

# Externí hodnocení kvality, harmonizace, IVDR

B. Friedecký

## Úvod

Aktuálními tématy současné laboratorní medicíny jsou **harmonizace**, inovované zásady in vitro diagnostiky **IVDR** se zýdadním zřetelem k harmonizaci laboratorních výsledků a ekologická udržitelnost laboratorní činnosti-**Green Labs**. (1,2). Z toho vyplývá potřeba pojednat o změnách trendů v programech externího hodnocení kvality s těmito tématy přímo souvisejícími (1,2).

## EHK a monitorování harmonizace měření

EHK je efektivní nástroj k posuzování úrovně probírající harmonizace. Je však třeba použít komutabilních kontrolních materiálů. Také probíhající aplikace změny Směrnice In vitro diagnostik IVD 98/72 na sofistikovanější, k harmonizaci směřující IVDR 746 (In vitro diagnostic regulation) předpokládá efektivnější programy EHK s komutabilitou kontrolních vzorků.

Vztažné hodnoty a hodnoty analytických specifikací kvality-APS pro komutabilní kontrolní materiály jsou odvozeny z hodnot **biologických variabilit**. Jejich hodnoty jsou k nalezení v databázi EFLM (<https://biologicalvariation.eu>) a disponují možností jednoduché kalkulace hodnot APS a hodnot RCV. Přidanou hodnotou přístupu ke kvalitě pomocí komutabilních referenčních materiálů se vztažnými hodnotami je možnost použití zásad digitalizace a použití big dat z EHK k stanovení referenčních intervalů, diskriminovaných díky dostatečnému počtu dat **podle sexu a věkových skupin**. Tuto možnost nedávno využili pro řadu rutinních analytů séra u nizozemské studie NUMBER (3). Další výhodou komutabilních materiálů EHK je možnost použití k verifikaci laboratorních metod (4). Programy EHK s nekomutabilními kontrolními vzorky tyto dvě možnosti nemají. Konkrétní výsledky použití komutabilních materiálů EHK a jejich souvislost s obecnými problémy harmonizace měření byly popsány v předchozích sděleních v bulletinu FONS 3/2021 a 4/2021. Podle představ expertů je aktualizace programů EHK zapotřebí i pro proces ekologizace laboratorních provozů (Green Labs). Cílem změn je dostupně so-

fistikovat roli EHK z nástroje úředního, formalizovaného posouzení způsobilosti laboratoří na vyšší úroveň. To je požadavek doby, o kterém se ještě u nás málo mluví na rozdíl od světa kde je diskuse o něm frekventovaná (5,6).

Komutabilita kontrolních materiálů a metrologická návaznost vztažných hodnot jsou dvě zásadní podmínky k možnosti hodnotit současně bias jak laboratoří účastníků, tak i metod, které používají. Eliminace či aspoň maximální redukce počtu vztažných hodnot pro každou skupinu metod/instrumentace je pro budoucnost EHK nezbytná Stejně jako hlubší komentář výsledků EHK. Fakt závislosti výsledků měření na použitých metodách není možné brát jako samozřejmost programů EHK. Potřeby úspěšnosti uživatelů a výrobců (k tomu vyhovují skupinové vztažné hodnoty ideálně!) nemají být preferovány před potřebami pacientů. Orientace EHK na potřeby pacientů je nezbytná

Doba kovidové pandemie paradoxně nebývale prospěla šíření edukace v laboratorní medicíně. Členové odborných společností, patřících do rámce IFCC (což je i ČSKB) si mohou snadno získat přístup k velikému počtu vzdělávacích modulů s neobvykle širokým spektrem témat na stránkách **IFCC eAcademy**. Ty jsou vyhledatelné na [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org). Materiál eAcademy je ideálním, lehce přístupným edukačním materiálem, předurčeným k potřebám výboru ČSKB, k postgraduálnímu studiu na IPVZ a dalších institucích a k individuálnímu vzdělávání. Pokud se jedná o téma EHK doporučuji z materiálu eAcademy online živé video webináře z roku 2021 na témata „**What information can External Quality Assurance (proficiency testing) give?**“ a také „**Are we really measuring the quality of laboratory results?**“ Ty potvrdí a rozvedou, co je v tomto článku uvedeno.

