

Anleitung für die Insel Laboratory Verification App

Inhaltsverzeichnis

1	Verifikation von der Präzision und Schätzung des Bias (CLSI 15-A3)	3
1.1	Studiendesign	3
1.2	Probenauswahl	3
1.3	Eingaben in das Verifizierungstool	4
1.4	Statistischer Hintergrund	4
1.4.1	Präzision	4
1.4.2	Bias	4
1.4.3	Totaler analytischer Fehler	4
2	Methodenvergleich (CLSI 09c)	6
2.1	Studiendesign	6
2.2	Probenauswahl	6
2.3	Eingaben in das Verifikationstool	6
2.4	Statistischer Hintergrund	6
2.4.1	Visuelle Darstellung	6
2.4.2	Korrelationen und Regressionen	7
3	Totaler analytischer Fehler (CLSI 21)	8
3.1	Studiendesign	8
3.2	Probenauswahl	8
3.3	Eingaben in das Verifizierungstool	8
3.4	Statistischer Hintergrund	9
3.4.1	Totaler analytischer Fehler	9

1 Verifikation von der Präzision und Schätzung des Bias (CLSI 15-A3)

1.1 Studiendesign

Die Verifikation der Präzision und die Schätzung des Bias nach CLSI 15-A3 beruht auf einem Experiment, bei dem **mindestens 5 Replikate** von **2 Proben** mit unterschiedlicher Analytkonzentration an jeweils **5 Tagen** gemessen werden. (Beispiel: Qualitätskontrolle hohes und niedriges Level, je 5 Mal an 5 Tagen). Dies ist in Abbildung 1 dargestellt. Das Experiment kann um beliebig viele Levels, Replikate oder Tage erweitert werden, um die Aussagekraft zu erhöhen.

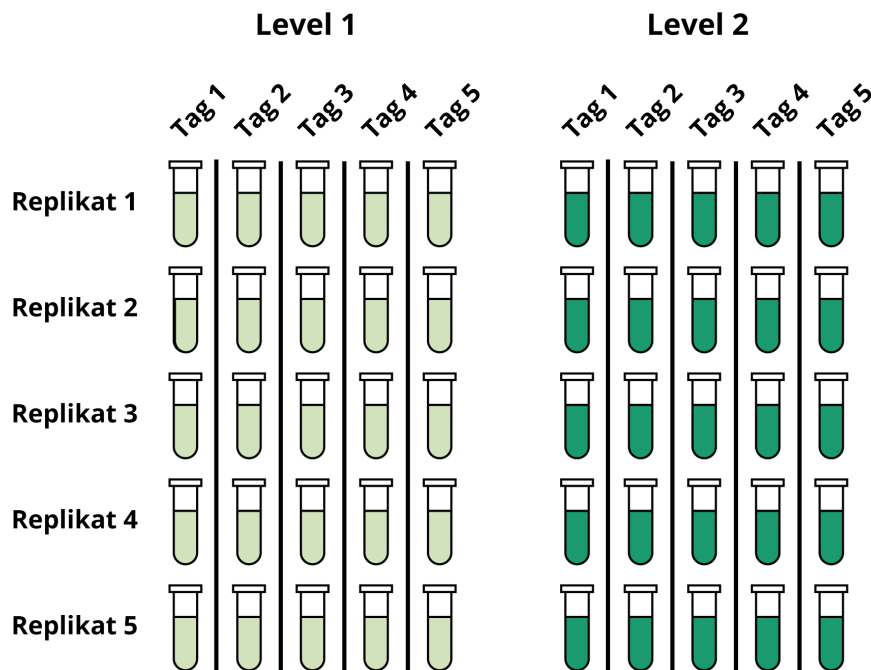


Abbildung 1: Mindestaufbau für eine Präzisionsstudie nach CLSI 15-A3

1.2 Probenauswahl

Je nach Verfügbarkeit können die folgenden Proben benutzt werden:

- Kommerzielle Qualitätskontrollproben
- Patientenproben
- Pool aus Patientenproben

CAVE: Die hinterlegte Formel geht davon aus, dass kommerzielle Qualitätskontrollproben verwendet werden oder bei den Patientenproben der wahre Wert bekannt ist.

