

Problematika externího hodnocení kvality glukometrů

B. Friedecký, D. Springer,
J. Kratochvíla, M. Budina

Součástí monitorování kvality výsledků měření je účast v externím hodnocení kvality (EHK).

Vyhodnocení výsledků EHK má účastníkovi umožnit detekci případných zdrojů chyb či nejistot, usnadnit odstranění analytických problémů a vést tak ke zlepšování kvality měření. Programy EHK umožní srovnání kvality obsluhy a údržby systémů a tím i informace o úrovni edukace a výcviku personálu. Z dlouhodobého hlediska pak hodnotí reprodukovatelnost měření v čase a stabilitu měření při výměně šarží měřicích proužků. Zvláštní kapitolou jsou programy EHK určené ke kontrole glukometrů. V souvislosti s akreditací jsou vyžadovány vyhovující výsledky EHK pro velké soubory glukometrů, užívané v nemocnicích.

Motivací k tomuto zamyšlení byl náhlý a předtím nepozorovaný pokles úspěšnosti doposud velmi spolehlivého systému NOVA StatStrip. Procentuální úspěšnost účastníků poklesla z 96 % v jarním cyklu GLC 1/15 (Stanovení glukózy včetně glukometrů) na 68 % v podzimním cyklu GLC 2/15 při standardním $D_{\max} = 10$ %. V roce 2014 dosáhli uživatelé systémů Nova StatStrip úspěšnosti 94 % (GLC 1/14) a 96 % (GLC2/14).

Beznaděj výrobci i uživatelů při hodnocení výsledků EHK a naléhavá potřeba nekomplikovat si akreditační proces vede k nejjednoduššímu závěru, že na vině je někdo jiný, v tomto případě nekvalitní kontrolní materiál.

V programu GLC se používají komerční lyofilizované vzorky s certifikovanou referenční hodnotou (CRV) koncentrace glukózy vyráběné vždy na delší období pro použití v EHK. Jde o vzorky lidského původu, u kterých je výrobcem deklarována negativita infekčních markerů a nulový přírůstek stabilizátorů, ale složení a postup výroby vzorku samozřejmě nejsou k dispozici. Tato osvědčená skandinávská firma připravuje současně zpravidla šest hladin, které se následně dva až tři roky používají v cyklech EHK (SEKK GLC v České republice a RfB GL v Německu). Konkrétně vzorky použité v cyklu GLC2/15 pocházejí z výrobní várky šesti hladin vyrobených na podzim roku 2014.

Vzorky z cyklu GLC2/15 SEKK byly také použity v Německu v cyklech RfB Bonn GL2/15 A (shodný

s SEKK GLC 2/15 A) a RfB GL3/15 B (shodný s GLC2/15 B). Výsledky měření, dosažené systémy Nova StatStrip u totožných kontrolních materiálů jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1. Stanovení glukózy systémem Nova StatStrip v programech RfB a SEKK u dvou totožných kontrolních materiálů

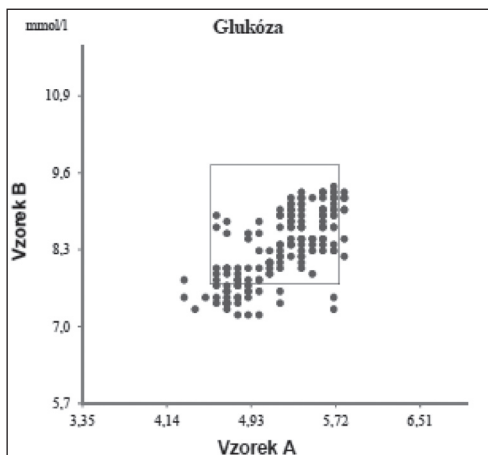
Materiál/ program	Průměr [mmol/l]	CV [%]	CRV [mmol/l]
GLC 2/15 A/SEKK	5,23	8,2	5,23
GL 2/15 A / RfB	4,97	6,1	
GLC 2/15 B/SEKK	8,38	8,2	8,88
GL 3/15 B / RfB	7,83	9,1	

CRV – certifikovaná referenční hodnota

Výsledky měření vzorků v cyklu GLC SEKK jsou u glukometrů StatStrip v průměru poněkud bližší certifikovaným referenčním hodnotám, než výsledky u totožných vzorků v cyklech GL2/15 a GL3/15 v programu RfB Bonn. Reprodukovatelnost (CV) je však v obou případech srovnatelná.

Výsledky měření v cyklu GLC2/15 mají v případě použití StatStripů Nova multimodální tvar rozdělení a rozpadají se do více skupin, jak je možné vidět na Obrázku 1. U obou vzorků je patrné, že značná část výsledků je posunuta k nižším hodnotám a podstatným způsobem ovlivňuje úspěšnost členů této skupiny. Vysvětlením by mohla být variabilita mezi jednotlivými šaržemi testovacích proužků, která byla již obecně potvrzena, prozkoumána a kvantifikována v řadě prací [1 - 5]. U Nova StatStrip byla variabilita mezi šaržemi rovněž testována a publikována [6]. V uvedeném prameni činila cca 7 %, což stačí k prudkému snížení úspěšnosti systému, jak ukazuje Youdenův graf na obrázku 1.

