

# Konference o externím hodnocení kvality v laboratorní medicině – Milán 26. - 27. 11. 2015

J. Kratochvíla, B. Friedecký

Ve dnech 26. až 27. listopadu 2015 se konala v Miláně světová konference o externím hodnocení kvality (EQAS - EHK) pod názvem „Structuring EQAS for meeting metrological criteria: Ready for prime time“, které se oba autoři aktivně zúčastnili. Tuto konferenci organizovala italská CIRME (Centre for metrological traceability in laboratory medicine – webová adresa: <http://users.unimi.it/cirme/home/index.php?selCategoria=210>) sídlící na milánské universitě (Universita degli Studi di Milano) a spolupracující s italskou společností klinické biochemie a laboratorní medicíny SIBioC. Konference se konala pod záštitou základních mezinárodních organizací v oblasti laboratorní medicíny jako JCTLM (Mezinárodní společná komise zajišťující návaznost v laboratorní medicíně (poradní orgán BIPM)), IFCC (Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny - vrcholný světový orgán laboratorní medicíny) a její evropská obdoba EFLM (Evropská federace klinické chemie a laboratorní medicíny). CIRME má s pořádáním podobných top akcí= (konaných vždy 1x ročně) velké zkušenosti. Stačí jen připomenout nedávné obdobné konference o stanovení troponinů, glykovaného hemoglobinu či o metrologické návaznosti a harmonizaci laboratorních vyšetření nebo i loni konferenci o definici analytických výkonnostních cílů – 15 let po konferenci ve Stockholmu. Jednalo se již o devátou akci podobného typu na stejném místě (Milán a okolí). Jednání v prostorách auly milánské university se zúčastnilo asi 300 odborníků z celého světa, a překvapil nás poměrně mladý věk řady účastníků. Konferenci zahájil vědecký sekretář IFCC prof. Mauro Panteghini a vstupní přednášku přednesla prof. L. Thienpontová z university v Gentu na téma: „Criteria for assignment of reference method values“. Ve své přednášce se Linda Thienpontová zabývala základem metrologické návaznosti a ustavením referenčních hodnot u jednotlivých referenčních materiálů (RM) pomocí referenčních metod měření. Rozdělila jednotlivé RM na komutabilní a nekomutabilní materiály a popsala referenční měření, které

vychází ze tří základních norem pro referenci a to ISO 15193, ISO 15194 až ISO 15195 pro jednotlivé typy. Celková chyba referenčních měření (total allowable error = TAE) by neměla nikdy překročit  $1/5$  povolené odchylky  $D_{\max}$  daného systému EHK. Pak se i zabývala vlivem bias a preciznosti na falešná rozhodnutí v důsledku špatně nastaveného  $D_{\max}$  systému EHK. Upozornila, že možnosti a cíle EHK výrazně rozšiřuje i stanovená cílová nejistota výsledků měření. Probrala nedostatečné možnosti referenčních metod (RMP – reference method procedure) ve vztahu k rutinnímu měření. Tyto problémy spolehlivě eliminuje průměr AMTM (all method trimmed mean) a jeho normalizace pomocí hodnot RMP (Clin Chim Acta 2015, 440, 55 – 56). Použití tohoto parametru v globální analytice stále více umožňuje výborná preciznost jednotlivých analytických metod a analytických měřicích systémů globálních výrobců. Toto porovnání možností RMP a AMTM prezentovala i graficky na řadě rutinních biochemických analytů. Vše je i dobře popsáno v tomto časopisu v jejím článku o projektu Empower (FONS 1 – 2015). V další prezentaci vystoupil prof. F. Ceriotti (Guide to the evaluation of commutability of control materials) se zprávou o činnosti IFCC komise pro určení komutability (WG-C IFCC; vedoucí G. Miller). Přednáška byla zaměřena zejména na komutabilitu kontrolních materiálů. Popsal komutabilitu kontrolních materiálů a její výrazný vliv na konečné bias výsledků měření. Uvedl řadu statistických přístupů (většinou regresní přístupy) získaných z vlastních měření k testování komutability daných materiálů a její využití (vycházel přitom z doporučujících materiálů CLSI EP30-A a C37-A). Přístup vyžaduje velké množství (stovky) kvalitních nezávislých měření (s dostatečně nízkou nejistotou) a je tak finančně velmi náročný. Zřejmě by byl tento doporučený přístup testování použitelný pouze za předpokladu spojení více systémů; EHK v Evropě i ve světě a to jen na mezinárodní úrovni. V další zásadní přednášce o kritériích pro EHK vystoupil prof. M. Panteghini (Performance specification in EQAS). Definoval výkonnostní kritéria provedení EHK (většinou prezentovaná poskytovateli jako  $D_{\max}$ ):

- biologická
- daná biologickou variabilitou (BV)
- state of the art
- statistická
- regulační a nápravná
- kombinační (dle výše uvedených kritérií)
- daná Doporučeními světových organizací a jednotlivých odborných společností.