Die Proben sollten so gewählt werden, dass ihre Werte den gesamten klinisch relevante Bereiche abdecken (Referenzbereich, Entscheidungsgrenzen, Normal, Abnormal).

1.3 Eingaben in das Verifizierungstool

Das Verifizierungstool braucht folgende Eingaben:

- Anzahl der geplanten Replikate - Kann selbst definiert werden aber min. 5
- Anzahl der geplanten Tage - Kann selbst definiert werden aber min. 5
- Anzahl der geplanten zu überprüfenden Levels - Kann selbst definiert werden aber min. 2
- Zielwert der Proben - Aus der Packungsbeilage der Qualitätskontrollen
- Akzeptabler CV_r (Variationskoeffizient der Wiederholungsinpräzision) - Aus der Packungsbeilage des Tests
- Akzeptabler CV_{wl} (Variationskoeffizient der Zwischeninpräzision) - Aus der Packungsbeilage des Tests
- Maximal erlaubte Messunsicherheit - Kann selbst definiert werden

1.4 Statistischer Hintergrund

1.4.1 Präzision

Die Gesamtvariation wird mithilfe eines Einweg-ANOVA in ihre verschiedenen Komponenten aufgeteilt. Aus diesen Komponenten können die folgenden Werte berechnet werden.

- Wiederholungsinpräzision (in Serie Inpräzision, Standardabweichung(SD_r) und Variationskoeffizient(CV_r))
- Tag-zu-Tag-inpräzision (Standardabweichung(SD_b) und Variationskoeffizient(CV_b))
- Gesamtinpräzision innerhalb eines Labors (Zwischeninpräzision, Standardabweichung(SD_{wl}) und Variationskoeffizient(CV_{wl}))

Die Gesamtinpräzision innerhalb eines Labors ist dabei eine Kombination aus der Wiederholungsinpräzision und der Tag-zu-Tag-inpräzision. Das Verifizierungstool gibt zusätzlich zu diesen Werten auch die Ergebnisse des ANOVA an, aus denen diese berechnet wurden. Es wird dann geprüft, ob die Inpräzisionen niedriger sind als die Vorgaben des Herstellers. Sollte dies der Fall sein, funktioniert die Methode korrekt. Falls sie höher als die Vorgabe ist, wird ein 95 % Verifizierungsintervall berechnet. Falls die Inpräzision in diesem Intervall liegt, funktioniert sie mit 95 % sicherer Wahrscheinlichkeit korrekt. Ein Flussdiagramm dieses Prozesses ist in Abbildung 2 dargestellt.

1.4.2 Bias

Für die Schätzung des Bias berechnet das Verifizierungstool, den Gesamtmittelwert (\bar{x}) aller Messungen einer Probe und vergleicht dies mit dem wahren Wert. Dabei wird um den wahren Wert des Bias ein 95% Verifizierungsintervall ausgerechnet. Falls kein statistisch signifikanter Bias vorliegt, liegt der gemessene Gesamtmittelwert in diesem Intervall. Im nächsten Schritt wird dann überprüft, ob der Bias niedriger ist, als der erlaubte Bias. Ein Flussdiagramm dieses Prozesses ist in Abbildung 3 dargestellt.

1.4.3 Totaler analytischer Fehler

Aus der Gesamtinpräzision in einem Labor und dem Bias wird eine **Schätzung** des totalen analytischen Fehlers (Messunsicherheit) berechnet. Um diesen genau zu berechnen, muss ein Experiment nach CLSI EP21 durchgeführt werden. Weiterhin wird auch die Leistungsmetrik Sigma berechnet. Hier gelten Sigma Werte < 3 als unakzeptabel und > 6 als sehr gut.

