

1 MÄTOSÄKERHET OCH JÄMFÖRELSE AV RESULTAT MELLAN 2 METODER/INSTRUMENT INOM PROVBUNDEN LABORATORIEMEDICIN

3
4 Detta dokument berör laboratoriemedicinska undersökningar som ger numeriska (kvantitativa)
5 resultat. Däremot behandlas inte "kvalitativa undersökningar"[1, 2].

6
7 Kvaliteten på utlämnade resultat skall vara tillräcklig för att svara mot beställarens behov. Vad
8 som menas med tillräcklig kvalitet definieras av professionen eller bestäms i samråd med
9 kunderna.

10
11 Preanalytiska faktorer som patientförberedelser, provtagning, förändringar av prover under
12 transport och förvaring liksom biologisk variation kan ibland påverka resultaten i hög grad. De
13 tre första faktorernas inverkan på den totala mätosäkerheten ska därför minimeras genom
14 lämpliga rutiner. För närvarande finns dock inga krav på att preanalytiska faktorer skall
15 inkluderas i mätosäkerhetsberäkningar.

16
17 Ett vanligt mått på ett mätresultats kvalitet är dess osäkerhet. I denna ingår dels en uppskattning
18 av metodens precision och dels metodens riktighet ("bias", "korrekt nivå").
19 En uppskattning om mätosäkerheten skall finnas för varje ackrediterad metod. Idealet är att
20 samtliga delar av mätrutinen som skulle kunna påverka kvaliteten ingår. I praktiken är detta inte
21 alltid möjligt eller ens behövligt. Praktiska, ekonomiska och kunskapsrelaterade skäl gör att man
22 kan nöja sig med en mindre detaljerad uppskattning eller en uppskattning som endast täcker
23 delar av mätrutinen. Mätosäkerhetsangivelsen skall täcka det kliniskt relevanta mätområdet.

24
25 Nuvarande minimikrav för mätosäkerhetsangivelse är ett precisionsmått baserad på t ex
26 driftkontrollstatistik och redovisad som 1 (en) standardavvikelse eller variationskoefficient i
27 procent (CV%).

28
29 I samband med uppsättande av en ny metod ska laboratoriet gå igenom möjliga felkällor.
30 Som minimikrav gäller att mätmetodens prestanda avgörs t ex genom att bestämma inom- och
31 mellanserieprecisionen.

32
33 Om mätosäkerheten för en metod är otillfredsställande bedömd utifrån medicinska behov, genom
34 jämförelse med andra laboratoriers värden eller genom egna mätningar (vanligen av
35 driftkontrollen) – bör laboratoriet i detalj gå igenom vilka faktorer som kan vara av betydelse och
36 försöka uppskatta deras bidrag till den totala mätosäkerheten.

37
38 GUM, (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement), [3] har av EA (European co-
39 operation for Accreditation) angivits som "master document" [4] för uppskattning av
40 mätosäkerhet. Anvisningar har även publicerats [5] av ILAC (International Laboratory
41 Accreditation co-operation). SWEDAC har även publicerat ett övergripande policy dokument
42 avseende mätosäkerhet [6]. Laboratoriet ansvarar för att vid behov upprätta en
43 mätosäkerhetsbudget enligt GUM eller på annat vedertaget sätt.

44
45 Målsättningen är att det ska vara möjligt och meningsfullt att jämföra resultat från olika
46 laboratorier ("jämförbarhet"). Vid sådana jämförelser måste man beakta att olika metoder inte
47 alltid mäter samma komponent även om deras namn tyder på detta. En förutsättning för
48 jämförelser är därför att man entydigt definierar vad man avser mäta. Därvid kan det
49 internationella NPU-systemet användas [7].

50 Jämförelser av resultat mellan laboratorier – regionalt, nationellt eller internationellt – skall
51 genomföras när detta är möjligt. För många mätningar är externa kvalitetssäkringsprogram, som
52 de vanligen är utformade, inte tillräckliga för att säkert bedöma jämförbarheten.

53
54 Om olika metoder eller instrument används inom ett laboratoriums ansvarsområde för att mäta
55 en och samma komponent skall jämförelser genomföras mellan dessa metoder/instrument.
56 Laboratoriet skall utse en av metoderna som ”mastermetod”. Denna metod skall vara kalibrerad
57 med en kalibrator som är spårbar till högsta möjliga metrologiska nivå samt ingå i interlaborativa
58 jämförelseprogram. Det skall av laboratoriets dokumentation framgå på vilka grunder
59 laboratoriet valt mastermetoden.