Tato kritéria pak způsobují u různých poskytovatelů EHK různě nastavené  $D_{max}$  a tedy celosvětový velký rozptyl  $D_{max}$  od volných až po velmi těsná! Za zásadní pro určení limitů EHK vidí dva body:

- přesná definice ještě klinicky akceptovatelné povolené chyby (total allowable error -TAE)
- definice cílové maximální tolerovatelné nejistoty výsledků měření
- celosvětový konsensus organizací EHK v určení  $D_{max}$ .

Příčemž zásadním pro tyto definice je klinická potřeba kvalitní péče o zdraví pacientů. Zásadní otázkou tedy je, jaké množství chybných výsledků (a z toho vycházejících i možných chybných klinických rozhodnutí) lze ještě tolerovat a jaké už nikoli? Zásadní odpovědnosti v tomto přitom mají v níže uvedeném pořadí:

1. světové odborné orgány a organizace laboratorní medicíny (IFCC, EFCM, BIPM, JCTLM aj.)
2. výrobci IVD MD prostředků a analytických měřicích systémů
3. koncoví uživatelé (klinické laboratoře, praktičtí lékaři atd.).

A jen dohoda a úzká spolupráce všech těchto složek může vést ke zlepšení současného stavu laboratorní medicíny. Dále se zabýval rozborem jednotlivých bodů výše uvedených kritérií pro stanovení limitů ( $D_{max}$ ) v EHK a podrobně rozebral současný tristní stav v určování biologických variabilit jednotlivých analytů a parametrů! Rozptyl BV určený kompilací řady odborných prací je často vyšší než 100%! Proto pracovní skupina IFCC určila přesný algoritmus studia a určování BV a ten prof. Panteghini prezentoval. Zpochybnil některé současné publikované údaje (např. ve Westgardově databázi určené BV pro stanovení C-reaktivního proteinu v krvi;  $BV_w = 42,2\%$  a  $BV_g = 76,3\%$  a další) a diskutoval je. Uvedl pak i některé EHK systémy a kritéria jejich tvorby  $D_{max}$  (tabulka 1).

Prof. S. Sandberg v poslední dopolední přednášce (Uncertainty vs. total error in judging performance of participants) diskutoval problematiku stanovení odhadu nejistot měření a celkové chyby měření. Řekl, že oba principy se při studiu výkonnosti laboratoře a provádění EHK nevyklučují, protože poskytovatel EHK je povinen poskytovat takové programy EHK, které umožní dané klinické laboratoři posoudit výkonnost vlastního měření ve vztahu k referenci i ostatním účastníkům! Dále rozebral způsoby provádění kvalitního EHK, které jsou u nás k dispozici již nějaký čas na webu ČSKB v Doporučení k EHK (<http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni#26>). V reportování výsledků měření rozhodně doporučuje využívat nejistot měření, a tak určit výsledek jako povolený interval hodnot (to zatím využívá jen málo EHK a náš SEKK je mezi nimi). K tomu rozdělil EHK do několika kategorií (násťin je uveden v tabulce 2).

Vychází přitom z toho, že vztažná hodnota typu CRV je vybavena protokolem o měření i s uvedením nejistoty měření referenční hodnoty. Na příkladu stanovení glykovaného hemoglobinu  $HbA_{1c}$  pak rozebral výhody stanovení EHK pro účastníky za předpokladu, že je k dispozici nejistota vztažné hodnoty. V další části prezentace se zabýval metodami POCT a jejich možnostmi. Uvedl na příkladech stanovení glukózy glukometry a PT-INR pro koagulometry obrovský vliv jednotlivých šarží (proužků, cartridge apod.) téhož výrobce pro týž přístroj na vlastní výsledky měření a získaný bias! Často je lot-to-lot variace vyšší, než vlastní chyba/nejistota měření! Uzavřel přednášku s tím, že určování nejistot v EHK je velmi významným faktorem určování kvality a odhad mezi povoleného intervalu hodnot pomocí nejistot významně přispívá ke kvalitám EHK.

Odpolední blok byl vyhrazen přednáškám některých poskytovatelů EHK z Evropy. Dr. Thelen referoval o holandských zkušenostech jejich sys-

**Tabulka 1.**

Poskytovatel EHK	Kritéria
RCPA-QAP Austrálie	Kombinace BV a state of the art
SKML Nizozemí	Kombinace BV a state of the art
NOKLUS Norsko	Pevné procentní limity kombinované s BV a state of the art i doporučením skupiny expertů
SEQC Španělsko	Kombinace BV a state of the art
WEQAS – Velká Británie - Wales	Kombinace BV a state of the art
CTCB Francie	Z-skóre, kombinace state of the art a Doporučení francouzských odborných společností

Tabulka 2.

