

Validering/verifiering av kvantitativa och kvalitativa metoder - Vägledning

Tillämpningsområde:

Laboratoriemedicin

Bild- och Funktionsmedicin

Validering/verifiering av kvantitativa och kvalitativa metoder

Allmänt

Kravreferens: ISO/IEC 17025; 5.4.1, 5.4.2, 5.4.5
ISO 15189; 5.5.1, 5.5.2

Metoder som används rutinmässigt inom sjukvården och som blir ackrediterade, är i huvudsak metoder som tagits fram och rekommenderats av industri eller internationella organisationer. De utförs enligt krav från myndigheter eller är baserade på internationellt accepterade metoder eller rekommendationer och publicerade vetenskapliga artiklar (3). I viss utsträckning används också egenutvecklade metoder och procedurer som anpassats lokalt. Oavsett ursprung ska en metod som används i ackrediterad verksamhet alltid vara validerad.

Validering innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att de särskilda kraven för en specifik, avsedd användning har uppfyllts. Om en metod är väldokumenterad t ex. genom publikation i facktidskrift kan valideringen styrkas med en verifiering.

Verifiering innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att specificerade krav på metoden har uppfyllts.

Validering fastställer att metoden mäter det man har för avsikt att mäta, medan verifiering bekräftar att metoden uppför sig på ett specificerat sätt.

Det råder således ett hierarkiskt förhållande mellan validering och verifiering, där validering innefattar verifiering. Validering kan normalt ses som en engångsföreteelse medan verifiering kan utföras vid upprepade tillfällen.

Metoderna ska motsvara den kliniska verksamhetens krav.

Ansvar

Kravreferens: ISO/IEC 17025; 5.4.2, 5.4.5
ISO 15189; 5.5.2
EA 2/05

Av laboratoriets ledningssystem ska framgå vilka som är ansvariga för validering och verifiering. Riktlinjer och rutiner för validering och verifiering ska vara upprättade i laboratoriets ledningssystem. Validerings- respektive verifieringsprotokoll ska alltid vara godkända och signerade innan en metod tas i bruk.

Dokumentation

Kravreferens: ISO/IEC 17025; 5.4.5.2
ISO 15189; 5.5

Resultat av validering och verifiering ska dokumenteras i en rapport alternativt checklista med angivande av bilagor och referenser. Rapporten ska även innehålla en slutsats beträffande funna resultat. Validerings/verifieringsrapporter ska arkiveras tillsammans med primärdata i tillräcklig utsträckning. Om validering/verifiering är utförd på annat laboratorium ska åtminstone kopia på valideringsrapport med slutsats beträffande funna resultat finnas lokalt där metoden används.

Hänvisa alltid till aktuell validering/verifiering i aktuell metodbeskrivning. Arkiveringstid för validerings/verifieringsdokumentation ska finnas. Leverantörens valideringsresultat ska finnas tillgängligt. Valideringsdata finns vanligen i medföljande metodblad.

Valideringens omfattning

Kravreferens: ISO/IEC 17025; 5.4.5.2
ISO 15189; 5.5.2

Olika krav ställs på validering av använda metoder beroende på tillgänglig dokumentation, samt erfarenhet av instrument och metoder. Metodens ursprung påverkar omfattningen av valideringen. Fyra olika ursprung till metoder kan identifieras:

Alternativ 1

Metod/procedur som är utvecklad och validerad för ett speciellt instrument/apparatur (avser även "kitbundna" manuella metoder).

Leverantörens validering kan accepteras efter bedömning av leverantörens bifogade dokumentation. I förekommande fall kan annan extern instans validering accepteras, t ex ett annat laboratoriums validering, efter bedömning av valideringsprotokollet.

Alternativ 2

Metod som anpassas till ett instrument/mätstation och som avser vedertagen metod där flera än en leverantör alternativt egna program/moment/komponenter förekommer.

Om validerade komponenter från flera leverantörer används åligger det laboratoriet att verifiera att specificerade krav i metoden uppfylls i sin helhet. Om komponenter inte är validerade ska laboratoriet genomföra en tillräckligt omfattande validering.

Alternativ 3

Tillämpning av en metod publicerad i vetenskaplig litteratur eller modifiering av tidigare ackrediterad metod.

I detta fall måste valideringen/verifieringen vanligen ges en större omfattning än i fall 1 och 2. I de fall där metoden är allmänt etablerad inom professionen kan validering/verifiering ges en mindre omfattning (motsvarande den för Alternativ 1).

Alternativ 4

Egenutvecklad metod.

För egenutvecklade metoder krävs en utförlig validering.

Valideringens egenskaper

Kravreferens: ISO/IEC; 5.4.5.3, 5.9.1, 5.4.6, 5.10.3, 5.4.7.1
ISO 15189; 5.5.3, 5.6.1

Det lokala laboratoriet ska för alla typer av metoder alltid genomföra en verifiering. Den ska omfatta, men inte vara begränsad till:

- bestämning av repeterbarhet och mellanliggande precision
- skattning av metodens riktighet t ex genom jämförelser med certifierat referensmaterial eller ackrediterat laboratorium eller annat publicerat tillvägagångssätt
- under en inkörningsperiod bör laboratoriet använda en hög frekvens kontroller på mer än en nivå för att under driftsförhållanden säkerställa angiven mätosäkerhet och riktighet
- fastställa att laboratoriets referensintervall inte förändrats. Om så är fallet ska nya referensintervall beräknas
- bedömning av metoders stabilitet över tiden. Detta ska tjäna som underlag för antal kontroller, kontrollfrekvens och kontrollregler

Följande egenskaper för en metod ska finnas dokumenterade om det är kliniskt relevant. Data från leverantör eller annat laboratorium kan accepteras.

