

# Programy EHK a inovované normy kvality IVD

B. Friedecký, J. Kratochvíla

## O trendech kontroly kvality měření v laboratorní medicíně

Uvedené trendy jsou obzvlášť významné:

- Pouze integrace principů měření, preanalytických aspektů, komutability materiálů, technického zabezpečení dostatečné úrovně digitalizace a automatizace může sloužit jako efektivní nástroj harmonizace (ISO 21151).
- Integrace analytických metod jako je např. fotometrie, potenciometrie a kapalinová chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií (LC-MS) formou **přímého zařazení do automatizovaných analytických měřících platforem** umožní zásadní pokrok v harmonizaci v oblasti, doposud mimo její rozsah (stanovení steroidních hormonů, vitamínu D, lékových hladin (viz aktuální prezentace automatické linky **Cobas-Pro**)). Pokus zařadit hmotnostní spektrometrii jako rutinní součást automatizovaného měření analytů krevního séra bude v případě úspěšnosti **přelomovým momentem** v rozvoji laboratorní medicíny.
- Maximální míra dosažitelné komutability referenčních materiálů (viz databáze Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM))
- Respektování aktuálních norem ISO 17511 a ISO 21151 by znamenalo zásadní změnu efektivity hodnocení EHK (externí hodnocení kvality) - schopnost hodnotit kvalitu dat nezávisle na metodologii, simultánní hodnocení kvality laboratoří i metod na podkladě nejen preciznosti, ale i bias (1).
- Aplikace digitalizace umožňuje integraci vstupních dat laboratoří, zobrazovacích metod a demografických dat do efektivních forem nevyhnutelné budoucnosti diagnostiky a managementu chorob (electronic health report – EHR) a strojového učení – machine learning. **V programech EHK musí jít o něco podstatnějšího než jen o certifikát úspěšnosti jednotlivých účastníků.**
- Malým příkladem s velkým a perspektivním dosahem může být nizozemská studie Num-

ber, jejímž předmětem jsou robustní, z big dat ( $n = 7\,600\,000$ ) určené, podle věkových dekád a pohlaví diskriminované hodnoty referenčních intervalů (2). Takové progresivní postupy nelze realizovat jinak než na podkladě mezilaboratorních srovnávání programů EHK u **důsledně standardizovaných měření.**

## Optimální program externího hodnocení kvality

Tři základní podmínky (které však často z objektivních důvodů nejsou dodržovány), jsou:

- jediná referenční hodnota použitelná, jako cílová
- odpovídající komutabilita kontrolního materiálu
- maximum objektivnosti při určení APS (analytical performance specification).
- Programy EHK “první kategorie” s důsledným použitím komutabilních kontrolních materiálů a limitů/mezí APS, odvozených z biologických variability byly popsány s použitím dat pracovních skupin IFCC a EFLM (3, 4, 5).

Možnosti objektivizace kontrolních mezi programů EHK, označovaných (ve shodě s nomenklaturou IFCC a EFLM) jako hodnoty APS jsou založeny na údajích databáze EFLM EuBIVAS (European Biological Variation Study), sumarizovány v práci skupiny EuBIVAS (6) a v bulletinu FONS (7).

## Zodpovědnost za kvalitu měření plynoucí z ISO norem 17511:2020 a 21151:2020

Metrologické instituce mají odpovědnost za definici a vysvětlování klíčových pojmů kvality:

- metrologické návaznosti
- preciznosti
- nejistoty
- bias (vychýlení)
- validace a verifikace

a dalších. Proto je také k uplatnění této odpovědnosti mezinárodní organizace IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) organickou spolupracující součástí světové metrologické instituce BIPM (Mezinárodní úřad pro míry a váhy v Sèvres, Francie). A proto by měly být metrologické definice, pojmy a jejich významy v klinických laboratořích známé a respektované.

Výrobci mají zodpovědnost za standardizaci a harmonizaci kalibrace měření a za validaci a veri-

fikaci svých analytických postupů měření. Protože úspěšnost standardizace a harmonizace je zatím omezená, budou hrát klíčovou roli v dalším programu nové metodologické postupy (zejména metody hmotnostní spektrometrie a jejich kombinací) a (což bude pro budoucnost klíčové), **rozšířená nabídka komerčních komutabilních materiálů** (i s využitím biobank). V tabulce 1 uvádíme možnosti kontrolních materiálů s validovanou komutabilitou a s výsledky, získanými referenčními postupy měření, nabízené v katalogu americké CAP (College of American Pathologists), které by mohly sehrát užitečnou roli při validaci komerčních kontrolních materiálů poskytovatelů EHK. **Laboratoře** mají zodpovědnost především za verifikaci použitých analytických měřících postupů. Jedním z hlavních nástrojů této verifikace jsou programy EHK. Jejich ideální vlastnosti jsou popsány výše. **Role EHK nemůže být, aspoň ne perspektivně, redukována na certifikát úspěšnosti nebo potvrzení o účasti.** Úsilí pracovníků laboratoří by měla proto směřovat k podstatnějším a současným cílům (digitalizace, strojové učení).

**Tabulka 1.** Komutabilní kontrolní materiály typu ASB (Accuracy base) CAP USA s hodnotami analytů, určenými referenčními metodami.