EHK kategorie	Komutabilní kontrolní materiál	Použití CRV či jiných ref. hodnot	Měření v replikátu	Využití v laboratoři účastníka EHK
1	ano	ano	ano	odhad nejistoty, interval spolehlivosti výsledků vlastního měření od CRV, pravdivost, opakovatelnost, porovnání vlastního postupu s ostatními měřicími postupy a účastníky
2	ano	ano	ne	odhad nejistoty, interval spolehlivosti výsledků vlastního měření od CRV, pravdivost, porovnání vlastního postupu s ostatními měřicími postupy a účastníky
3	ano	ne	ano	interval spolehlivosti výsledků vlastního měření od CRV, porovnání vlastního postupu s ostatními měřicími postupy a účastníky
4	ano	ne	ne	interval spolehlivosti výsledků vlastního měření, porovnání vlastního postupu s ostatními měřicími postupy a účastníky

tému EHK v SKML Nijmegen. Dle našeho názoru je systém dobře statisticky zpracován, ale množství statistických informací pro účastníky tyto zahrnuje, a tak snižuje praktickou využitelnost jednotlivých dokumentů. Domníváme se, že by zde „méně, bylo více“. Dr. B. Friedecký pak prezentoval náš systém EHK SEKK, který je jistě čtenářům dostatečně znám. V závěrečné přednášce prof. A. Mosci z milánské SIBioC (EQAS CRB) byla většina času věnována EHK stanovení glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> pomocí kontrolních vzorků čerstvé plné krve. Studie se zúčastnilo 206 italských laboratoří. Byly rozeslány dva vzorky plné krve, každý o objemu 0,5 ml. Předem byla ověřena stabilita HbA<sub>1c</sub> v plné krvi za teploty laboratoře, která je čtyři dny. Vzorky byly rozeslány kurýrní poštou a zároveň byly stanoveny hodnoty CRV v holandské referenční laboratoři (European Reference Laboratory for Glycohemoglobin, Winterswijk, Nizozemsko (vedoucím laboratoře je Dr. Cas Weykamp)). CRV hodnoty byly stanoveny na 37,4 a 62,0 mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. Výsledky měření glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> získané v této studii shrnuje tabulka 3.

Jak je vidět z tabulky 3, jsou výsledky studie více než slibné! Plná čerstvá krev se v případě tohoto analytu jednoznačně osvědčila jako dokonalý, vysoce komutabilní kontrolní materiál.

Jako limit bylo použito kritérium dle klinických potřeb  $D_{\max} = 8,6\%$  a přísnější kritérium  $D_{\max} = 6\%$ . Studie se zúčastnilo laboratoře pracující jak separačními metodami HPLC a LC, tak i imunochemickými metodami a kapilární elektroforézou. Jednalo se o měřicí systémy Bio Rad, Menarini, Tosoh, Sebia, Roche a Abbott. Neúčastnily se systémy POCT. Variační koeficient (CV) jednotlivých peer groups skupin byl  $CV < 5\%$  (od 1 % do 5 %) v závislosti na počtu účastníků dané skupiny a měřicí metodě a bias byl kolem 1 %, ale vždy  $b < 5$  mmol/mol. Zároveň se v této studii organizátoři dotazovali účastníků na parametry jejich vnitřní kontroly kvality. Zjistili, že CVIQC se pohybovalo v rozmezí od 0,5 % do 3,4 %. Většina účastníků EHK splnila  $D_{\max} = 8,6\%$ , ale již ne meze dané  $D_{\max} = 6\%$ . Pro velký úspěch se v příštím roce budou podobné kontrolní cykly EHK opakovat (již jako rutinní součást EHK) ve skupině více než 800 laboratoří (Benelux, Německo,

Tabulka 3.

Vzorek	Ar.průměr [mmol/mol]	SD [mmol/mol]	CV[%]	Bias [%]	n
A	37,9	2,0	5,3	1,3	191
B	63,7	2,4	3,8	2,7	189

Itálie) a to 3x ročně. Jako kontrolní vzorky budou opět použity čerstvé plné krve (práce vycházející z této prezentace je publikována v časopisech Clinica Biochemica (italsky) a Clin. Chim. Acta 2015, 451. 305 - 309). Závěrečné slovo konference pak pronesl opět prof. Panteghini a vyšel při něm z postulátu EQA pracovních skupin IFCC z devadesátých let (Adam Uldall, Per Hyltoft Petersen) „Is it possible to create a perfect external control system?“ **Je to**

**možné a potřebné, ale pouze za využití a plného respektování zásad metrologie a metrologických kritérií v laboratorní medicíně!** Dábel je totiž ukryt v detailech:

„Although very few of the schemes are run as profit centres, they are all business that have an understandable interest in preserving and expanding their customer base to ensure continued viability!“ (L. N. Sandle: J. Clin. Pathol. 2005).