## Limity programů EHK s nekomutabilními kontrolními materiály

Tyto programy jsou zatím nejčastější. Vztažné hodnoty jsou zde různé (často vágně a nepřesně) definovány středními hodnotami skupin metod (často i různých skupin, produkovaných stejnými výrobci). V důsledku zatížení závislostmi výsledků na použitých metodách a výskytu matricových efektů kontrolních materiálů postrádají schopnosti posuzovat úroveň harmonizace a verifikovat metody. To je sice výhodné pro výrobce (kvalita je podle nich často u jejich výrobců „samozřejmostí“) a pro nízké nároky na ně i na participanty, avšak nevýhodné pro pacienty. V praxi programů EHK dosud jasně převažující kontrolní materiály

bez validované komutability a s vztažnými hodnotami, závislými na metodách, jsou **neefektivní pro procesy harmonizace** Běžně používané u řady národních konvenčních a firemních programů EHK. Postup není exaktní a dostatečně efektivní.

## Problémy u standardizovaných metod při použití komutabilních kontrolních materiálů EHK

Seznam výsledků programů koutablních EHK posledních let:

- RCPAQPA 2014 Austrálie, studie 24 laboratoří (7)
- INPUTS 2017 studie výsledků, 5 evropských zemí, 302 laboratoří (8)
- EQA 1 category Spain, 2 národní cykly EHK, dva cykly 93 a 105 participantů/9)
- EurA<sub>1c</sub> 2018, mezinárodní cyklus, 17 zemí. 24 metod, 2200 laboratoří (10)

Řada výsledků těchto studií byla již uvedená ve FONS 3 /2012:

Navzdory zdánlivé snadnosti a dlouholeté intenzivní mezinárodní snaze o standardizaci ukázaly výsledky řadu přetrvávajících nedostatků v metrologické návaznosti kalibrátorů při stanovení rutinních sérových analytů, které se projevují i u komutabilních kontrolních materiálů (bez maticových vlivů). To by měla zlepšit nová pravidla IVDR se lhůtou pro obecnou platnost v roce 2025. Jako výrazné příklady lze uvést:-

- Vliv saturace reakční směsi P-5-P u ALT/AST s až 60% diferencí
- Problémy se standardizací ALP
- Amylázy při použití substrátu G3
- Problémy s diferencemi mezi metodami BCP a BCG u stanovení sérového albuminu
- Problémy při stanovení HDL a LDL cholesterolu

Uvedené studie ukazují překvapivě velké difference ve stupni standardizace **mezi různými zeměmi**. Zejména to platí o standardizaci měření enzymů. Tam je velmi dobře vidět výrazný nárůst Nizozemí, kde se otázce standardizace věnují již řadu let intenzivně. Naopak výsledky komerčního programu RIQAS z roku 2021 ukazují nečekaně ještě v současnosti velmi nízkou úroveň standardizace

## Problémy a pozitiva u SEKK

Problémy:

Používá se lyofilizovaných kontrolních materiálů s poměrně vysokým, ale oficiálně nevalidovaným stupněm komutability.

- Problém saturace P-5-P je eliminován netradičním způsobem, a to obsahem P-5-P přidaným přímo do kontrolního materiálu. Takže problém je namísto vyřešení šikovně zamaskovaný.
- Problémy s ALP, albuminem, amylázou, HDL a LDL jsou stejné jako u komutabilních vzorků.
- Chronický problém nekomutability při stanovení cholesterolu systémem Dimension se táhne řadu let.
- U HbA<sub>1c</sub> je další používání lyofilizovaného kontrolního materiálu neperspektivní
- Nekomutabilita kontrolních materiálů vitamínu D znemožňuje i minimální efektivitu posouzení kvality.