60
61 Mätosäkerheten skall finnas tillgänglig för kunden, t ex i en provtagningsanvisning eller
62 meddelas på annat sätt vid förfrågan.

63
64 Allteftersom ny kunskap om olika faktorerers inverkan på mätningen tillkommer bör denna, om
65 den är betydelsefull och behov finns, beaktas för att förbättra mätningens prestanda och tas med
66 vid uppskattningen av mätosäkerhet. I dialog mellan SWEDAC och företrädare för
67 laboratoriemedicin kommer därför metoder för uppskattning av mätosäkerhet att diskuteras
68 vidare.

69

69
70 Bilaga till ”Mätosäkerhet och jämförelse av resultat mellan metoder/instrument
71 inom provbunden laboratoriemedicin”, praktiska aspekter

72

73 **DEFINITIONER**

74 I förekommande fall har nedanstående definitioner hämtats från tillgänglig internationell
75 metrologisk litteratur. Definitionerna gäller för detta dokument.

76

77 **driftkontroll**

78 kontrollmaterial som undersöks regelbundet med avsikt att övervaka undersökningsresultatens
79 överensstämmelse med specificerade analytiska mål

80 Anm 1 Överensstämmelse avgörs med tillämpning av fastställda kontrollregler

81 Anm 2 Kontrollmaterial skall vara av lämpligt ursprung och så nära som möjligt liknar de
82 prover som ingår i mätningen.

83 Anm 3 Kontrollmaterial skall vara stabilt med angiven utgångstid.

84 Anm 4 Kontrollmaterialets koncentration behöver inte vara fastställd med referensmätmetoder.

85

86 **inomserieimprecision**

87 imprecision uppmätt för mätningar utförda inom samma serie dvs samma kalibrering, samma
88 instrument, samma reagens under ett kort tidsintervall.

89 Anm 1 Inomserieprecision i strikt bemärkelse kan endast identifieras vid mätning av ett
90 förbestämt antal prover (vanligen kallad serie, batch eller run).

91 Anm 2 Inomserieimprecision kan också hänföras till mätningar som utförts under viss
92 förhandsbestämd tidsperiod, t ex vid ’random access’ instrument.

93 Anm 3 Inomserieprecision motsvarar det metrologiska begreppet repeterbarhet.

94

95 **mellanserieimprecision**

96 imprecision uppmätt för mätningar som utförts t ex efter rekalkibrering, byte av reagens eller
97 instrument

98 Anm 1 Mellanserieprecision i strikt bemärkelse kan endast identifieras vid mätningar av ett
99 förbestämt antal prover (vanligen kallad serie, batch eller run) vid olika tillfällen.

100 Anm 2 Uppskattning av ’ren mellanserieimprecision’ kräver att inomserieimprecisionens
101 bidrag subtraherats.

102 Anm 3 Mellanserieprecision motsvarar det metrologiska begreppet reproducerbarhet.

103

104
105 **mätosäkerhet**
106 parameter som är förbunden med mätresultatet och som kännetecknar spridningen av värden som
107 rimligen kan tillskrivas mätstorheten
108 Anm 1 Mätosäkerhet kan t ex vara den noggrannhet eller imprecision som uppmätts genom
109 praktiska prov

110
111 **mätosäkerhetsbudget**
112 detaljerad beskrivning av mätprocedurers osäkerhetskällor och dessas bidrag till den
113 sammanlagda mätosäkerheten i ett resultat
114 Anm 1 Resultatet av en uppskattning av mätosäkerhet från en budget skall jämföras med
115 uppmätt mätosäkerhet.

116
117 **split sample jämförelse**
118 jämförelse mellan metoder, instrument eller laboratorier med användande av ett uppdelat prov,
119 vanligen patientmaterial
120 Anm 1 Åtgärden syftar till att bedöma jämförbarheten mellan resultat med iakttagande av
121 resultatens osäkerhet.

122
123
124 **UPPSKATTNING AV MÄTOSÄKERHET**
125 **Minimikrav för uppskattning och angivande av mätosäkerhet**
126 *Driftkontroller och total imprecision*
127 Kommersiella och publicerade mätmetoder skall verifieras på laboratoriet före införande i
128 rutinverksamheten. Nuvarande minimikrav för mätosäkerhetsangivelse av sådana metoder är ett
129 precisionsmått baserad på t ex driftkontrollstatistik. Sammanställningen bör omfatta flera serier
130 så att byte av reagens och kalibratorer beaktas. Mätosäkerheten redovisas som 1 (en)
131 standardavvikelse eller variationskoefficient i procent (CV%). Detta bör kompletteras med
132 beräkning av inomserieprecision genom upprepade mätningar av patientprov. Det kan även vara
133 aktuellt att uppskatta mätosäkerheten vid olika koncentrationer.

