

Externí hodnocení kvality a metrologická návaznost.

**MEZINÁRODNÍ KONFERENCE
O NÁVAZNOSTI
MILÁN 30. LISTOPAD 2010.
ZPRÁVA A KOMENTÁŘ**

B. Friedecký

Předmětem této konference, která by neměla zůstat u nás bez povšimnutí, bylo přispět k nástupu **éry metrologické návaznosti** v laboratorní medicíně. Metrologická návaznost je nutným základem korektního měření a současná finanční situace ve světě je natolik napjatá, že začíná být neudržitelné provádět jiná, než korektní, pacientův prospěch zajišťující laboratorní měření. Od trendu a myšlenky ke skutku bývá daleko (někdy se vzdálenost ztrácí v nedohlednu), nicméně to není důvod rezignovat na jejich znalost. Ve sdělení je použito běžného typu písma na referování o klíčových prezentacích konference a také o některých publikacích s nimi úzce souvisejících. Kurzivy pak bylo použito na rozšířený komentář autora.

Základní obecné podmínky pro nástup takové éry shrnula Thienpontová ve své prezentaci (Thienpont L. Define analytical quality: A professional challenge. CIRME Milano, November 2010. Presentation.) následovně:

- Standardizace analytiky
- Komutabilita materiálů
- Řádně a jednotně definovaná kritéria kvality

Kritéria kvality

Měla by být jednotná tak, jak je jednotná role programů EHK, a jak jsou celosvětově jednotné, až globalizované metody měření a přístrojová technika. *Skutečnost je jiná a kritéria kvality v rozdílných programech EHK se velmi liší. Rozdíl je často i několikanásobný. Například u glukózy, kalia, cholesterolu a dalších je rozdíl mezi kritérii kvality EHK asi dvojnásobný, u celkového proteinu, triglyceridů trojnásobný a u albuminu pětinasobný (Porovnány byly hodnoty z australských, skandinávských, USA, , německých a českých zdrojů dat). Rozdílným hodnotám odpovídá i řada různých používaných pojmenování. Maximální resp. povolená celková chyba, kontrolní limity, toleranční limity, limity akceptance, cílová nejistota měření, případně i další. Několika vybranými ukázkami se lze potěšit pohledem na tabulku 1.*

Jak jsou vůbec tyto hodnoty vytvářeny? Zcela nedávno rozlišil Klee 6 možných způsobů (Klee GG. Establishment of outcome-related analytic performance goals, Clin Chem 2010, 56:714-722). Jsou založeny na zcela rozdílných principech od použití biologických variací přes to, čemu se říká „mínění kliniků“ až po hodnoty, považované za vhodné experty programů EHK. *Výsledkem je samozřejmě naprosto nejednotnost, nemožnost porovnání, rozdílné nároky na účastníky programů a nejednotná představa o tom, kdy jsou laboratorní služby ještě kvalitní a vhodné pro pacienty. V neposlední řadě patří mezi důsledky také skutečnost, že při absenci všeobecně akceptovaných a dobře definovaných kritérií výrobci laboratorních diagnostik hodnotí sami sebe podle svých vnitřních kritérií, která ovšem vyhovují především jim samotným. Laboratoře, pokud mají možnost volby, budou často dávat přednost méně náročným programům, nejlépe takovým, které kromě benevolentních limitů také důsledně rozdělují výsledky EHK po metodách a systémech tak, aby riziko případných nepřijemností chyb bylo redukováno na absolutní minimum. Například v programu CAP-US je možné při hodnocení glukózy napočítat hodnocení pro 30 a více podskupin separátně a u kreatininu i vice, než padesát. Za takových okolností je chyba laboratoře téměř vyloučena, ale vůbec není vyloučena chyba u pacienta. Tomu je konečkonců dokonale lhostejné, jakou metodou a s použitím kterého přístroje mu byly případné problémy způsobeny.*

Následky nejednotnosti kritérií kvality se musí nutně promítat do procesů akreditací. Akreditace, které mají normami daný průběh (ISO 15189) vyžadují vyhovění kritériím EHK, tedy tomu, co je naprosto nejednotné.

