

Reagens lot-til-lot variasjon

Fagmøte - mars 2020

Anne Elisabeth Solsvik



Bakgrunn



- Tema for workshop på Fagmøte våren 2018 var lot-til-lot variasjon.
- Laboratoriene ønsker en anbefaling for:
 - når man tester for lot-til-lot reagensvariasjon
 - et forslag til hvordan dette kan gjøres.

Prosjektgruppe:



- Erik Amundsen (overlege, Oslo universitetssykehus)
- Joakim Eikeland (overlege, Oslo universitetssykehus)
- Kristine Solem (kvalitetsleder, St.Olavs hospital)
- Ann Helen Kristoffersen (overlege, Haukeland universitetssjukehus)
- Gro Gidske (produksjonsleder for kontrollmateriale / rekrutteringsstilling, Noklus)
- Eva Rønneseth (avdelingsingeniør /rekrutteringsstilling, Noklus)
- Anne Vegard Stavelin (forsker, Noklus)
- Sverre Sandberg (leder, Noklus)
- Anne Elisabeth Solsvik (kvalitetskoordinator/ rekrutteringsstilling, Noklus, (prosjektleder))

Mandat:

- Utarbeide en protokoll som er praktisk gjennomførbar
- Invitere norske medisinske laboratorier til å delta i et prosjekt der denne protokollen følges.
- Utrede om det er hensiktsmessig at Noklus etablerer et nasjonalt overvåkingssystem for lot-forskjeller basert på erfaring fra prosjektet
- Publisere resultater og erfaringer fra prosjektet



Akkrediteringskrav:

- NS-EN ISO 15189:2012: 5.3.2.3 Reagens og forbruksvarer – Godkjenning:

«For hver nye utforming av et analysekit der reagenser eller prosedyrer er endret, eller for en ny batch eller en ny forsendelse, skal prestasjonen verifiseres før de brukes til analysering.»

Nøkkelsspørsmål:

➡ Når teste for reagens lot-til-lot variasjon?

➡ Hvordan gjør man det?



Hvordan velge akseptgrenser?

Hvilke nivå skal undersøkes?

Hvor mange replikater?

Hvilke beregninger gjøres?

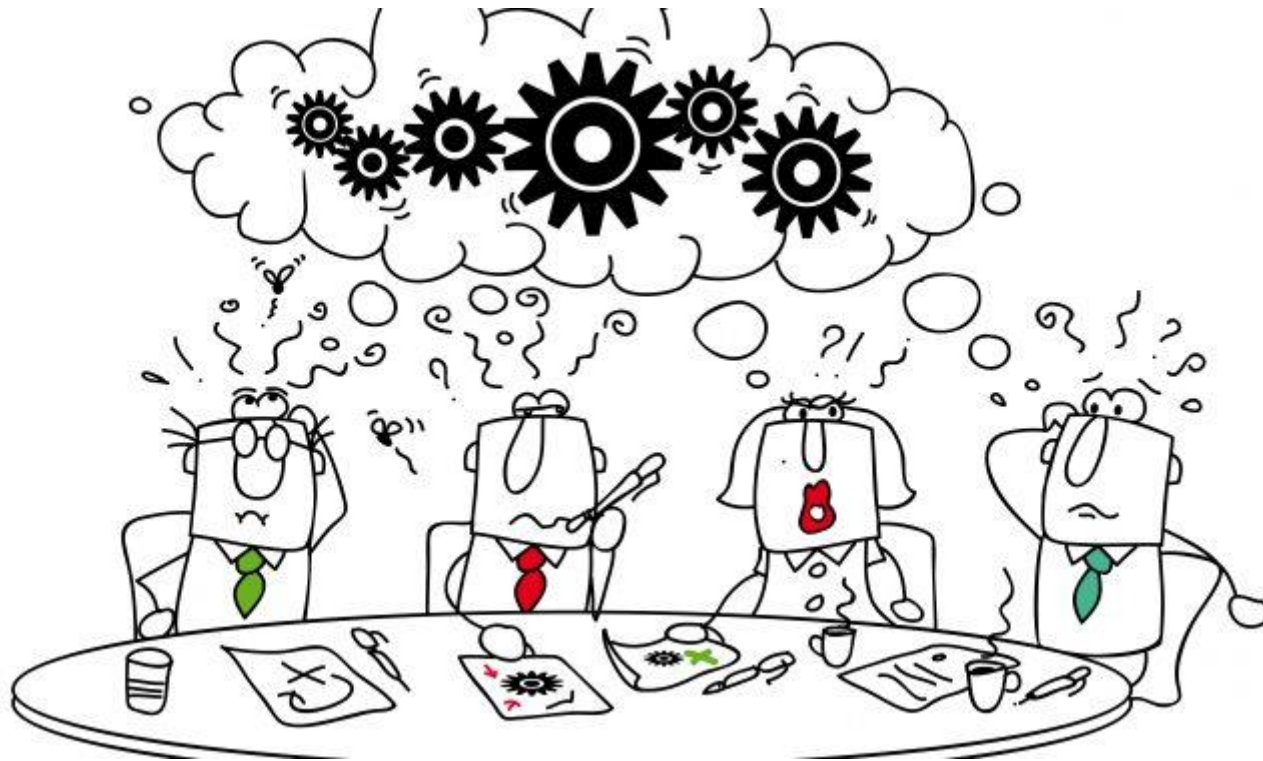
Hvordan presenteres resultatene?