134
135 För att beskriva en metod tillfredsställande bör inom- och mellanserieimprecisionen beräknas
136 med variansanalys (ANOVA) [8]. Lämplig mjukvara (Excelark) finns utvecklad [9]. Efter det
137 metoden tagits i bruk skall fortlöpande mätosäkerheten övervakas med driftkontrollstatistik. Vid

138 validering av en egenutvecklad metod är minimikravet att alla betydande mätosäkerhetskällor
139 eller moment som är kritiska för mätresultatet identifieras.

140

141 **Mätosäkerhetsbudget**

142 *Osäkerhetskällor*

143 Det är viktigt att upprätta en mätosäkerhetsbudget om den uppmätta mätosäkerheten inte
144 uppfyller kundens krav. Mätosäkerhetsbudgeten ger i första hand värdefull information om de
145 relativa bidragen från olika osäkerhetskällor. Grunden för att upprätta en mätosäkerhetsbudget
146 är att identifiera och kvantifiera alla mätmetodens moment som kan ge bidrag till osäkerhet i
147 slutresultatet. Identifieringen kräver en systematisk genomgång av mätproceduren.
148 Kvantifieringen kan ske enligt två principer: Typ A i vilken det aktuella momentets
149 standardosäkerhet kan mätas upp som standardavvikelse eller Typ B i vilken andra sätt t.ex.
150 uppskattning eller rimlighetsbedömning utnyttjas. Även enligt Typ B kan en standardosäkerhet
151 beräknas [3].

152

153 *Sammanlagd mätosäkerhet enligt GUM*

154 GUM [3], Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, och de vägledningar som
155 utarbetats av ILAC [5] och EA [4] anvisar metoder för beräkning av den sammanlagda
156 mätosäkerheten baserad på kännedom om ingående mätosäkerhetskällor. För uppskattning av
157 mätosäkerheten krävs att indata är riktiga och att man kan ställa upp en algoritm som beskriver
158 hur osäkerhetskällorna förhåller sig till varandra. Det finns mer eller mindre avancerad mjukvara
159 utarbetad som underlättar beräkningar [10, 11]. Det krävs i regel att osäkerhetskällorna är
160 oberoende.

161

162 **Angivande av mätosäkerhet**

163 Mätosäkerheten skall normalt anges som absolut (1 SD) eller relativ ($CV\% = SD \times 100/X$)
164 mätosäkerhet. Av tradition används vanligen den senare metoden inom laboriemedicin trots
165 att många mätningars standardavvikelse är konstant inom mätintervallet.

166

167 Efter införandet av EU:s IVD-direktiv [12] skall leverantörer på begäran redovisa uppgifter om
168 osäkerheten i kalibratorernas angivna värden och deras spårbarhet.

169

170 **JÄMFÖRELSE MELLAN METODER/INSTRUMENT**

171 Det är viktigt att resultat är jämförbara mellan olika instrument och laboratorier - dels för att
172 patienter i allt större utsträckning utnyttjar sjukvård som tillhandahålls av olika huvudmän, dels
173 för att vårdgivare skall kunna dra nytta av varandras erfarenheter och kunna använda samma
174 biologiska referensintervall. Målet är att instrument och laboratorier kan jämföras med mätningar
175 utförda med referensmetoder. För närvarande finns dock etablerade referensmetoder endast för
176 ett mycket begränsat antal komponenter och man tvingas därför vanligen jämföra laboratorier
177 sinsemellan och mot ett utvalt laboratorium. Det senare antas arbeta med mer kvalificerad
178 personal, bättre instrument, bättre reagens (inklusive kalibratorer) och striktare driftkontroller.

179

180 *Målsättning*

181 Skillnaden mellan mätresultat bör inte överstiga de analytiska specifikationer som uppställts för
182 metoden - vanligen accepteras ett 95 % konfidensintervall. Vid bedömning av utfallet av en
183 jämförelse skall både riktighet och precision bedömas. I första hand skall korrigerande åtgärder
184 vidtas för att bringa resultaten inom givna gränser, i andra hand kan man - under vissa
185 förutsättningar - använda korrektionsfaktorer.

186

187 *Den mätta komponenten måste definieras entydigt.*

188 En absolut förutsättning för meningsfulla jämförelser är att olika metoder mäter samma
189 komponent. Detta kan säkerställas genom att man visar att det råder ett linjärt förhållande mellan
190 metodernas resultat. Initialt behöver man därför jämföra ett flertal patientprover med olika
191 koncentrationer. Korrektionsfaktorer får endast införas om resultaten är linjärt korrelerade.