Úspěšnost účastníků EHK v průběhu času roste. Například v USA (u 30 sledovaných parametrů) se v období 1994-2006 zlepšovala a v roce 2006 dosahovala prakticky ve všech laboratořích hodnot výrazně nad 95 %. U mimolaboratorních testování byla o něco, ale ne výrazně nižší (Howerton D, Krolak JH, Manasterski A, Harsfield JH. Proficiency testing performance in US laboratories. Arch Pathol Lab Med 2010, 134:751-758). Nicméně význam takového zlepšování není jednoznačně vysvětlitelný jako postupné dosahování potřebné analytické kvality, pokud nejsou také jednoznačně definovaná a standardizovaná kritéria této kvality kvality.

Logicky by měla být kritéria kvality stanovená v rámci validace jako taková, která definují mezní hodnoty, při nichž lze splnit požadavky zamýšleného použití měření. Kritéria kvality by měla být chápána a stanovena jako cílové hodnoty nejistot a měla by zohledňovat jak analytické, tak i klinické aspekty.

Tabulka 1. Toleranční limity u několika vybraných analytů krevního séra v pěti různých programech EHK

Analyt	Interval tolerančních limitů (%)
Na	0,9-5
K	4-8
Ca	2,4-10
Glukóza	7-15
Cholesterol	7-13
Kreatinin	8-20
Celkový protein	3-10
ALT	11-32

NÁVAZNOST V LABORATORNÍ MEDICÍNĚ. KDO JI BERE VÁŽNĚ?

Je jen málo pojmů, o kterých se mluví a píše tak často, jako návaznost měření v laboratořích. Název Panteghiniho prezentace, přednesené na milánské konferenci dobře vystihuje pocit skepse, který problém návaznosti u laboratorních pracovníků po letech vyvolává (**Panteghini M.** Traceability in laboratory medicine. Copernican revolution or activity for restricted professional club? CIRME Milano, November 2010. Presentation). Správné a srovnatelné výsledky, prospěšné pro pacienty by měly být absolutní prioritou pro klinické laboratoře. Návaznost, představovaná odvozením kalibrace rutinních metod od metod a materiálů referenčních, neboli standardizací metod, je jediným způsobem, jak toho dosáhnout. *Tak praví Panteghini, odvolávající se na dlouholeté mínění metrologů, a má naprostou pravdu. U měření času, hmotnosti, délky to každý považuje za samozřejmé, u měření koncentrací analytů to činí už léta nepřekonatelné problémy. Je tomu s prioritami laboratoře tak idylické? Myslím, že mají ještě řadu jiných priorit. Podle vztahu řady pracovníků laboratoří k výsledkům EHK je mnohdy absolutní prioritou certifikát úspěšnosti pro potřeby akreditací a pojišťoven. Výměna vynaložených financí za takové certifikáty jakoby byla běžný byznys a okolnosti hodnocení výsledků jsou až na dalším místě. Právě tak výrobci (zejména ústy svých reprezentantů) často považují návaznost za nezbytnou položku administrativního vybavení dokumentace více, než za parametr, zajišťující prospěch vyšetřovaných pacientů.*

Stručně se zmiňme o třech základních aspektech standardizace.

Klinické aspekty standardizace

Srovnatelné a pravdivé výsledky nelze dosáhnout bez metrologické návaznosti. Jen výsledky při existující návaznosti lze vyhodnotit pomocí obecně platných referenčních intervalů (ve skupinách, etnicky a věkově homogenních). Pouze pravdivé a srovnatelné výsledky mohou být považovány na nástroj medicíny, založené na důkazech. Klinické aspekty standardizace lze proto shrnout do dvou bodů

- standardizace rozhodovacích limitů /referenčních intervalů
- aplikovatelnost EBM a personalizované medicíny