Når bør man teste?

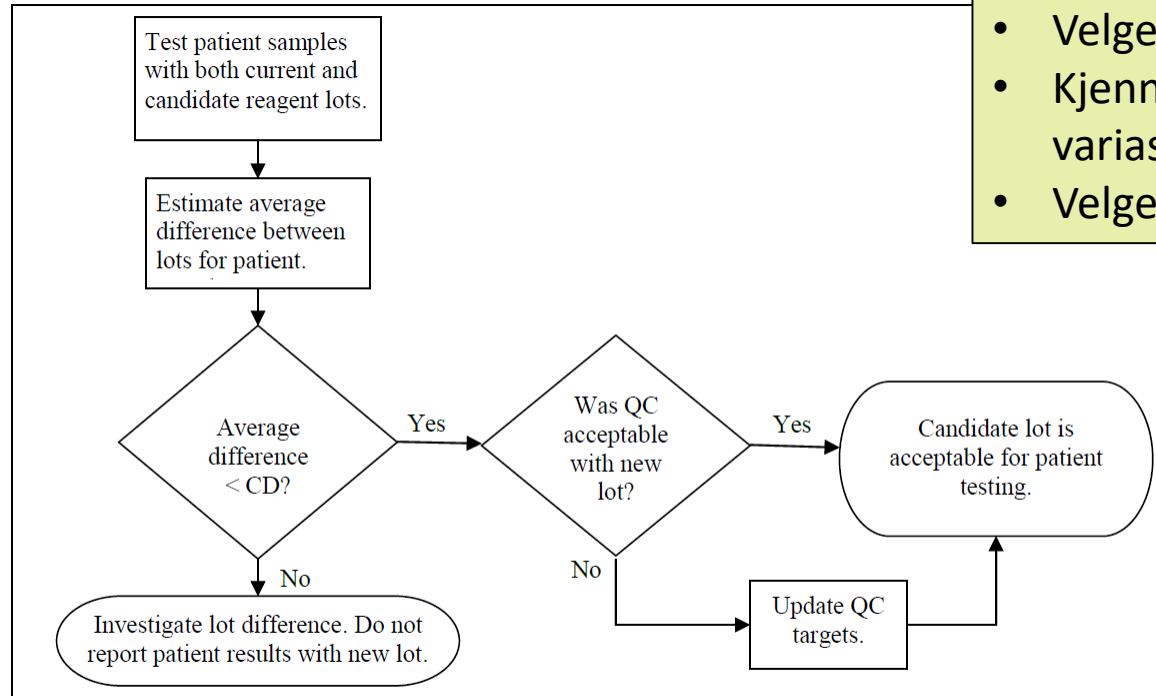


- Risikobasert:
 - sannsynlighet for lot-forskjeller og betydning av et nivåskift over en viss størrelse
- Analyser som har viktige beslutningsgrenser
- Analyser som brukes til å følger pasienter over tid

Hvordan?