192

193 Observera att olika metoder inte alltid mäter samma sak, även om deras namn tyder på detta.
194 Några exempel: Specificiteten hos antikroppar skiljer ofta, vilket kan leda till olika resultat.
195 Komplexbindande enkla organiska föreningar, t ex vid mätning av S-Calcium, kan ge olika
196 resultat och påverkas olika av matrix. Om en komponent bestäms i olika system, t ex kalium i
197 serum eller plasma föreligger inte alltid en linjär korrelation och korrektionsfaktorer får således
198 inte användas.

199

200 Komponenter som mäts med icke korrelerade metoder måste ges olika namn som kan förstås av
201 beställarna (klinikerna) i svarsrapporten. NPU-systemet [7] utgör en viktig grund för att beskriva
202 vad man mäter.

203

204 *Bias*

205 Krav på överförbarhet av resultat motiverar ett ökat intresse för att eliminera bias. Inom
206 laboratoriemedicin saknas ofta spårbara kalibratorer som är fullt kompatibla med mätproceduren,
207 varför kalibreringar inte alltid ger jämförbara resultat. Det är också vanligt att till synes identiska
208 instrument som använder identiska reagens och kalibratorer kan ge olika resultat. Det kan därför
209 bli aktuellt att jämföra metoder, instrument och laboratorier med 'split sample' teknik dvs genom
210 att mäta samma patientprover med de metoder som skall jämföras och från resultaten konstruera
211 en korrektions- eller 'rekalibreringsfunktion'. Därigenom kan gemensamma referensvärden
212 upprättas för en given referenspopulation och erfarenhet överförs mellan laboratorier.
213 Information om bias kan ibland fås genom externa kvalitetssäkringsprogram vilka dock inte kan
214 ge underlag för rekallibrering.

215

216 Även om det är möjligt att korrigera för bias ("rätta till nivån") kan korrektionen aldrig bli
217 perfekt och därför kommer det alltid att finnas kvar en viss osäkerhet som man kan behöva ta
218 hänsyn till.

219

220 *Tillvägagångssätt*

221 Jämförelser mellan metoder/instrument skall utföras med förutbestämda tidsintervall eller vid
222 behov. Laboratoriet skall utse en av metoderna/instrumenten som mastermetod. Mastermetoden
223 skall vara kalibrerad med en kalibrator som är spårbar till högsta möjliga metrologiska nivå samt
224 ingå i interlaborativa jämförelseprogram. Det skall av laboratoriets dokumentation framgå på
225 vilka grunder laboratoriet valt mastermetod.

226

227 Patientprov bör användas för att erhålla realistiska mätförhållanden. För flertalet komponenter
228 räcker en jämförelse av två representativa patientprov med olika koncentrationer, om dessa
229 koncentrationer kan mätas med tillräcklig precision. Statistiska beräkningar används för att
230 fastställa om en signifikant skillnad i mätresultatens nivåer föreligger mellan instrument/
231 laboratorier [8].

232

233 Jämförelsen kan utföras i överensstämmelse med NCCLS:s rekommendationer [13] för
234 metodjämförelser eller annat internationellt eller nationellt etablerat tillvägagångssätt. NCCLS-
235 dokumenten är vägledande vid val av jämförelsemetod.

236

237 *Bedömning och åtgärder*

238 Vid en jämförelse kan följande utfall erhållas:

239 a) Ingen statistisk skillnad kan påvisas mellan de olika metoderna/instrumenten vad avser
240 nivå. Ingen åtgärd behöver vidtas.241 b) En statistisk skillnad finns mellan masterinstrumentet och ett eller flera av de andra
242 instrumenten. Om skillnaden inte bedöms för stor vid en klinisk värdering (jämförelse
243 med kliniskt uppsatt mål, kliniska krav etc.) behöver ingen åtgärd vidtas.244 c) En statistisk skillnad finns mellan masterinstrumentet och ett eller flera av de andra
245 instrumenten. Om skillnaden bedöms vara alltför stor vid en klinisk värdering skall
246 korrigerande åtgärder vidtas. Om inte acceptabel överensstämmelse kan uppnås skall
247 laboratoriet ta metoden/instrumentet ur bruk.