- metodens mätområde
- detektionsgräns
- interferenser
- utöver ovan angivna egenskaper kan det finnas speciella egenskaper beroende på metodens/ instrumentets princip som ska vara dokumenterat, ex smitta mellan prover, antigenöverskott mm

Följande punkter bör också uppmärksammas:

Provsystem

Laboratoriet ska alltid ange vilken typ av provmaterial, liksom förvaringsbetingelser och hållbarhet för det som metoden är validerad för. Provsystemets eventuella matrix påverkan behöver också beaktas.

Kontrollmaterial

Laboratoriet ska alltid utprova relevant kontrollmaterial.

Referensintervall

En ackrediterad metod ska ha ett spårbart referensintervall i tillämpliga fall.

Diagnostisk sensitivitet och specificitet

Vid validering ska sensitivitet och specificitet beräknas i tillämpliga fall. Vid verifiering bör en värdering av sensitivitet och specificitet göras genom en begränsad jämförelse med referensmetod.

Prediktivt värde

Vid validering är det ofta fördelaktigt att beräkna prediktivt värde av positivt respektive negativt utfall av analysen.

Mätosäkerhet

En uppskattning av mätosäkerheten ska finnas för varje ackrediterad metod.

Mätosäkerhetsangivelsen ska täcka det kliniskt relevanta mätområdet.

Dataöverföring

Rutiner ska finnas för validering/verifiering av dataöverföring samt för mjukvara som används för tolkning av data.

Definitioner

analytisk sensitivitet

ändring i ett mätinstruments svar dividerat med motsvarande ändring i stimulans.

diagnostisk sensitivitet

frekvens av positivt utfall inom populationen med den sjukdom som metoden/analysen är avsedd att diagnostisera:

$$\text{sensitivitet} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FN})$$

där

SP= antal sant positiva

FN= antal falskt negativa

diagnostisk specificitet

frekvens av negativt utfall inom normalpopulationen (som ej har den sjukdom som metoden/analysen är avsedd att diagnostisera):

$$\text{specificitet} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{FP})$$

där

SN=antal sant negativa

FP=antal falskt positiva

prediktiva värdet av positivt utfall

sannolikhet att ett positivt utfall i en metod/analys är sant positivt:

$$\text{predpos} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FP})$$

prediktiva värdet av negativt utfall

sannolikhet att ett negativt utfall i en metod/analys är sant negativt:

$$\text{predneg} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{FN})$$

analytisk specificitet

en mätprocedurs förmåga att mäta endast den mätbara kvantitet som den är avsedd att mäta.

detektionsgräns

minsta påvisbara värde.

interferens

systematiskt fel i en mätning förorsakat av en interferent.

linjaritet

relation mellan signal och koncentration/funktion/volymp/impedans, inom ett givet mätintervall, som kan beskrivas med en första ordningens funktion.

mätintervall

slutet intervall av möjliga värden som en mätprocedur kan ge och som begränsas nedåt av den lägre bestämningsgränsen och uppåt av den övre bestämningsgränsen.

robusthet

förmåga att ge acceptabla resultat trots avvikelser i detaljer i proceduren och provets sammansättning.

riktighet

grad av överensstämmelse mellan medelvärdet för en stor serie av provningsresultat och ett accepterat referensvärde.

mätosäkerhet

parameter som är förbunden med mätresultat och som kännetecknar spridningen av värden som rimligen kan tillskrivas mätstorheten.

repetierbarhet

precision under repeterbarhetsbetingelser (4).
(vanlig benämning inom klinisk kemi är "inomserieprecision")

repetierbarhetsbetingelser

betingelser under vilka oberoende provningsresultat erhålls med samma metod för identiska provningsobjekt, i samma laboratorium, med samma operatör, med användning av samma utrustning och under ett kort tidsintervall (4).

reproducerbarhet

precision under reproducerbarhetsbetingelser (4).

reproducerbarhetsbetingelser

betingelser under vilka provningsresultat erhålls med samma metod för identiska provningsobjekt, i olika laboratorier, med olika operatörer och med användning av olika utrustning (4).

mellanliggande precision

precision under betingelser för mellanliggande precision (5).
(vanlig benämning inom klinisk kemi är den "totala precisionen")

betingelser för mellanliggande precision

bestämning av precision inom ett laboratorium där:
tidsintervallet kan vara kort eller långt
inom en kalibrering eller inom flera kalibreringar
med en eller flera operatörer
med en eller flera utrustningar (5)

Referenser

1. SS-EN ISO/IEC 17025, Allmänna kompetenskrav för provnings- och kalibreringslaboratorier, SIS, Stockholm, 2005
2. SS-EN ISO 15189, In vitro diagnostik - Kliniska laboratorier – Särskilda krav på kvalitet och kompetens, SIS, Stockholm 2007
3. Directive 98/79/EC, European Directive on In Vitro Diagnostic Medical Devices
4. SS-ISO 5725-1 Noggrannhet (riktighet och precision) för mätmetoder och mätresultat. Del 1. Allmänna principer och definitioner. SIS, Stockholm 2003.
5. ISO 5723-3 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 3. Intermediate measures of the precision of a standard measurement method. ISO, Genève.

SWEDAC 

Besöksadress: Österlånggatan 9, 503 31 Borås
Postadress: Box 878, 501 15 Borås



0771-99 09 00



registrator@swedac.se



www.swedac.se