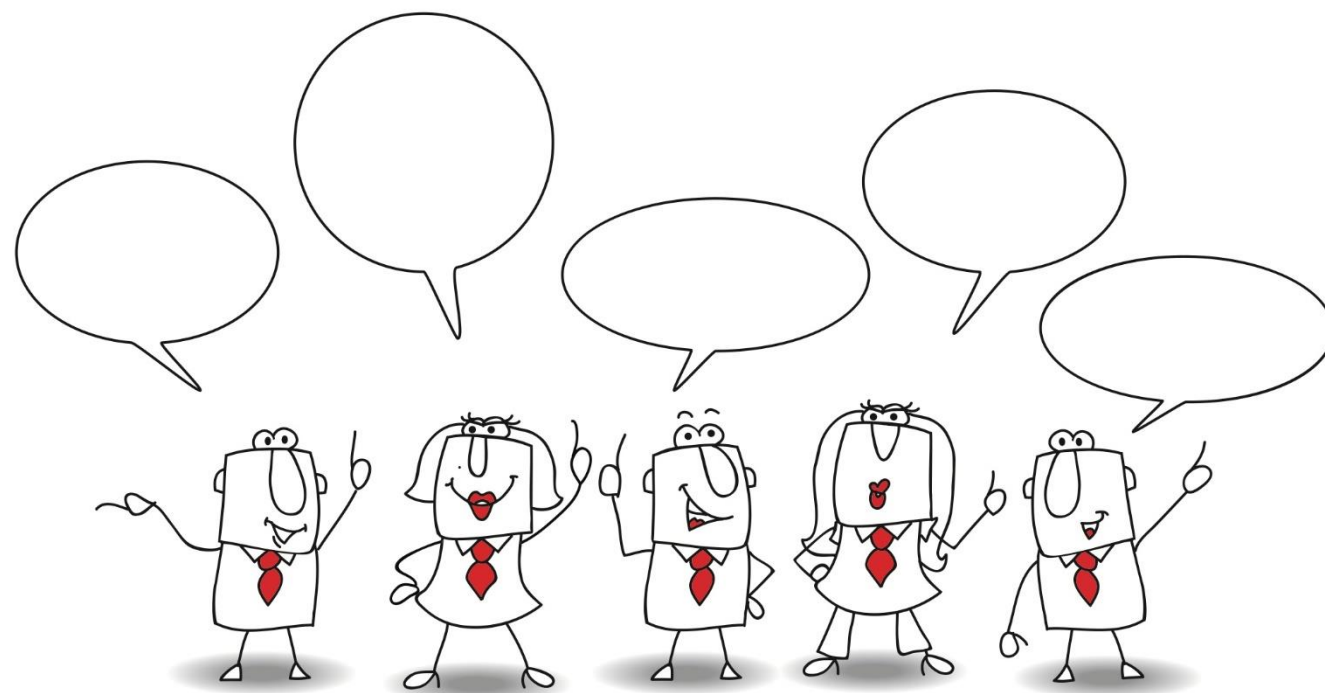




Hvordan lykkes med metodeverifisering?

- Opplæring/undervisning
- Workshop i metodeverifisering
- Valideringsnettverk





TAKK FOR OPPMERKSOMHETEN!