CLSI Guidelines



Trenger:

- Velge kritisk differanse
- Kjenne metodens variasjon (standardavvik)
- Velge statistisk styrke

Finner:

Antall pasientprøver som må analyseres og akseptgrense ut fra valgt statistisk styrke

Abbreviations: CD, critical difference; QC, quality control.

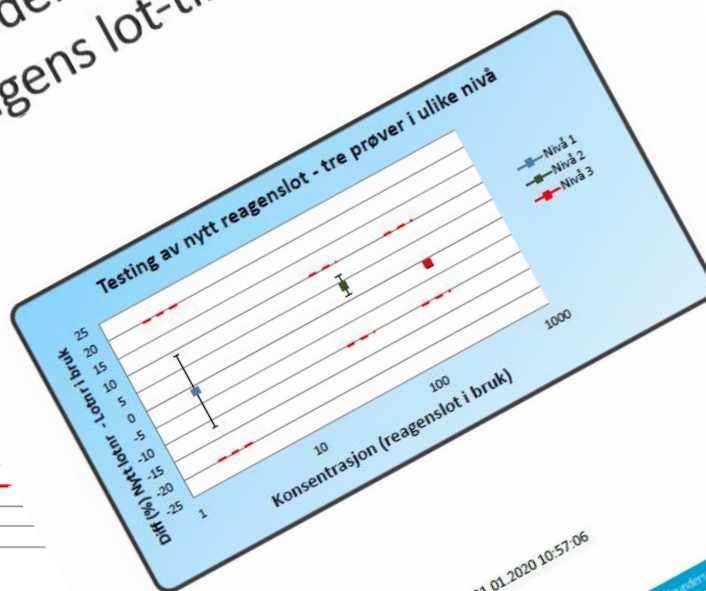
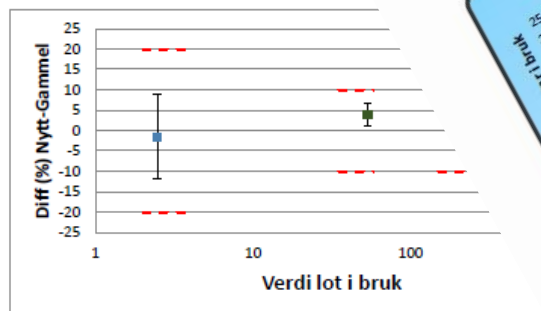
Figure 1. Flow Chart for Verifying Performance of a Candidate Reagent Lot

Kan det gjøres enklere?



Veileder for testing av reagens lot-til-lot-variasjon

Figur 5. Eksempel på ett lot-skifte. Differansen mellom n, konfidensintervallet er innenfor akseptgrensene (stiplet r_s dermed godkjennes.



Veileder for testing av reagens lot-til-lot-variasjon

Analyse	Velg patientprøver medlems	Minimum antall replikater	Maksimalt systematisk avvik (%)	Kommentar / bakgrunn for valg av nivå
PSA (prøve 1)	0,1 µg/L, 0,5 µg/L	5	30	Residiv, evt. gjenstående kreftvev etter prostatektomi
PSA (prøve 2)	3,0 µg/L, 5,0 µg/L	5	20	Nær dinns referansegrense, RCPA krav opp til 5,0 µg/L, 5,0-6,4 µg/L
PSA (prøve 3)	10,0 µg/L, 20,0 µg/L	5	10	Forbestånningsnøgler for kreft begyner å bli større enn pretestansnøgler RCPA* krav PSA > 5,0 µg/L: 8%
HbA1c (prøve 1)	40 mmol/mol	50	5	Nær diagnostisk grense
HbA1c (prøve 2)	70 mmol/mol	80	5	Økt risiko for komplikasjoner
Hs-Troponin T (prøve 1) (Roche)	5 ng/L	10 ng/L	5	Tidlig rule-out (LoD ² -2*LoD)
Hs-Troponin T (prøve 2) (Roche)	10,5 ng/L	17,5 ng/L	5	99-percentil +/- 25%
Hs-Troponin T (prøve 3) (Roche)	150 ng/L	250 ng/L	5	Høye verdier, 200+/50
Hs-Troponin I (prøve 1) (Abbott)	2 ng/L	5 ng/L	5	Tidlig rule-out (LoD ² -2*LoD)
Hs-Troponin I (prøve 2) (Abbott)	20,0 ng/L	32,0 ng/L	5	99-percentil +/- 25%
Hs-Troponin I (prøve 3) (Abbott)	150 ng/L	250 ng/L	5	Høye verdier, 200+/50
hs-Troponin I (prøve 1) (Abbott)	2 ng/L	5 ng/L	5	Tidlig rule-out (LoD ² -2*LoD)
hs-Troponin I (prøve 2) (Abbott)	35,0 ng/L	58,0 ng/L	5	99-percentil +/- 25%
hs-Troponin I (prøve 3) (Abbott)	150 ng/L	250 ng/L	5	Høye verdier, 200+/50
hs-Troponin I (prøve 4) (Abbott)	0,4 µg/L	1,0 µg/L	32	Nær beslutningsgrense på 0,5 µg/L