Ekonomické aspekty standardizace

Neexistence standardizace má na svědomí obrovský nárůst finančních nákladů (mimo jiné faktory, které patří spíše do politiky a morálky). K nárůstu nákladů stačí vysoká hodnota bias, daná kalibrační chybou. Tím se může zcela změnit klinická sensitivita a specifická (a následně počet falešně negativních a/nebo falešně pozitivních výsledků). Důsledkem jsou chyby při diagnostických rozhodovacích procesech s následným enormním nárůstem nákladů. *Extrémní nárůst nákladů je způsoben tak dalším důsledkem neexistence nebo nízké úrovně standardizace, zbytečně opakovanými požadavky na vyšetření při pohybu pacienta mezi ordinacemi a zařízeními. Zde se ocitáme velmi snadno a často v oblasti střetu zájmů, neboť neexistují faktory, které by motivovaly laboratoře a výrobce k omezení těchto požadavků na racionální míru.*

Klasickým příkladem možného negativního ekonomického vlivu problematické úrovně standardizace (projevující se neúnosně vysokou hodnotou bias jsou studie Kleeho o Ca v séru (Planning report 04-1. The impact of calibration error in medical decision making. NIST). Neúměrně vysoký bias (0,125 mmol/l) způsobí dodatečné náklady na zdravotní péči v řádu sta milionů USD.

Etické aspekty standardizace

Rychlost technologických inovací, neregulovaná standardizací, působí chaos. To má za následek snížení efektivity diagnostiky a kontroly terapie a zhoršení bezpečnosti pacienta. (Hernandez JS a spol. Challenges and opportunities for medical directors in pathology and laboratory medicine: standardization, integration, innovation. Am J Clin Pathol 2010, 133:8-13, totéž v Ann J Clin Pathol 2010, 133:8). *Tyto problémy známe důvěrně z denní praxe. Čítankovým příkladem mohou být troponiny nebo snaha po příliš rychlém zavedení některých proteomických testů. Překotný vývoj nových analytických technologií je často motivován konkurenčními aspekty a plánovanou ma-*

ximální ziskovostí firem více než potřebami pacientů. Následky pro programy EHK jsou mnohdy negativní. Potřeba dělení výsledků do stále detailnějších podskupin pro účely hodnocení v EHK, často dost nevybíravě vynucovaná výrobci a účastníky, je občas iritující a je fakticky legalizací zmíněného chaosu s netušenými možnými klinickými dopady. Proces, který by bylo možné pracovně nazvat demetrológizace zatím dosahuje vrcholu zakódování, a tím dokonalým zamaskováním kalibrací do identifikačních kódů jednotlivých šarží, povrchní validací, nereagováním výrobců na chronicky přetrvávající chybné výsledky. Není to tak dávno, kdy pracovník špičkové firmy, považovaný svým zaměstnavatelem za kompetentního, zcela vážně a nahlas uvažoval, že hodnocení jednoho klíčového srdečního markeru by mělo probíhat ve skupinách po výrobních šaržích. Hloubku nechápavosti humánní role medicíny a její závislost na ziskovosti je těžko demonstrovat lépe. Tyto jevy jsou jakoby infekční a celá řada pracovníků klinických laboratorí není vůči nim imunní. Autor je si samozřejmě dobře vědomý, že v řadě případů je hodnocení výsledků po skupinách nevyhnutelné, ale mělo by být jasné, že jde o zcela nouzovou situaci, samu o sobě již signalizující závažné analytické a od nich se odvíjející klinické problémy. Takové hodnocení, jakkoliv zatím v mnoha případech nutné, má podle mého názoru obrovskou „antistandardizační“ kapacitu, neboť úspěšně maskuje problémy se systematickými chybami. Každý věci znalý fyzik může říct, že existence systematické chyby při experimentu může způsobit, že pozorujeme a kvantifikujeme něco úplně jiného, než jsme měli v plánu. Pokud získáváme někdy až o 1-2 řády odlišné výsledky měření téhož analytu, nemůžeme si být jisti, co vlastně měříme.

