

Programy externího hodnocení kvality, akreditace a Směrnice IVD. Výběr z textu norem a doporučení.

B. Friedecký, J. Kratochvíla

CÍL SDĚLENÍ

Popsání souvislostí mezi základními normami a doporučeními, které úzce souvisí s kvalitou činnosti klinických laboratoří a jejím hodnocením v programech EHK.

1. Směrnice IVD 98/79 ES - NV 453 2004 Sb

Směrnice je souborem předpisů pro uvádění in vitro diagnostik (reagencií, přístrojů, kalibrátorů) na evropský trh. Má zajistit kvalitu dodávaných výrobků a následně i kvalitu laboratorně diagnostických procesů.

Nařízení vlády NV 453 2004 Sb je prepisem Směrnice 98/79 ES do české legislativy a je dostupné na webové adrese ministerstva vnitra z roku 2004 u častky 151: http://www.mvcr.cz/sbirka/2004/zakon_08.html#castka_151

Data, poskytovaná výrobci IVD klinickým laboratorům mají rozhodující význam pro dosažení potřebné kvality měření a pro definování požadavků na ni.

V dokumentaci, kterou poskytuje výrobce uživateli musí být mimo jiné

- data výkonnostních charakteristik měření (přesnost, bias, pracovní rozsah a další včetně informací o použití referenčních postupů a materiálů (odstavec 1.7.8)
- opatření pro případ, kdy dojde se změnami postupu, kalibrace, úpravy činidla, a dalších ke změnám analytické funkční způsobilosti výrobku (odstavec 1.7.10)
- data, která mohou být použita k validaci a vnitřní kontrole kvality prováděné uživatelem (odstavec 1.7.11)
- data umožňující bezpečnou identifikaci IVD pro případ posouzení vhodnosti jeho kombinace s jinými výrobky IVD (odstavec 1.7.13). Tento soubor dat má zásadní význam pro fungování EHK
- ujištění o návaznosti hodnot pracovního kalibrátoru na referenční materiály vyššího řádu a/nebo referenční metody (a na které)

2. ISO 17511 / ISO 18153 Návaznost hodnot kalibrátorů

Normy ISO 17511 a 18153 jsou hlavními pracovními nástroji výrobců IVD pro zajištění návaznosti a srovnatelnosti.

Pracovní kalibrátor musí mít ověřenu návaznost svých hodnot a svou komutabilitu. K ověření je nutné použít referenční metody. Pokud není k dispozici, může si výrobce zvolit porovnávací metodu sám. Seznam referenčních metod, speciálně určený pro výrobce IVD je k nalezení na webových adresách www.ifcc.org a www.bipm.org v oddíle, věnovaném komisi JCTLM.

Návaznost je dokumentována příslušnými kalibračními protokoly. Zatím poskytují výrobci svým zákazníkům prohlášení o návaznosti hodnot svých kalibrátorů. I kalibrační protokoly by měli výrobci IVD poskytovat svým zákazníkům například na svých webových stránkách. Byl by to cenný materiál pro verifikaci bias a odhad nejistot měření v laboratorních zákaznících.

Pracovní kalibrátory mají mít pokud možno matici podobnou matici vzorků humánního původu (odstavec 4.2.2 - c, d, e, f, g, h, i - SI traceability). Připouští se však omezeně i nematicový charakter kalibrátoru.

Z textu normy ISO 17511 a z požadavku odstavce 5.6. této normy logicky plyne, že výrobky těchto výrobců by měly poskytovat srovnatelné výsledky a spoň vzájemně mezi sebou, protože výrobce si sám volí jednu porovnávací metodu.

Komutabilita musí být výrobcem deklarována formou informace. To je explicitní požadavek normy ISO 17511 (odstavec 7.2 a 7.3).

3. EN 14136 - Vztah EHK a IVD (1)

Změna šarže výrobku IVD nemá vést ke změně výkonnostních charakteristik metody, naopak je žádoucí sledovat trvalou stabilitu šarží.

Musí se rozlišit způsobilost laboratoře od účinnosti postupu měření (odstavec 4.6).