Side 10

31.01.2020 10:57:06

Norsk kvalitetskontroll av laboratorieundersøkelser

www.noklus.no

Kvalitetskrav: differanse mellom gjennomsnitt av målinger med reagens gjennomsnitt av målinger av samme prøvemateriale med ny reagens-lot s. akseptgrense, hele 90% konfidensintervall skal være innenfor akseptgrense.

Verder også alltid diagram for kumulativ differanse.

Valgt metode:



En til tre pasientprøver i valgte nivå analyseres et visst antall ganger.



Middelverdi til hver enkelt pasientprøve beregnes.

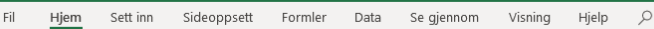


Middelverdi til en pasientprøve analysert med reagens-lot i bruk sammenlignes med middelverdi til den samme pasientprøven analysert med ny reagens-lot.



Differanse med tilhørende konfidensintervall vurderes mot en valgt akseptgrense.

Info

Lagre automatisk ☐  PSA V1 5.2.2020 EX - Excel Anne Elisabeth Solsvik Del Kommentarer

Analysenavn: **PSA**

Instrument DEMO

Modell A-123

Instrumentnavn/nummer Inst 1

Reagens DEMO-PSA

Navn på kalibrator PSA-cal

Nivå	1		2		3	
	Nedre	Øvre	Nedre	Øvre	Nedre	Øvre
Interval for nivåene (ng/L)	0.1	0.5	3	5	10	20
Riktighetskrav (%)	30		20		20	

Informasjon om laboratoriet:

Navn på sykehus:	Sykehuset		
Navn på laboratoriet:	Medisinsk biokjemi		

Forklaring:

Denne malen egner seg for bruk til 1, 2 eller 3 punkts mentor med prøvemateriale som er nytt ved hver mentor. For noen analyser kan det være en fordel å endre å tilpasse x aksene i figurene for vurdering av hvert enkelt lotskifte. Det gjelder spesielt der det er et stort spenn mellom laveste og høyeste verdi.

Benytt en mal for hvert instrument.

Fyll inn i hvite celler. Fargede celler kan inneholde beregninger, ikke skriv i disse.

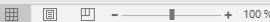
Info: Krav for riktighet angis i denne fanen ("Info"). For at lotet skal godkjennes må hele 90 % konfidensintervallet vist i fanen "Riktighet" være innenfor kravet. Kravet er satt av Noklus, sett gjerne egne krav dersom ønskelig.

Data: Resultater skrives inn i fanen "Data". OBS! Det er nødvendig å skrive inn dato i kolonne A for at resultatene skal vises. Beregningene tar hensyn til hvor mange replikater som er skrevet inn, ikke for opp samme replikat flere ganger for å fylle opp alle cellene hvis du har analysert mindre enn 6 replikater. Hvis du vil ha plass til flere replikater, sett disse inn mellom kolonne G og H, og S og T. Beregningen av usikkerhet tar da også hensyn til antall replikater >6.

