

Hoe goed moet het?

Meetonzekerheid bij geneesmiddelbepalingen

Mirte Malingré,

Ziekenhuisapotheker apotheek laboratorium
Meander MC

Meetonzekerheid

- Vanuit een lab in Nederland.....
- Dus niet vanuit SKML / sectie KKG
- Een weg naar Rome.....
- Hoe een apotheek laboratorium is omgegaan en kan omgaan met de meetonzekerheid. Een voorbeeld vanuit de praktijk en wellicht een handvat voor anderen

Vragen aan jullie.....

- **Wie heeft meetonzekerheid bepaald?**
- **Wie 'kent' z'n meetonzekerheden?**
- **Wie heeft een eis aan de meetonzekerheid?**
- **Wie heeft beleid op meetonzekerheid?**

Wat zegt ISO 15189?

- 5.5 Onderzoeksprocessen
- 5.5.1 Selectie, verificatie en validatie van onderzoeksprocessen
- **5.5.1.4 Meetonzekerheid van gemeten kwantitatieve waarden:**

Wat zegt ISO 15189?

- Het laboratorium moet de meetonzekerheid vaststellen (kwantitatieve waarden)
- Het laboratorium moet de prestatie-eisen definiëren en beoordelen
- Bij interpretatie rekening houden met meetonzekerheid

RvA - Toelichting document - concept

- RvA-T037: Medische Laboratoria – Beleid ten aanzien van de introductie van meetonzekerheid bij de overgang van CCKL naar ISO 15189:2012 – datum document dd 25 aug 2015
- “De RvA heeft besloten de meetonzekerheid langs de weg van geleidelijkheid in te voeren”
- Voorlopig alleen kwantitatieve testen
- ‘Totale’ meetonzekerheid
- Gebruik maken van: controlekaarten, validaties, rondzendingen, gecertificeerde referentiematerialen, handboeken, kalibraties etc
- Common sense.....

Wat nu te doen?

- ISO 15189 geen details hoe
- Toelichtingsdocument T037 geeft expliciet aan dat er verschillende manieren zijn
- Meander: EEN methode.....

NVZA TTF – Meetonzekerheid - concept

- Adviesdocument, geen norm
- Concept
 - Veel verschillende meningen
 - Met name statistiek lastig

Een weg naar Rome.....

Wat doet Meander

- Meetonzekerheid vanuit resultaten ringonderzoeken
- Per analyse bepaling van de juistheid (Bias) en reproduceerbaarheid (RSD)
- Formule Meetonzekerheid: $\text{Bias} + 1,65 * \text{RSD}$ (90% betrouwbaarheidsinterval)
- Prestatie-eis meetonzekerheid: maximaal 25%

Vanuit ringonderzoeken

- ‘totale’ meetonzekerheid
- Meetonzekerheid vastgesteld bij validatie is een momentopname
- Als (nog) geen ringonderzoeken bekend
 - Gegevens vanuit controlekaarten
 - Gegevens vanuit validatie

Formule

- Westgard: Total Error = Bias + 1,65 x Imprecisie
 - Bias = 100% - resultaat
 - Imprecisie = RSD
- t-waarde 1,65: dubbelzijdig toetsen, 90% betrouwbaarheid en oneindig vrijheidsgraden

Formule - literatuur

- Westgard. Desirable specifications for total error etc.
- Van der Vuurst et al. Onzekerheid over meetonzekerheid. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2016
- Oosterhuis et al. Gross Overestimation of Total Allowable Error Based on Biological Variation. Ned Tijdschr Klin Chem labgeneesk 2011
- Statistiek naslagwerken – bijv Andries en de Vries

Eis 25%

- EMA en FDA richtlijnen:
 - Juistheid: 85-115% -> Meander MC: 90-110%
 - RSD: 15% -> Meander MC: 10%
- Bias + $1,65 * RSD$ -> $10\% + 1,65 * 10\% = 25\%$
- Common sense: 25% akkoord

Een voorbeeld

Gemeten waarde (mg/l)	Ingewogen waarde (mg/l)	Resultaat (%)
135	140	96
49	50	98
65	70	93
95	100	95
276	300	92
146	150	97
86	90	96
56	60	93
160	170	94
39	40	98
Gemiddelde		95
SD		2,1
RSD	presentatie Meander Medisch Centrum	2,1

De meetonzekerheid

- Bias: $100\% - \text{resultaat} = 100 - 95 = 5\%$
- RSD: 2,2
- Meetonzekerheid: $5 + (1,65 \times 2,2) = 8,6\%$

Als geen externe rondzending

LCMS methode	ringonderzoek	Juistheid validatie RSD controlekaarten	Juistheid validatie RSD validatie
Fenytoïne	13,7%	12,4%	6,6%
Carbamazepine	8,4%	10,4%	4,9%
Valproïnezuur	8,3%	6,5%	5,5%

Indien niet voldoet.....

- Indien prestatie-eis van $< 25\%$ niet wordt gehaald:
 - bias berekenen t.o.v. de consensus waarde
 - bias berekenen t.o.v. de consensuswaarde van de methodiek????
- Indien de prestatie-eis van $< 25\%$ dan nog niet wordt gehaald:
 - de analyse uitbesteden

Actualiseren

Periodieke update - jaarlijks?

A. Uit de trendanalyse van het ringonderzoek:

- nieuw gemiddelde en RSD berekenen (%)
- nieuwe waarde meetonzekerheid berekenen (%)

B. Uit de trendanalyse van de controlekaart:

- nieuwe RSD berekenen (%)
- nieuwe waarde meetonzekerheid berekenen (%)

Interpretatie en advisering

- Meetonzekerheid ligt voor alle bepalingen rond de 10-15%
- Houd hiermee rekening bij interpretatie/advisering
- Desgevraagd kan de meetonzekerheid gerapporteerd worden aan de aanvrager
- Voorbeeld: vancomycine -> vancomycine 20 mg/l -> waarde ligt tussen de 18 – 22 mg/l