Tento požadavek je nejasný (alespoň v českém překladu). Může způsobilá laboratoř se zajištěnou kvalitou používat postupů s limitovanou účinností? Jak jde dohromady validovaný postup IVD s postupem s limitovanou účinností?

Požadavky na organizátora EHK (odstavec 5)

Stručně je lze shrnout jako potřebu /vhodnost jeho akreditace.

Organizátor EHK by měl mít k dispozici maximální množství informací o kitu, kalibrátoru, analytickém měřicím systému / přístroji a o identifikaci druhů těchto zařízení (odstavec 6.1.6).

Je jeho povinností vyžadovat tyto údaje od výrobců i účastníků.

Závěry o IVD se vztahují k homogenním měřícím analytickým systémům, nebo k výrobcí schváleným kombinacím jeho složek. Účastník EHK má být požádán o poskytnutí prohlášení, zda používá IVD přesně v souladu s návodem výrobce (odstavec 6.1.7).

Důležitým prvkem v hodnocení EHK u IVD je posouzení stability výrobních šarží (odstavec 6.2.2). Pokud naznačují výsledky v EHK problém (neshodu), má být situace sledována a hodnocena (odstavec 7.1)

Při přetrvávání problému informuje organizátor výrobce, ale může informovat i **kompetentní orgány – authorized representative!** (odstavec 7.2) V případě ČR tedy zřejmě SUKL.

Vzájemná spolupráce je pochopitelně podstatně lepší volbou, než informace příslušným orgánům.

4. ISO 15189

Popis EHK je součástí příručky kvality klinické laboratoře (odstavec 4.2.4). Výsledky účastníka EHK mimo povolené toleranční limity lze považovat za druh neshod (odstavec 4.9) a podléhají opatřením k nápravě (odstavec 4.10) a preventivním opatřením (odstavec 4.11.).

Účast v EHK lze chápat jako součást procesu neustálého zlepšování kvality (odstavec 4.12). Záznamy výsledků EHK jsou dokumentovány (odstavec 4.13)

EHK podléhá procesům interních auditů (odstavec 4.14) a přezkoumávání vedením (odstavec 4.15).

EHK pro jednotlivé analyty je popsáno v příslušných SOP (odstavec 5.5.3).

Laboratoř se musí účastnit některého z programů EHK (odstavec 5.6.4) a výsledky dokumentovat a reagovat na ně (odstavec 5.6.7), zejména pokud jsou neshodné.

Z toho plyne, že změna postupu výrobce, porušení požadované frekvence kalibrace, preventivní údržby a podobně je neshoda. Z toho také plyne,

že laboratoře si nemohou dovolit svévolná zasahování do postupů měření, do řízení kontroly kvality, kalibrací a interpretací měření.

5. International harmonized protocol for PT in analytical laboratory IUPAC (2,3)

Zde se uvádí a diskutuje vztah EHK k jiným prvkům zajištění analytické kvality (odstavec 1.2.). EHK potvrzuje / zpochybňuje dostatečnost procesů validace a vnitřní kontroly v laboratoři. Bez EHK může i laboratoř s dostatečnými programy vnitřní kontroly a validace produkovat nesprávné výsledky, aniž by byla tato nesprávnost postížena.

V případech nedostupnosti certifikovaných referenčních materiálů (CRM či SRM®) jsou výsledky EHK jedinou informací o stavu návaznosti výsledků měření / analýz.

Cílové hodnoty

Ustanovení cílových hodnot probíhá standardně několika metodami, popsány v programech EHK.

Příležitostně může být nezbytné určení různých cílových hodnot pro rozdílné metody měření, ale pouze v jasně odůvodněných případech.

Nelze vznášet nárok na změnu cílových hodnot bez dostatečného a principiálního zdůvodnění.

6. ILAC-G22:2004 (Hodnocení EHK při akreditačním auditu (4))

Volba organizátora EHK je věcí laboratoře (odstavec 7.1.1).

Posouzení vhodnosti volby takového organizátora je však věcí akreditačního orgánu (odstavec 7.1.4).