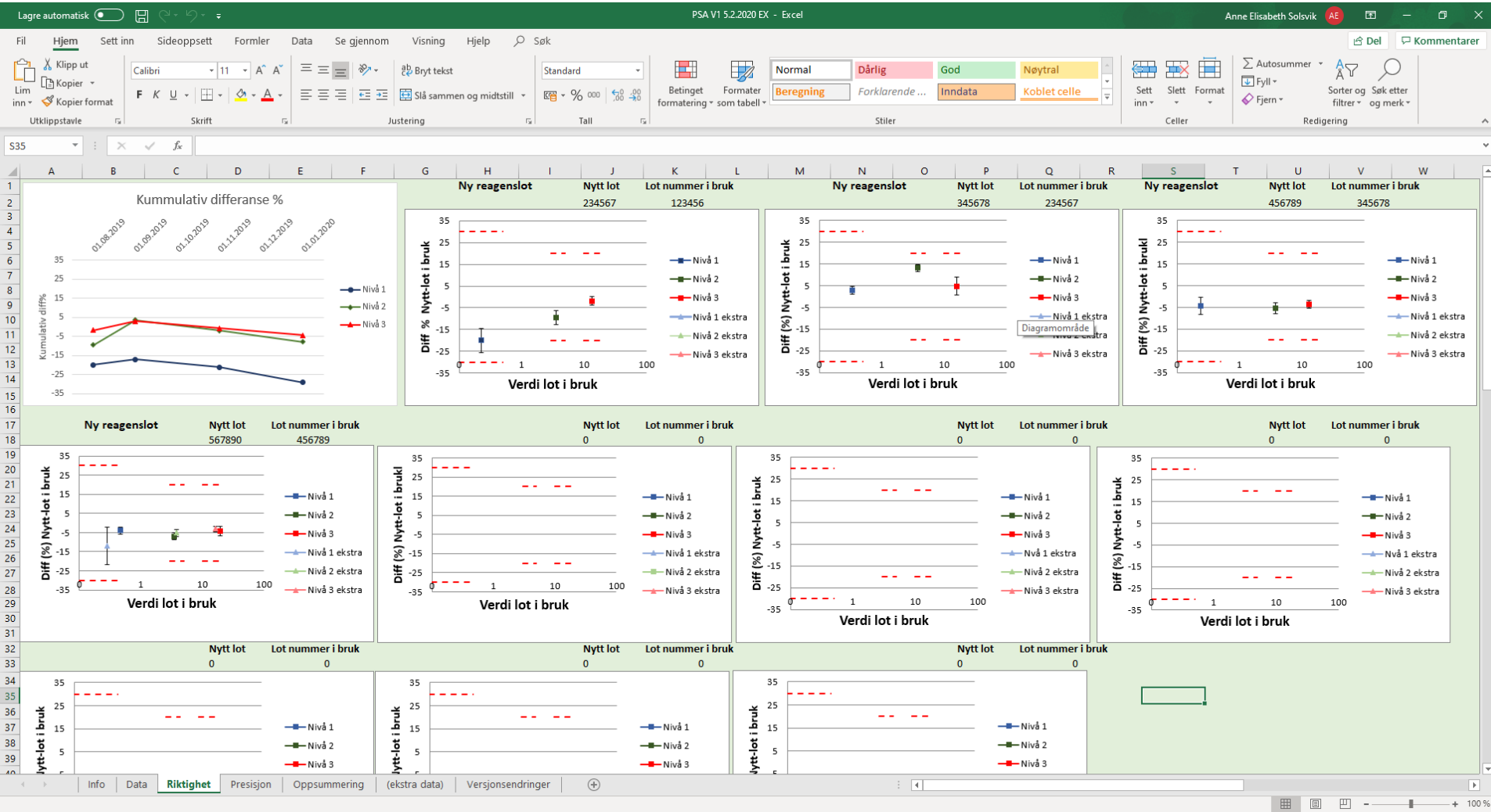
Bias vurderes i fanen "Riktighet". Vær oppmerksom på at tolkning av figuren for kumulativ differanse forutsetter at man kun har lagt inn data for en prøve på hvert nivå for hver lot endring. F. eks. kan man ikke legge inn kontroll ved lot skift for flere instrumenter i samme mal. Dersom man mangler data for en endring kan man heller ikke vurdere den kumulative figuren.