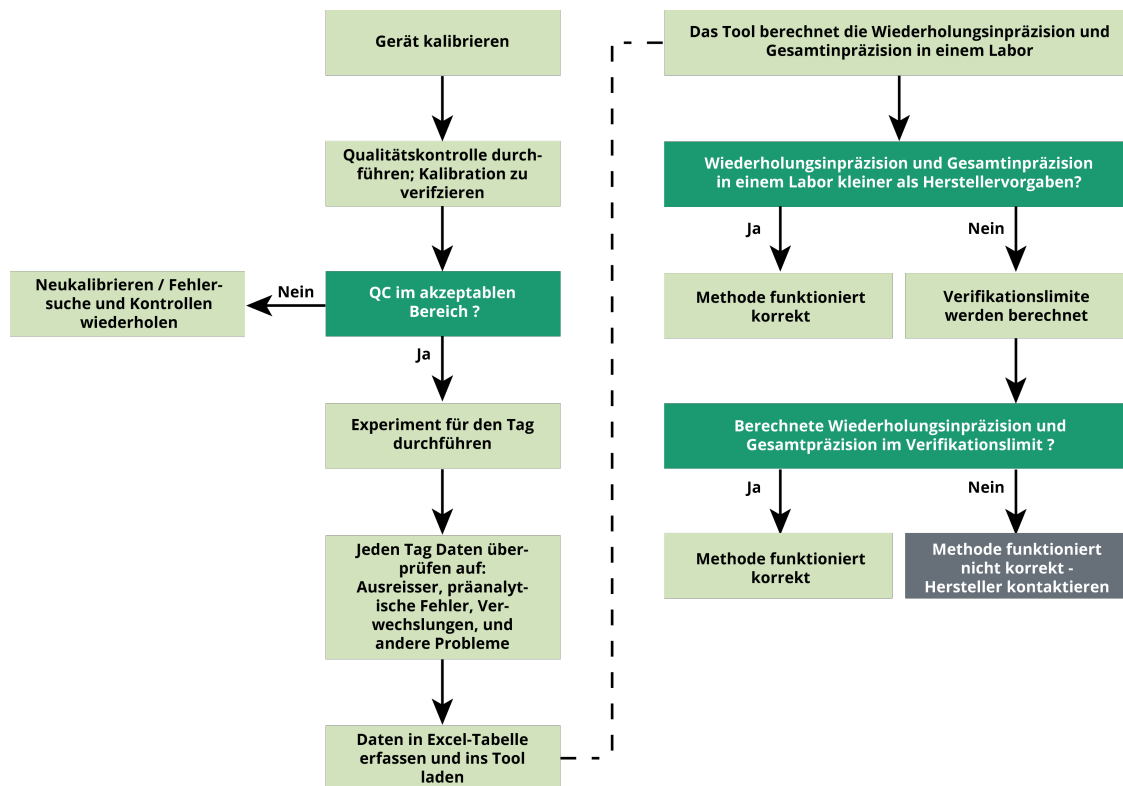


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Verifizierung der Präzision

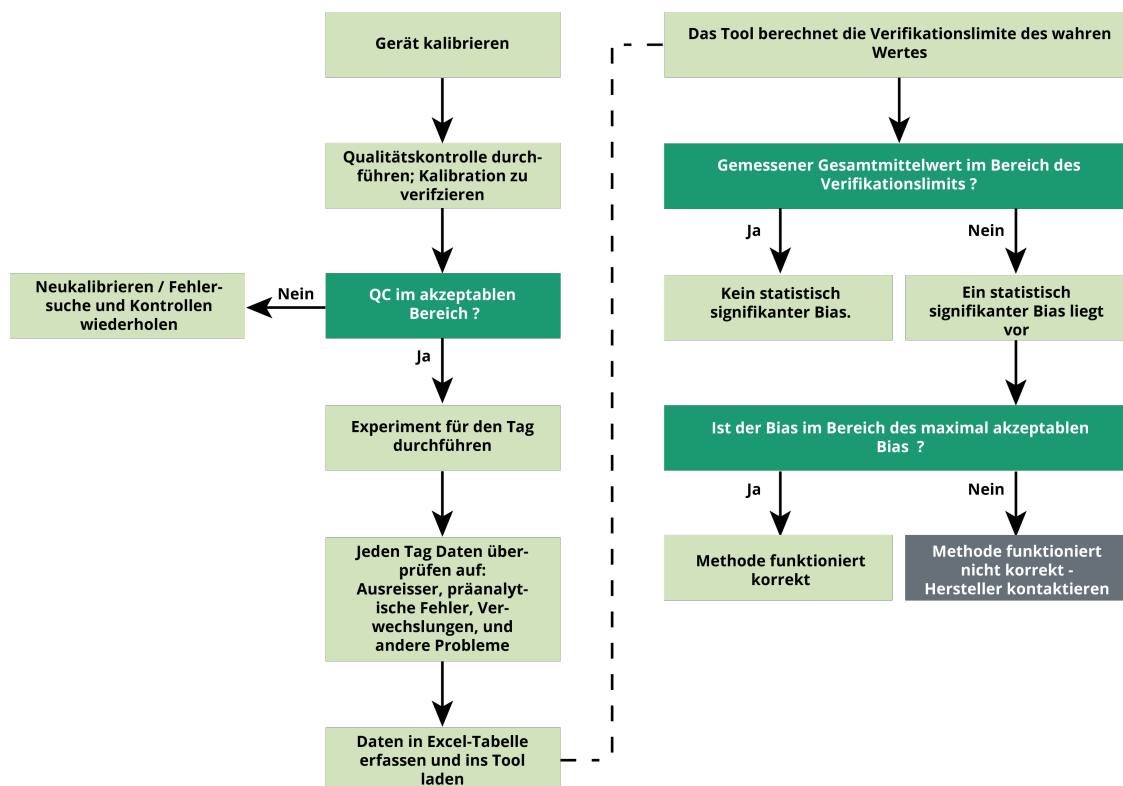


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Abschätzung des Bias

2 Methodenvergleich (CLSI 09c)

2.1 Studiendesign

Der Methodenvergleich beruht auf der parallelen Messung von Patientenproben auf einem Kandidatentest