EHK a VKK v éře návaznosti

Programy v éře návaznosti by měly všude tam, kde je to možné, pracovat s přiřazenými hodnotami kontrolních materiálů, získanými referenčními metodami. Laboratoře by měly být hodnoceny bez dělení na skupiny podle metod a dělení ve skupinách by mělo sloužit k hodnocení samotných metod a přístrojů.

Role EHK by pak spočívala v stanovení nejistoty jako rozhodujícího parametru **analytické kvality měření** (Panteghini M. Application of traceability concepts to analytical quality control may reconcile total error with uncertainty of measurement. Clin Chem Lab Med 2010, 48, 7-10). Z tohoto hlediska požadavek akreditačních norem, aby laboratoře dokázaly stanovit nejistoty svých měření vlastně éru návaznosti předjíhá (asi poněkud předčasně).

Role vnitřní kontroly kvality by pak spočívala v sledování **kvality funkce analytického systému**. Systém může totiž **precizně reprodukovat výsledky**

i při chybném kalibračním nastavení. Vnitřní kontrola kvality při použití materiálu výrobce reagentů a instrumentace v případě plné funkčnosti systému téměř vždy vychází bez problému.

Přiřazené hodnoty jsou stanoveny obvykle kontrolovaným systémem, případná nekomutabilita je zamaskována. Nicméně výpovědní schopnost vnitřní kontroly kvality o samotném měření je právě v důsledku její závislosti na výrobcí velmi omezená a musí být nezbytně doplněna výsledky EHK. Ostatně všichni známe situaci, kdy laboratoř poskytuje výsledky nějakého měření, vyvolávající pochybnosti u lékařů a analytik krčí rameny se slovy, že vnitřní kontrola je bez závad.

KOMUTABILITA, EVERGREEN S PONĚKUD FALEŠNOU MELODIÍ

Mluvíme-li o analytické kvalitě v laboratorní medicíně, měli bychom si být vědomi, že jde o tři kvality: „trojrozměrnosti“:

- kvalitu laboratoře
- kvalitu metody/výrobce
- kvalitu samotného EHK

Vrchním soudcem kvality, stojícím nad těmito třemi elementy může být jen referenční laboratoř, používající přiřazených hodnot, získaných referenčními metodami (Weykamp C. True value assignment to EQAS material. A feasible task? CIRME Milano, November 2010. Presentation). Weykamp dále uvedl názor, že plně funkční programy EHK, které objektivně rozpoznají špatnou kvalitu laboratoře a rozliší ji od špatné kvality analytického systému spočívají na třech úhelných kamenech:

- akreditovaném organizátorovi EHK (podle ISO 17043)
- komutabilních vzorcích
- referenčních metodách

Programy EHK budou plnohodnotné, pokud budou moci a chtít respektovat návaznost měření a jeho standardizaci. Tento požadavek je sice okamžitě nesplnitelný, avšak neexistuje důvod, proč ho nerealizovat postupně (A také o tom konference o návaznosti pojednávala).

Jak je to s ožehavým problémem komutability? Ve zkratce jde o schopnost referenčního materiálu vykazovat při měření dostatečně podobné chování, jako samotné měřené vzorky (pacientů). Pojem komutability zná metrologie oficiálně od roku 2007, kdy byla jeho definice zařazena do metrologického slovníku VIM-3. Neoficiálně a velmi kontroverzně však tento pojem znají osoby, zainteresované na výsledcích EHK již řadu let. Shrňme si některé základní aspekty problému komutability.

Nekomutabilita je největším prokletím programů EHK, protože ospravedlňuje hodnocení výsledků ve skupinách i tam, kde to nejen není nutné, ale kde to je i škodlivé.

Jde o nejčastější zdůvodnění chyb výrobcem, a to i v případech, že jsou i jiné nebo další možné příčiny chyb

Výtka nekomutability se obvykle obrací jen proti kontrolním materiálům EHK. Rádo se zapomíná, že ve skutečnosti jde ve srovnatelné míře i o problémy firemních pracovních kalibrátorů a zejména kontrolních materiálů vnitřní kontroly kvality, často produkovaných právě těmito výrobci.