Přístup s použitím nekomutabilních kontrolních materiálů a mnoha na metodách závislých vztažných hodnot, neefektivních k hodnocení harmonizace metod, je typický zejména pro **hormony** a měl by být řešený. Nadějí je postupné zařazování **LC/MS metod** do rutinních laboratoří.

Pozitiva:

Efektivita materiálu SEKK k posouzení harmonizace je sice významná, ale vykazuje rezervy, které mají být vždy uvážlivě komentovány při hodnocení výsledků.

Pozitivní je vysoká srovnatelnost stanovení specifických proteinů díky návaznosti kalibrace jednotlivých metod na CRM 470 k

Pozitivní je dále vysoce standardizované měření enzymů, kde výsledky EHK umožňují posuzování úrovně harmonizace a verifikaci metod.

## Agregace výsledků různých programů EHK

Navzdory použití komutabilních materiálů v EHK není tedy stav harmonizace zdaleka ideální. Jedním z východisek dalšího postupu je program EQALM-HALMA (European organization for Quality Assurance data providers in Laboratory Medicine- Harmonization of Measurands in Laboratory Medicine through data of Aggregation). Tento

program plánuje vypracovat a zveřejnit harmonizační data postupně pro všechny sérové analyty. Zatím byla publikována data pro enzymovou metodu měření kreatininu(11) a probíhá agregace dat u Ca v séru. Data z programu EQALM-HALMA by mohla významně pomoci při aplikaci nových pravidel IVDR, a tím i k harmonizaci klinických laboratoří.

### **Speciální kontrolní materiály Accuracy CAP (College of American Pathologists k verifikaci metod a hodnocení jejich harmonizace**

Jsou dobrým příkladem systematického využití komutabilních kontrolních materiálů, použitelných nejen k testování způsobilosti participantů EHK. Ale i k hodnocení harmonizace měření a k verifikaci **metod**,

<b>Program</b>	<b>Analyty</b>
ABL	Kompletní spektrum lipidů
ABU	U-Albumin/U-Kreatinin kvocient
LN 24	Kalibrační řada kreatininu v séru + eGFR
GH 2/GH 5	HbA <sub>1c</sub> plná krev
ABVD	25-OH vitamin D ,Ca
ABTH	Harmoiové TSH,FT3,FT4
ABS	Steroidní hrmony (estradiol, kortisol, testosteron, FSH, LH)
ABGIC	Glukóza, insulin, C-peptid

Tento systém je patrně nejkomplexnější k verifikaci poměrně širokého spektra klinicky nejvýznamnějších analytů. U systémů CAP US je zajímavé, že k zkoušení způsobilosti laboratoří se používá

nekomutabilních komerčních kontrolních materiálů se vztažnými hodnotami, určenými jako pouhé střední hodnoty metod a komutabilní materiály typu Accuracy, vhodné jako nástroj verifikace a posouzení harmonizace je nutné pořídit na zvláštní objednávku navíc.

V dalším sdělení, které by mělo následovat se pokusíme o publikaci základních principů EHK a harmonizace v metabolomice a sekvenčních metodách.

### **Literatura**

1. IFCC News 1-2. February 2022.Update on the in vitro diagnostic medical devices regulation
2. EFLM Office. 3.strategic konference Smart and Green Laboratories.May 2022.
3. Den Elzen WPI a spol. Clin Chem Lab Med 2018,57:42-56
4. Badrick T a spol.Clin Chem Lab Med 2020,doi:10.1515/cclm-2020-0343
5. Braga F a spol.Clin Biochem 2018,57:23-28
6. Panteghin M a spol. Clin Chem 2021,67:1590-1605
7. Koerbin G. Clin Biochem Rev 2014,35:203-211
8. Weykamp C a spol.Clin Chem Lab Med 2017,565:203-231
9. Ricós C a spol. Biociem Med 2018,29
10. EurA<sub>1c</sub> Clin Chem 2018,64:1183-1192
11. Van der Hagen EAE a spol. Cüinj Chzem Lab Med 2021,59:117-125