und einem Vergleichstest. Dabei empfiehlt die CLSI mindestens 40 Proben zu messen. Das Experiment kann dabei um mehr Proben erweitert werden, um die Aussagekraft zu erhöhen.

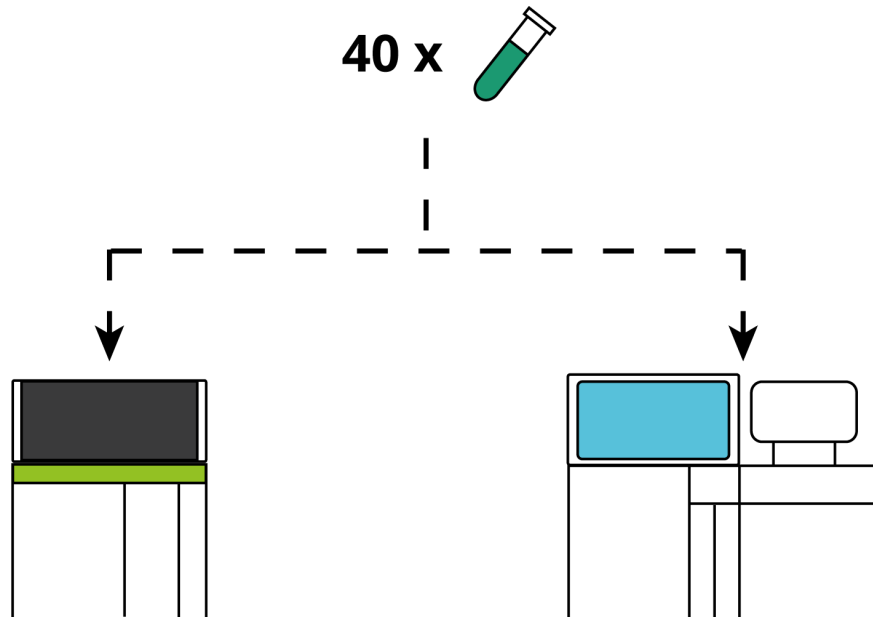


Abbildung 4: Mindestaufbau für einen Methodenvergleich nach CLSI 09c. Vierzig Patientenproben sollen parallel auf dem Kandidatentest und dem Vergleichstest gemessen werden.