248

249 Om resultaten är linjärt korrelerade kan man ibland använda en korrektionsfaktor för att

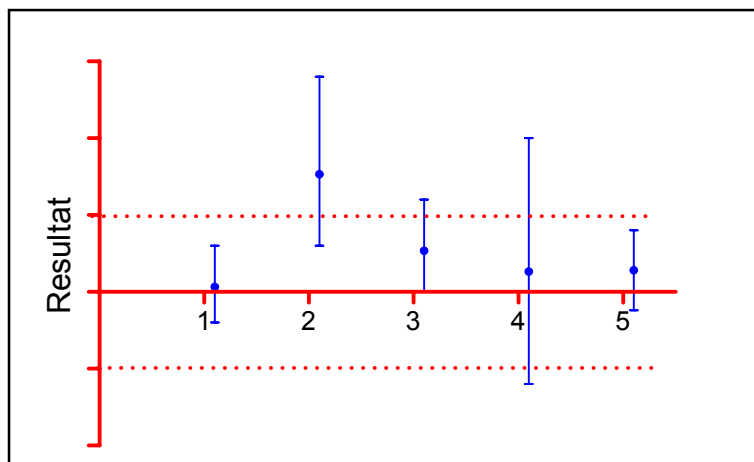
250 nivåställa instrument med masterinstrumentet. Innan en sådan korrektion införes skall

251 laboratoriet dock undersöka möjliga orsaker till avvikelsen och dokumentera åtgärder för att

252 eliminera desamma.

253 Observera att korrektioner alltså inte får tillgripas för att berättiga bruk av undermåliga metoder,

254 instrument eller kalibratorer etc.



255
256 Figur 1. Olika tänkta utfall av jämförelser. Fall 1 illustrerar masterinstrumentets resultat och imprecision. Fall 2-4
257 illustrerar resultat som skall korrigeras så att medelvärde och imprecision faller inom de prickade linjerna (analytisk
258 specifikation), t ex som i fall 5.

259

260 Speciell programvara kan användas för bedömning av utfallet och framräkning av korrektions-

261 funktioner. Underlag för bedömning och korrigerande åtgärder skall dokumenteras.

262

263 **INTERLABORATIVA JÄMFÖRELSE (EXTERN KONTROLLPROGRAM)**

264 Trots att endast ett fåtal av de befintliga interlaborativa jämförelseprogrammen har tillgång till
265 ”sant värde” eller ens riktvärde kan interlaborativa jämförelser användas till att bedöma
266 laboratorieresultats regionala eller nationella fördelning. Däremot kan i regel inte resultat från
267 interlaborativa jämförelser användas för att korrigera bias för det enskilda laboratoriet vid ett
268 enskilt tillfälle.

269

269 **Referenser**

- 270
- 271 1. SS-EN ISO/IEC 17025, Allmänna kompetenskrav för provnings- och kalibrerings-
- 272 laboratorier, SIS, Stockholm, 2000
- 273 2. SS-EN ISO 15189, Kliniska laboratorier - Särskilda krav på kvalitet och kompetens, SIS,
- 274 Stockholm, 2003
- 275 3. Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, International Organisation of
- 276 Standardisation, ISO, Genève, 1995, ISBN 92-67-10188-9
- 277 4. EA-4/16, EA Guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing,
- 278 www.european-accreditation.org, EA, 2003
- 279 5. ILAC-G17:2002, Introducing the concept of uncertainty of measurement in testing in
- 280 association with the application of the standard ISO/IEC 17025, www.ilac.org
- 281 6. SWEDAC DOC 04:5, SWEDAC:s policy för mätosäkerhet vid kalibrering och provning,
- 282 www.swedac.se
- 283 7. IUPAC/IFCC Committee on Nomenclature, Properties and Units (c-NPU),
- 284 www.lio.se/enheter/us/lab/mikrobiologen/index.asp
- 285 8. Aronsson T, Groth T. Nested control procedures for internal analytical quality control.
- 286 Theoretical design and practical evaluation. Scand j clin Lab Invest 1984;44 (Suppl
- 287 172):51-64.
- 288 9. Kallner A, Kompendium för mätosäkerhetsberäkningar enl GUM. Beräkningsmall ingår.
- 289 www.swedac.se
- 290 10. GUM Workbench, Metrodata GmbH, Datenverarbeitung für Meßtechnik und
- 291 Qualitätssicherung, Basler Straße 18, DE-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany,
- 292 www.metrodata.de.
- 293 11. Utvärdering av mätosäkerhet i kemisk analys, andra upplagan, SP-rapport, 2001:24,
- 294 bilaga E:2, Kragten.
- 295 12. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998
- 296 on *in vitro* diagnostic medical devices. Official J of the European Communities L331/1.
- 297 13. NCCL (National Committee on Clinical Laboratory Standardisation) EP05-A (Evaluation
- 298 of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline 2003, och
- 299 EP09-A2 (Electronic Document) Method Comparison and Bias Estimation Using Patient
- 300 Samples. Approved Guideline-Second Edition
- 301
- 302