

Verifikace referenčních intervalů

B. Friedecký

*Nyní žijí na světě lidé, kteří jen sebe za něco mají,
ač nic nejsou, a nelíbí se jim nic, co jiný radí,
nýbrž jen to, co si myslí sami*

(Kosmova kronika)

Verifikace referenčních intervalů je výslovně požadovaná při akreditačních procesech evropských klinických laboratoří v souladu s normou ISO 15189:2007 a v USA v souladu s certifikačními a akreditačními pravidly CLIA rules 2003. Ta jsou vyžadována pro postupy měření založené na používání diagnostických výrobků, schválených FDA („non waived approved FDA“) nebo pro postupy „in home“. Podrobnosti jsou k nalezení v posledních číslech FONSu, pro náročnější čtenáře pak přímo na www.cms.gov/clia

Je dostatečně známé, že směrnice IVD 98/79 ES a její ekvivalentní přepis do národní legislativy NV 453 (2004) uvádějí (mimo jiné) povinnost výrobců poskytnout data:

- hodnot referenčních intervalů
- demografické údaje referenčních populací, jejichž prostřednictvím byly referenční intervaly získané

Provedení verifikace bez experimentů

Periodické prověřování dat z pracovní dokumentace výrobců IVD, provádění potřebných korekcí, dokumentace akceptování dat výrobců nebo zdůvodnění proč bylo použito jiných dat, a samozřejmě informace, předávané uživatelům laboratorních vyšetření lze považovat za jednu z možných forem této verifikace

Experimentální verifikace

Předmětem experimentální verifikace jsou referenční intervaly, poskytnuté výrobcem měřicího systému. Účelem je potvrdit, že referenční intervaly, poskytnuté výrobcem, jsou použitelné pro populaci pacientů příslušné laboratoře.

Provedení přichází do úvahy hlavně při pořízení nového měřicího systému a/nebo při jeho významných úpravách/změnách.

Celý postup je popsán v dokumentu CLSI C28- A2 How to define and determine reference intervals: 2000 v kapitole 8 „Transference and validation“

Vystačí se s 20 referenčními jedinci, přičemž 18-20 jejich výsledků má ležet uvnitř referenčního intervalu nebo případně pod hodnotou cut-off pro diagnózu choroby.

Přístup výrobců IVD

Výrobci poskytují hodnoty referenčních intervalů nebo rozhodovacích diagnostických limitů (cut-off) a respektují obvykle i jejich dělení podle pohlaví a věku tam, kde je to odůvodněné. Data o referenčních populacích (počty probandů, demografické údaje) už vždy k dispozici nebývají. Referenční intervaly jsou často v pracovních dokumentacích označovány nesprávným názvem „očekávané hodnoty“, navzdory faktu, že Směrnice IVD 98/79 ES správný název „referenční intervaly“ zná a používá.

Přečteme-li si však důkladně pracovní dokumentaci, dodávanou výrobcem in vitro diagnostik, nemůže naši pozornosti ujít, že téměř vždy nalezneme poznámku, vyzývající uživatele k prověření platnosti udaných referenčních intervalů pro jejich populaci potenciálních pacientů (občas i výzvu k v praxi nerealizovatelnému požadavku stanovení vlastních referenčních intervalů). To je ovšem explicitní výzva výrobců zákazníkům k provedení verifikace jimi dodaných referenčních intervalů. Je tedy nelogické, aby se laboratoře odvolávaly při odmítání verifikace referenčních intervalů na Směrnici IVD 98/79 ES.

Shrnutí a návrh zásad

- Používat referenčních intervalů výrobců IVD a verifikovat je pro vlastní laboratorní populaci (bez experimentů nebo experimentálně)
- Případně změny používaných referenčních intervalů provádět odůvodněně a s dobrou dokumentací
- Hodnoty diagnostických rozhodovacích limitů, podložené příslušnými mezinárodními doporučeními by neměly být měněny. Obvykle totiž reflektují současný stav medicíny založené na důkazech

Poznámka na závěr

V povědomí pracovníků a majitelů klinických laboratoří vzbuzuje myšlenka verifikace referenčních intervalů a nejen jich - dost často velmi negativní až iracionální reakce. S oblibou se poukazuje její zbytečnost, náročnost a neoprávněnost. Poukazy na procesy akreditace, které ji vyžadují, nebývají považovány za dostatečně silné argumenty. Nedisputuje se, nanejvýš se podávají návrhy na projednání v ČSKB (možná i jinde). Ignorují se mezinárodně uznávaná doporučení a zkušenosti. Panující poměry připomínají pohled kronikáře Kosmy na dobu politických komplikací v Čechách po smrti Vratislava II.