V praxi se často setkáváme s reálnými problémy při práci s glukometry - různou kvalitou testovacích proužků (obecně je myšleno vše k jednoúčelovému použití při vlastním měření), rozdíly mezi jednotlivými šaržemi proužků a také rozptýleností hodnocených skupin vzhledem k poměrně široké variabilitě používaných systémů. Číselník výrobců a užívaných glukometrů je organizátory EHK pravidelně předkládán výrobcům/dodavatelům ke kontrole a doplnění (naposledy v prosinci 2015), takže každý uživatel může správně vybrat svůj užívaný systém. Vliv matrice vzorků na bias měření je u glukometrů extrémní a neoddiskutovatelný, ale vždy stejný u všech systémů jednoho typu. Systém hodnocení výsledků EHK u glukometrů má z dlouhodobého hlediska nastavena jasná pravidla. Německé i české hodnocení glukometrů užívá jako



Obrázek 1: Youdenův grafz kontrolního cyklu GLC 2/15 (NOVA StatStrip)

vztažnou hodnotu průměr skupiny. Český systém EHK dlouhodobě používá kritérium $D_{\max} = 10\%$ a bias průměru výsledků měření těchto glukometrů od vztažné hodnoty typu CRV zpravidla nepřesahuje $B_{\max} < 5\%$. Bias se u Nova StatStrip nezměnil ani v cyklu GLC2/15, ale prudce poklesla reprodukovatelnost. V německé EHK je používán $D_{\max} = 15\%$, proto nemá zvětšený rozptyl výsledků tak výrazný dopad na úspěšnost.

V závěrečné zprávě k cyklu GLC2/15 je zvětšení rozptylu výsledků účastníků zmíněno (vše je volně k dispozici na webu). Podobné přechodné zvětšení rozptylu je možné najít v minulosti u řady jiných glukometrů. Příčinou byla obvykle výměna generací proužků a někdy šlo jen o rozdíly mezi šaržemi proužků.

V hodnocení dalších skupin glukometrů a výrobců se jak v SEKK, tak v RfB oproti minulým kontrolním cyklům nic nezměnilo.

Obdobná situace se zhoršením výsledků EHK u systémů Nova StatStrip nastala i u německého poskytovatele EHK RfB Bonn. Srovnání obdobných cyklů v roce 2015 a 2016 uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2. Srovnání preciznosti glukometrů v RfB Bonn v letech 2015 – 2016.

	Nova StatStrip		Roche Accu-Chek	
	n	CV [%]	n	CV [%]
GL 1-2015 A	55	5	174	4,4
GL 1-2015 B	55	5,6	174	4,9
GL 1-2016 A	62	7,1	176	4,6
GL 1-2016 B	62	9	176	4,8

Zhoršení reprodukovatelnosti NOVA Statstrip v průběhu roku je zde ve srovnání s Accu-check více než zřejmé. Skupina Accu-Chek (Roche) byla použita pro srovnání, protože je další nejčtenější hodnocenou skupinou (jak v RfB Bonn, tak i v SEKK). U ostatních skupin glukometrů jak v SEKK, tak v RfB k viditelnému zhoršení preciznosti z roku na rok nedošlo.

Uživatelé programu GLC SEKK budou v dalších cyklech EHK požádáni o sdělení čísla šarže použitých proužků pro případnou detekci variability mezi šaržemi. Přesto nepovažujeme za přínosné vytvářet zvláštní podskupiny u jednoho typu glukometru podle použité šarže reagentů/proužků.

Důslednější analýza problémů přináší komplexnější obraz příčin určitých nesrovnatelností a také může být motivací a východiskem k jejich řešení. Primárním cílem EHK není dokument o kvalitě, ale kvalita sama.

Literatura

1. Freckmann G, Link M, Baumstark A, Schmid C, Pleus S et al: System accuracy evaluation of 10 SMBG systems with 3 lots each following ISO 15197:2013 against 2 different comparison methods. 50th EASD annual meeting Vienna 2014. Poster Nr.1017.
2. Müller P, Hattener A, Stephen P.: Assessing system accuracy of blood glucose monitoring systems using rectangle target plots. J Diabetes Sci Technol 2015, 1932296815612496, first published on October 9, 2015 as doi:10.1177/1932296815612496.
3. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C: System accuracy evaluation of 43 blood glucose according to DIN EN ISO 15197. J Diabetes Sci Technol 2012, 6:1060-1075.
4. Freckmann G, Schmid C, Pleus S, Baumstark A, Link M et al: System accuracy evaluation of systems for point-of-care testing of blood glucose: a comparison of a patient-use system with six professional-use systems. Clin Chem Lab Med 2014, 52/7:1079-1086.

5. Klaff LJ, Brazg R, Hughes K, Tideman AM, Schachner HC et al: Accuracy evaluation of Countour next compared with five blood glucose monitoring systems across a wide range of blood glucose concentrations occurring in a clinical research setting. *Diabetes Technol Ther* 2015, 17/1:8-15.
6. Hofmans M, Oyaert M, De Schriver P, Nobels F, Van Hoovels L.: Clinical laboratories have a critical role in test strips lot management in glucose point-of-care testing. *Clin Chem Lab Med* DOI 10.1515/cclm-2015-0820.