2.2 Probenauswahl

Proben sollten vorzugsweise Patientenproben sein, die den typischen Messbereich in der Praxis abdecken. Die Patientenproben sollten nach guter Laborpraxis behandelt werden und medizinische, demografische und analytische (lipämisch, hämolytisch usw.) Informationen sollten wieder abrufbar sein. Falls Proben in einem bestimmten Messbereich nicht verfügbar sind, können maximal zwei Proben in einem Minipool zusammen gegeben werden. Falls es Vollblutproben sind, müssen die Proben serologisch kompatibel sein. Minipool Proben sollten 20 % der Gesamtproben nicht überschreiten.

2.3 Eingaben in das Verifikationstool

Das Verifizierungstool braucht folgende Eingaben:

- Name des Vergleichstest

2.4 Statistischer Hintergrund

2.4.1 Visuelle Darstellung

Die CLSI schlägt für die Überprüfung der Unterschiede zweier Methoden im ersten Schritt eine visuelle Überprüfung vor. Dazu werden 3 verschiedene Arten von Diagrammen erstellt. Das erste Diagramm ist ein Streudiagramm, dass die Werte des Vergleichstests auf der X-Achse aufführt und die Werte des Referenztests auf der Y-Achse. Je näher die Punkte an der Diagonalen sind, desto ähnlicher sind sich

die Tests. Die zweite Art von Diagrammen sind die Unterschiedsdiagramme. Hier werden zwei Diagramme erstellt, die die *absoluten Werte* des Vergleichstestes auf der X-Achse setzen und die absolute oder relative Abweichung des Kandidatentestes auf der Y-Achse. Ausserdem werden auch zwei Unterschiedsdiagramme erstellt, die den *Rang* des Vergleichstestes auf der X-Achse haben und die absolute oder relative Abweichung des Kandidatentestes auf der Y-Achse. Je näher die Punkte an der Nullhorizontalen sind, desto ähnlicher sind sich die Tests. Die dritte Art ist ein Bland-Altman-Diagramm. Dieses zeigt die Differenz der beiden Methoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden. Die gestrichelten Linien stellen die Grenzen des 95% Konfidenzintervalles da.

2.4.2 Korrelationen und Regressionen

Das Tool berechnet mehrere Korrelationskoeffizienten

- Pearson's r : Korrelation der absoluten Werte (1 = Perfekte Korrelation)
- Kendall's τ : Korrelation basierend auf den Rängen (1 = Perfekte Korrelation)

Von der CLSI wird als Regressionsanalyse, die Passing-Bablok Regression vorgeschlagen. Hier muss das errechnete 95%-Konfidenzintervall der Steigung 1 umschliessen und des Achsenabschnittes 0. Ansonsten liegen systematische oder proportionale Unterschiede zwischen den Methoden wahrscheinlich vor.

3 Totaler analytischer Fehler (CLSI 21)

3.1 Studiendesign

Das CLSI definiert den totalen analytischen Fehler als das nicht-parametrische 95 % Konfidenzintervall des Unterschieds zwischen dem Kandidatentest und dem Vergleichstest. Dafür wird vorgesehen, eine Studie mit mindestens 120 Patientenproben durchzuführen, die an 5 Tagen parallel mit dem Kandidatentest und dem Vergleichstest gemessen werden. Die Proben können in Replikaten mit dem Vergleichstest gemessen werden, um die Genauigkeit zu erhöhen. Für medizinische Labore können auch weniger Proben genommen werden, wobei aber keine genaue Mindestzahl angegeben wird. Diese Guideline richtet sich hauptsächlich an Validationen für Hersteller von Tests und nicht an die Verifikation im medizinischen Labor.