Je obecný trend vyhýbat se skutečně nebo domněle nekomutabilitě dělením výsledků EHK na skupiny, v programu CAP US je glukóza hodnocena po rozdělení výsledků podle kitů a přístrojů na cca 20 skupin. To vzbudilo nedávno dokonce nelibost a značnou nedůvěru u amerických diabetiků. Ještě pozoruhodnější metodou boje proti nekomutabilitě (skutečné nebo domnělé) je vyžadování speciálních postupů pro měření kontrolních vzorků v programech EHK (například obvyklé u POCT).

To vše může vést k snížené schopnosti detekovat a následně řešit některé problémy měření (glukometry, POCT atd).

Oprávněnou námitku z Weykampovy prezentace, že mnoho kontrolních materiálů EHK nemá verifikovanou komutabilitu (přestože pravidla metrologie takovou verifikaci vyžadují) lze a je nutné vztáhnout i na kalibrátory a zejména pak materiály vnitřní kontroly kvality.

Zcela čerstvá publikace (Miller WG, Ereik A, Cunningham TD, Oladipo O, Scott MG, Johnson RE. Commutability limitations influence quality control results with different reagent lots. Clin Chem 2011, 57:76-83) zjistila při testování 18 kontrolních materiálů u 82 analytů za použití 660 výrobních šarží reagensů 41 % nekomutabilních výsledků. Tento výsledek byl autory prezentován s patričnou dávkou skepse k možnostem provádět EHK na vyšší, než dosavadní úrovni. Výsledek experimentu se zobrazí v poněkud jiném světle, když zjistíme, kterých 18 kontrolních materiálů bylo v pokusu použito. Šlo vesměs o materiály, produkované známými výrobci pro účely vnitřní kontroly kvality. V protikladu k tomu vykazují materiály, používané v programech EHK DGKL a SEKK velmi dobrý a dlouhodobý stupeň komutability pro minimálně patnáct analytů. Lze tedy komutabilní materiály při určitém úsilí, věnovaném jejich vyhledávání získat (tabulka 2). Era návaznosti respektive zdravé

metrologizace klinických laboratoří by (mimo jiné) nezbytně potřebovala více úsilí výrobců při produkci komutabilních kontrolních materiálů.

Standardizace laboratorních vyšetření má za sebou nezanedbatelné úspěchy a velmi pozitivně ovlivnila i některé programy EHK, používající referenčních metod a komutabilních materiálů.

Současná orientace laboratorní medicíny a následně i standardizace a EHK je však silně posunuta na stranu komerčního prospěchu a ziskovosti. Rovnováha mezi technologickým rozvojem a standardizační regulací je výrazně posunuta k někdy až bezhlavému rozvoji na úkor ekonomiky, prospěchu pacientů a na důkazech založené medicíny.

Tabulka 2. Diference mezi aritmetickým průměrem výsledků měření A hodnotami RMP, Demonstrace pomocí hodnot z programu AKS4/10 SEKK (průměr bias vzorků A a B)

Analyt	bias %
Na	0,7
K	1,4
Cl	1,0
Ca	0,15
P	1,8
Celkový protein	1,1
Glukóza	0,75
Kys. močová	0,8
Urea	0,9
Li	1,6
Mg	2,3
Amyláza	1,0
AST	0,65
ALT	3,3
Cholesterol	7,2!!!
Cholesterol 2001	0,9

Komentář k tabulce 2: Nízké diference mezi průměry a RMP svědčí pro potřebnou úroveň komutability a také pro úspěšnou standardizaci měření. U cholesterolu došlo k ztrátě původní úrovně komutability a výsledky je nutné hodnotit podle průměru, nikoliv podle referenční hodnoty

Nízké hodnoty jsou ukazatelem dostatečné komutability kontrolních materiálů.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906.