Dersom et eller flere av nivåene ikke er innenfor akseptgrensene foreslår Noklus at det analyseres flere prøver, gjerne i tilsvarende nivåer med 6 replikater. Disse kan legges inn i fanen "(ekstra data)". Data som legges inn under "ekstra data" vil vises i fanen "Riktighet". I den kumulative figuren beregnes endringen som snittet av de to prøvene i hvert nivå (kun når det er lagt inn data i både "data" og "(ekstra data)" fanen). Eventuelle ekstraprøver bør ikke legges inn i "data" fanen da dette vil ødelegge muligheten til å vurdere den kumulative figuren.

I fanen "Presisjon" vises VK for de ulike lotene. Spredningsmål for både riktighet og presisjon er 95 % konfidensintervaller. Den primære hensikten med lot testingen er å vurdere riktighet. I de fleste tilfeller vil 6 replikater være alt for lite til å kunne vurdere presisjon. Denne fanen er derfor ment som supplerende informasjon for å vise usikkerheten i beregnet VK.

Info | Data | Riktighet | Presisjon | Oppsummering | (ekstra data) | Versjonsendringer | 

Riktighet

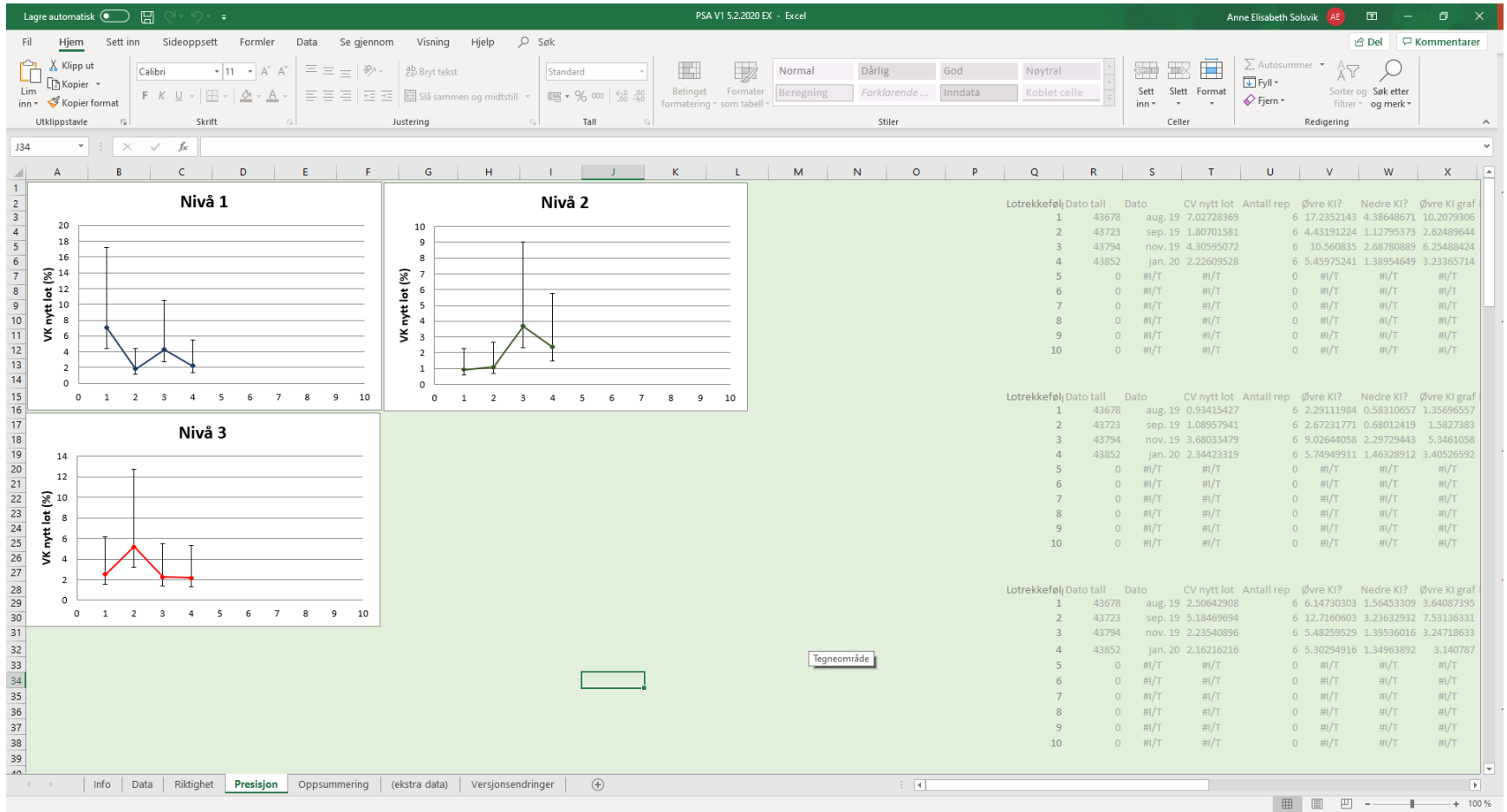


Kvalitetskrav:



Differansens 90%-konfidensintervall skal være innenfor akseptgrensene.

Presisjon



Info Data Riktighet Presisjon Oppsummering **(ekstra data)** Versjonsendringer

Oppsummering

Lagre automatisk PSA V1 5.2.2020 EX - Excel Anne Elisabeth Solsvik

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	PSA																
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	
32																	
33																	
34																	
35																	
36																	
37																	

Info Data Riktighet Presisjon Oppsummering (ekstra data) Versjonsendringer

Vi har valgt fem analyser:

- HbA1c
- PSA
- D-dimer
- Troponin T