7. Stav homogenity analytických měřících systémů

Je ukázán na příkladu stanovení katalytické koncentrace ALT (použito dat z EHK programu externího hodnocení kvality SEKK AKS14/06) a stanovení HbA1c (použito dat EHK programu SEKK KD3/06).

Tabulka 1. Homogenita analytického systému kit, přístroj a kalibrátor při měření ALT (Počty účastníků a reprodukovatelnost vyjádřená CV)

Výrobce	Kit	Přístroj	Kalibrátor	CV ~[%] (kit/přístroj)
Abbott	24	8	< 5	4,7 / 2,7
Bayer	6	37	< 5	3,7 / 3,8
Beckman	< 5	14	6	- / 4,2
Pliva	94	0	44	3,6 / -
Olympus	80	38	43	2,8 / 3,2
Roche	75	142	174	2,1 / 2,8
DADE	18	18	19	4,5 / 4,5

Stupeň homogenity analytického systému složeného z reagentů, přístrojů a kalibrátorů je dost nízký. Je též otázkou, zdali jsou všechny uvedené a používané kombinace autorizované ve smyslu Směrnice 98/79

a NV 453 2004 Sb. Reprodukovatelnost měření však výrazně ovlivněna není. Za pozornost stojí vysoký (v daném případě 100%) stupeň homogenity výrobků firmy Dade).

Tabulka 2. Homogenita analytických měřících systémů pro stanovení HbA1c. Počty účastníků EHK.

Výrobce	Kit	Přístroj	Kalibrátor
BioRad (HPLC)	52	52	51
Tosoh (HPLC)	40	42	42
DC-BioVendor (HPLC)	72	72	66
Bayer (Immuno)	6	5	6
Olympus	14	19	18
Roche	43	36	43

Důsledky nehomogenity např. u uživatelů přístroje Olympus se projeví zvýšenou četností výsledků mimo povolený toleranční limit daný TMU (viz komentář k výsledkům KD 3/06).

Důvodem zvýšené četnosti výsledků mimo limit u uživatelů Roche jsou dva různé testovací kity, neposkytující dostatečně srovnatelné výsledky.

Certifikace měřících systémů pro stanovení HbA1c, prováděná u výrobců IVD Národní standardizační organizací USA (NGSP) vždy zahrnuje jen kompletní sestavu složenou z reagentů, přístroje a kalibrátoru.

SHRNUTÍ

Homogenita analytických měřících systémů (používání kitů, přístrojů a kalibrátorů stejného výrobce, nebo vzájemná autorizace výrobců) je nanejvýš žádoucí. V řadě případů si princip měření takovou homogenitu automaticky vynucuje (u rozhodující části imunochemických měření), ne však ve všech případech. Tam uživatelé často kombinují IVD prostředky různých výrobců. Přitom většinou vůbec není znám stupeň validace takových kombinací,

ani to, zda-li jsou všechny autorizované. V tomto bodě by měla Směrnice 98/79 ES přinášet větší efekt a uživatelé i výrobci by měli vzájemně její dodržování sledovat.

Diference mezi výrobními šaržemi nejsou důvodem k provádění nesystémových změn v hodnocení EHK. Naopak EHK je nástrojem, dovolujícím sledovat stabilitu výrobních šarží.

Komutabilita pracovních kalibrátorů má být výrobcem vždy doložena (ISO 17511. To nebývá splňováno.

Normy managementu kvality ukládají laboratorům plně respektovat analytické měřící postupy výrobců.

LITERATURA

1. EN/CEN 14136:2003. Use of External Quality Assessment Schemes in the Assessment of the Performance of in Vitro Diagnostic Procedures. CEN 2003.
2. Thompson M, Ellison SLR, Wood R.: The international harmonized protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories.

Pure Appl Chem 2006,78,145-196 (dostupné na www.iupac.org).

3. Thompson M, Ellison SLR: Fitness for purpose – the integrating theme of the revised harmonised protocol for proficiency testing in analytical chemistry laboratories. *Accred Qual Assur* 2006, 11, 373 – 378.
4. ILAC-G22:2004 Use of proficiency testing as a tool for accreditation in testing.