

Expertgruppen för läkemedel och toxikologi

2023-02-08

Harmonisering av analysupplägg samt grundläggande acceptanskriterier vid tekniskt godkännande av masspektrometriska analyser inom läkemedel och toxikologi

Rekommendationen har tagits fram av Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi som består av Elin Widing (ordförande), Moa Andresen Bergström, Therese Hansson, Anders Helander, Anders Helldén, Johanna Nordmark Grass och Carl Söderberg.

Equalis rekommendationer tas fram i syfte att harmonisera undersökningsresultat inom medicinsk diagnostik i Sverige. De riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal.

Frågor angående rekommendationen ställs till info@equalis.se.

Bakgrund

Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi verkar för nationell harmonisering inom läkemedels- och missbruksanalyser (droger, alkoholer, alkoholmarkörer). Expertgruppen har uppmärksammat att det vid masspektrometrisk analys inom dessa områden förekommer stor variation bland annat vad gäller upplägg av en analysomgång (antal kalibratorer, antal kontroller etc) och vilka kriterier som används för att tekniskt acceptera ett analysresultat. Denna rekommendation syftar till en förbättring av kvaliteten samt till att minska andelen felaktiga svar både vad det gäller koncentrationnivå och analytidentitet.

Utförande

Under år 2020 skickades en enkät ut till deltagare i alla Equalis kvalitetssäkringsprogram inom området läkemedel och toxikologi där kvantitativ masspektrometrisk metod förekommer. I enkäten tillfrågades deltagarna om rutiner för upplägg av analysomgångar samt vilka acceptanskriterier som används vid tekniskt godkännande av analysresultat. Resultatet av enkäten presenterades vid 2021 års utbildningsdagar för läkemedel och toxikologi [1]. Vid 2022 års utbildningsdagar presenterades ett harmoniseringsförslag baserat på enkätsvaren och internationella riktlinjer [2–5]. Förslagen har sammanställts till denna rekommendation gällande kvantitativ masspektrometrisk analys inom läkemedel och toxikologi.

Rekommendation

Upplägg av en analysomgång

1. Minst tre, gärna fler, kalibratornivåer över hela mätområdet ska användas [3,4].
 - En kalibreringskurva per analysomgång ska användas [2–4].
2. Minst två, gärna tre, nivåer av kvalitetskontroller (QC) ska användas [2–4]. Kontrollnivåerna ska ligga på viktiga beslutsgränser samt utspritt över hela mätområdet.
 - En låg nivå bör ligga vid lägsta beslutsgräns, tex metodens gränsvärde vid narkotikaanalyser respektive lägsta nivå i det terapeutiska referensintervallet vid läkemedelsanalyser.
 - En mellannivå bör ligga i mitten av mätområdet.
 - En hög nivå bör ligga nära metodens övre mätområdesgräns.

Expertgruppen för läkemedel och toxikologi

- Vid större analysomgångar (>20 patientprover) bör antalet kontroller utgöra minst 5% av totala provantalet, vilket innebär att kontroller på samtliga nivåer rekommenderas efter vart 20:e patientprov [2–4]. Ett minimum är att analysera en kontroll på varje nivå i början och i slutet av analysomgången.
- Vid mindre analysomgångar (<20 patientprover) bör minst en kontroll på varje nivå analyseras.

Acceptanskriterier för tekniskt godkännande av en analysomgång i rutin

1. Retentionstid (RT)
 - RT ska monitoreras och acceptanskriterier för hur mycket analytens RT i provet får avvika från kalibratorernas RT ska finnas [2–5].
2. Jonkvot (jonratio)
 - Acceptanskriterier för maximal avvikelse av relativ jonintensitet mot åsatt börvärde (jonkvot hos kalibrator) rekommenderas [2–4]. För narkotikaanalyser ska kriterier finnas enligt internationell rekommendation [5].
3. Internstandard (IS)
 - Acceptanskriterier för övre/nedre IS-respons ska finnas [2].
4. Kalibreringskurva
 - Acceptanskriterier för kalibreringskurvan ska finnas [2].
 - Acceptanskriterier för tillåten avvikelse mot åsatt värde per kalibratornivå rekommenderas [2–4].
5. Interna kvalitetskontroller
 - Acceptanskriterier för kontrollresultat ska finnas [2–4].

Ovanstående punkter utgör grundläggande rekommendationer och baseras på angivna referenser och utgör ett minimum för vad laboratorerna bör utvärdera vid kvantitativ masspektrometrisk analys av patientprover inom området.

Referenser

1. *Enkät svar gällande acceptanskriterier och analysupplägg presenterat vid Equalis utbildningsdagar för Läkemedel och toxikologi 2021-03-18.*
2. *CLSI: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Methods. 2nd ed. CLSI guideline C62. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022*
3. *EMA: Guideline on bioanalytical method validation Juli 2011*
<https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>
4. *FDA: Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry May 2018*
<https://www.fda.gov/media/70858/download>
5. *EWDTs: European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine 2022-10 Version 3.0 FINAL*
<http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/2022-10-ewdts-guidelines-urine-final.pdf>