- Troponin I



Analyse	Velg pasientprøver mellom:		Minimum antall replikater:	Maksimalt systematisk avvik (%):	Kommentar / bakgrunn for valg av nivå:
PSA (prøve 1)	0,1 µg/L	0,5 µg/L	6	30	Residiv, evt. gjenværende kreftvev etter prostatektomi
PSA (prøve 2)	3,0 µg/L	5,0 µg/L	6	20	Nær øvre referansegrense, RCPA krav opp til 5,0 µg/L ± 0,4 µg/L
PSA (prøve 3)	10,0 µg/L	20,0 µg/L	6	20	Posttestsannsynlighet for kreft begynner å bli større enn pretestsannsynlighet RCPA* krav PSA > 5,0 µg/L: 8%
HbA1c (prøve 1)	40 mmol/mol	50 mmol/mol	6	5	Nær diagnostisk grense
HbA1c (prøve 2)	70 mmol/mol	80 mmol/mol	6	5	Økt risiko for komplikasjoner
Hs-Troponin T (prøve 1) (Roche)	5 ng/L	10 ng/L	6	20	Tidlig rule-out (LoD ^b -2*LoD)
Hs-Troponin T (prøve 2) (Roche)	10,5 ng/L	17,5 ng/L	6	10	99-percentil +/- ≈ 25%
Hs-Troponin T (prøve 3) (Roche)	150 ng/L	250 ng/L	6	10	Høye verdier, 200+/-50
Hs-Troponin I (prøve 1) (Abbott)	2 ng/L	5 ng/L	6	20	Tidlig rule-out (LoD ^b -2*LoD)
Hs-Troponin I (prøve 2) (Abbott)	20,0 ng/L	32,0 ng/L	6	10	99-percentil +/- ≈ 25%
Hs-Troponin I (prøve 3) (Abbott)	150 ng/L	250 mg/L	6	10	Høye verdier, 200+/-50
Hs-Troponin I (prøve 1) (Siemens)	2 ng/L	5 ng/L	6	20	Tidlig rule-out (LoD ^b -2*LoD)
Hs-Troponin I (prøve 2) (Siemens)	35,0 ng/L	58,0 ng/L	6	10	99-percentil +/- ≈ 25%
Hs-Troponin I (prøve 3) (Siemens)	150 ng/L	250 ng/L	6	10	Høye verdier, 200+/-50
D-dimer (pasientpool)	0,4 mg/L	1,0 mg/L	12	20	Nær beslutningsgrense på 0,5 mg/L

Videre arbeid:

- Invitere norske medisinske laboratorier til å delta for de valgte analysene, påmeldingsfrist innen 27.mars 2020
- Samle resultater, tilbakemelding på forespørsel
- Kartlegge lot-til-lot variasjon
- Vurdere om det skal etableres et nasjonalt reagens-overvåkingsprogram