Typ materiálu	Analyty
GH 2,5	Glykovaný hemoglobin HbA <sub>1c</sub>
Kreatinin	LN 24
ABL	Apolipoproteiny A1, B; Lp (a); cholesterol, LDL a HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triacylglyceroly
ABVD	25-OH vitamin D; vápenatý kation
ABS	Testosteron, estradiol, kortizol, LD, FSH
ABU (moč)	vápenatý kation; kreatinin; celkové proteiny; albumin; AK kvocient
ABHT	Harmonizovaný TSH; fT4; fT3

## Kontrolní program SEKK

Kontrolní materiály použité v SEKK neposkytují zatím informace o validaci komutability podle nového doporučení IFCC. U vybraných analytů (rutinní analyty krevního séra, některé hormony, glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub>), však poskytují certifikované referenční hodnoty i s nejistotami. Blíží se tedy částečně statutu certifikovaných referenčních materiálů. Rozdíly středních hodnot (robustních průměrů RoM) jsou u rutinních sérových analytů nízké (asi 0,4 až 1,5 %) a ukazují pravděpodobný vysoký stupeň komutability. Vlivy případné nekomutability, vyskytující se u některých kombinací metod a kontrolních materiálů se však již trvale řadu let demonstrují konstantně u některých analytů (ALP) a vybraných metod / výrobců

(při stanovení  $\alpha$ -amylázy u metody se substrátem G3 platformy Dimension, u cholesterolu a metody Dimension aj.). V ostatních případech lze použitím střední hodnoty a/nebo referenční hodnoty, uvedené v materiálu dodavatele stanovit vedle preciznosti i hodnoty bias.

O velkém potenciálu komutability kontrolních materiálů SEKK typu AKS svědčí i porovnání s programem EHK první kategorie INPuTS (3, 5). Jediným podstatným rozdílem je fakt, že výše zmíněné dlouhodobě pozorované diference (cholesterol,  $\alpha$ -amyláza se substrátem G3) nejsou na rozdíl od programu SEKK u programu INPuTS pozorované. Dalším pozoruhodným výsledkem srovnání INPuTS a SEKK je fakt vysoké úrovně standardizace v České republice, srovnatelné se stavem v Nizozemí, považovaným obecně za špičkový (3, 5). Do rámce aplikace inovovaných norem IVD by nesporně patřilo **úřední doložení úrovně komutability** některých kontrolních materiálů programu SEKK (rutinní analyty, specifické proteiny eventuálně i další) k podstatnému zvýšení jejich autority. Občas se objeví problémy u některých rutinních sérových analytů při aplikaci nových analytických systémů. To je snadno detekovatelné pomocí hodnot robustních průměrů. Pak je ovšem třeba konzultovat výrobce ohledně korekce jeho kalibrace, zatímco případná urgence organizátorů EHK nemá zde žádný reálný význam.

## Shrnutí

Nedostatek harmonizace laboratorních měření výrazně omezuje až blokuje digitalizaci diagnostiky, terapie a monitorování nemocí, precizní medicíny, strojového učení a elektronizace patientských a populačních nálezů. Proces je pomalý a žádá významné urychlení. Bez lidského faktoru, tedy bez zájmu, vědomostí laboratorních pracovníků a bez zájmů o aplikaci u klinického personálu se bude prosazovat jen velmi obtížně.

Pandemie COVID-19 jednak zdůraznila nezbytnost rychlé digitalizace, a pak odhalila zásadní nedostatky v harmonizaci a validaci detekce SARS-CoV-2 při antigenních testech nebo kvantifikace protilátek anti-SARS-CoV-2.

## Literatura

1. EurA1c. The European HbA<sub>1c</sub> trial to investigate the performance of HbA<sub>1c</sub> assays in 2166 laboratories, 17 countries and 14 manufacturers by use of the IFCC model for quality target. Clin Chem 2018, 64/8:1183-1192.

- den Elzen WPJ, Brouwer N, Thelen MH, Le Cessie S, Haagen IA. a spol.: NUMBER Standardized reference intervals in the Netherlands using a big data approach. *Clin Chem Lab Med* 2018, 57/1:42-56.
- Friedecký, B, Kratochvíla J.: Programy externího hodnocení kvality v čase harmonizace výsledků laboratorních měření. *Klin Biochem Metab* 2017, 25/46:64-71.
- Friedecký B, Kratochvíla J.: Mezinárodní program externího hodnocení kvality zvyšují výpovědní hodnotu o kvalitě měření. *FONS* 2017, 3:15-16.
- Friedecký B.: Externí hodnocení kvality jako nástroj paralelního hodnocení kvality laboratoří účastníků a metod měření. *FONS* 2021, 3:9-14.
- Carobene A, Aarsland AK, Barlett WA, Coskun A, Diaz-Garzon J. a spol.: The European biological variation study (EuBIVAS) a summary report. *Clin Chem Lab Med* 2021, <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0370>.
- Friedecký B, Kratochvíla J.: Biologické variability a hodnoty požadavků na kvalitu měření (APS - analytical performance specification). *FONS* 2020, 3:16-19.