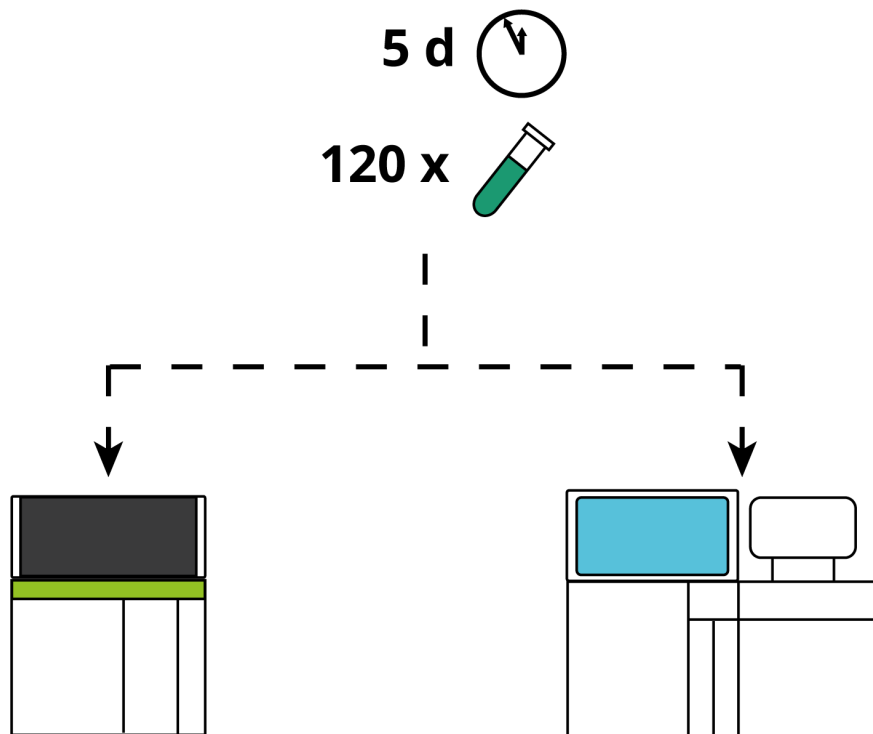


Abbildung 4: Mindestaufbau für die Berechnung des totalen analytischen Fehler nach CLSI 21. Es sollen mindestens 120 Patientenproben an 5 Tagen gemessen werden.

3.2 Probenauswahl

Die 120 Patientenproben sollten den gesamten Messbereich abdecken. Pro klinisch relevanten Unterintervall (z. B. zu tiefe Werte) sollten mindestens 40 Patientenproben gemessen werden. Messungen des Kandidatentests sollten nur einmal pro Probe durchgeführt werden.

3.3 Eingaben in das Verifizierungstool

Das Verifizierungstool braucht folgende Eingaben:

- Name des Vergleichstests
- Unteres Limit des absoluten erlaubten totalen Fehler - Kann selbst definiert werden. Bitte mit - eintragen (Bsp. Kalium darf maximal 0.1 mmol/l nach unten abweichen, dann bitte -0.1 eintragen)
- Oberes Limit des absoluten erlaubten totalen Fehler - Kann selbst definiert werden

3.4 Statistischer Hintergrund

3.4.1 Totaler analytischer Fehler

Die CLSI definiert den totalen analytischen Fehler als das nicht-parametrische 95 % Konfidenzintervall des Unterschieds zwischen dem Kandidatentest und dem Vergleichstest. Dazu werden die Unterschiede zwischen dem Kandidatentest und dem Vergleichstest berechnet und nach ihren Rängen geordnet. Die Werte an der 2.5 % und 97.5 % Perzentile der Ränge geben die obere und die untere Grenze des totalen analytischen Fehlers an. Das Gleiche wird auch nochmal mit der relativen Abweichung gemacht. Es wird aus dem absoluten erlaubten totalen Fehler und dem errechneten totalen analytischen Fehler die "ATE:TAE Ratio" berechnet. Aus dieser kann ein ungefährender Sigma-Wert anhand eines Diagramms abgelesen werden.