

Nová doporučení pro validaci metod a odhad nejistoty

J. Kratochvíla, Z. Plzák

Cílem tohoto příspěvku je upozornit na dva nové dokumenty, které vznikly pod křídly České společnosti klinické biochemie a ve spolupráci se SEKK Pardubice. Oslovují primárně zdravotnické laboratoře, ale mají i obecnou platnost pro celou oblast laboratorní medicíny. Jedná se o dokumenty, jejichž plné znění je od března 2021 dostupné na webové adrese: <https://www.cskb.cz/doporučení/>

Doporučení k vyjadřování nejistot kvantitativních výsledků měření ve zdravotnických laboratořích

Jedná se o dokument vycházející z normy ISO/TS 20914:2019 Medical laboratories — Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty (norma je zavedena do systému ČSN převzetím originálu a je tedy dostupná v ČSN online jako ČSN P ISO/TS 20914:2020 Zdravotnické laboratoře - Praktický návod pro odhad nejistot měření). Tato norma odráží potřebu odhadovat nejistotu ve zdravotnických laboratořích, kde drtivá většina měření se provádí s komerčními zařízeními, často pomocí automatizovaných analyzátorů a testovacích souprav reagensií dodávaných výrobcem včetně kalibračních setů. Charakterizace výkonu těchto měřících postupů v laboratorním prostředí koncového uživatele je obvykle omezena na shromažďování empirických údajů o výkonu pomocí vzorků řízení kvality určených k emulaci zamýšlených vzorků pacientů. Taková data, běžně známá jako data interního řízení kvality (IQC), mohou být vhodná pro charakterizaci opakovatelnosti a mezilehlé preciznosti daného postupu měření. Pro odhad nejistoty je pak vhodné použít postup shora dolů, obdobně jako to aplikuje v jiných oblastech příklad A4 v Kvalimetrii 19 [1] a příručka Nordtestu [2]. Postup odhadu nejistoty dle Doporučení vychází pak ze schématu, že odhad nejistoty je založen na kvantifikaci dvou hlavních složek - nejistoty charakterizující mezilehlou preciznost měření, která je nejdůležitější složkou kombinované nejistoty, další složkou je pak nejistota kalibrátoru, kterou získává laboratoř z dokumentace, která byla dodána dodavatelem ke kalibrátoru. Významná změna, se kterou tato verze Doporučení přichází, spočívá v tom, že se soustřeďuje výhradně na případy, kdy je možno předpokládat, že bias (vychýlení) není významný, a tedy není již žádným způsobem do odhadu nejistoty započítáván. To zahrnuje naprostou většinu vyšetření prováděných ve

zdravotnických laboratořích a odráží i pragmatický přístup, protože pokud provede laboratoř řádnou kalibraci svého analytického měřícího systému za použití kalibrátoru a postupu předepsaného výrobcem a dodavatelem IVD (zařízení pro diagnostiku in vitro), jsou tito zodpovědní za to, že jimi dodávané analytické měřící systémy vykazují jen minimální a z medicínského hlediska přijatelný bias [3]. Doporučení na 13 stranách plní cíl poskytnout pracovníkům zdravotnických laboratoř praktický, jednoduchý a přehledný návod k odhadu nejistoty kvantitativních výsledků měření, a to v nejstručnější možné podobě. Obsahuje také pět příkladů a vysvětlení některých problémů (kurzívo), které se zjišťováním a aplikací nejistot úzce souvisejí. Na mnoha místech odkazuje i na podrobnější novou normu ČSN P ISO/TS 20914:2020, která obsahuje i další příklady řešení odhadu nejistoty doporučovaným způsobem. Vše je doprovázeno základní citovanou literaturou.

Doporučení pro validace a verifikace postupů laboratorních vyšetření ve zdravotnických laboratořích

Jedná o zcela nově vypracovaný dokument, vycházející z výstižně napsaných doporučení Evropské federace klinické chemie a laboratorní medicíny (EFLM) [4], kterými se splňují požadavky normy ČSN EN ISO 15189 [5] na zavádění nových metod laboratorních vyšetření. Doporučení zdůrazňuje, že konečnou odpovědnost za adekvátní validaci nebo verifikaci postupu měření nese vždy zdravotnická laboratoř. Musí tedy určit, ve kterých případech musí provádět validaci metody měření a ve kterých postacích verifikace metody v laboratoři předtím, než je zahájeno její rutinní používání. Cílem verifikace je objektivní experimentální průkaz, že laboratoř je schopná dosáhnout výkonostních parametrů (nejčastěji základních analytických charakteristik metod), které výrobce/původce uvádí ve své dokumentaci. Doporučení vychází i z toho, že mnoho rutinních analytických metod v laboratorní medicíně je součástí automatizovaných analytických měřících systémů a míra úsilí, které musí vlastní laboratoř při validaci nebo verifikaci vyvinout, se výrazně liší podle toho, zda předmětem validace je nový postup vyvinutý v laboratoři či se jedná o verifikaci metody standardní nebo dodávané jiným subjektem, která již prošla i plnou mezilaboratorní validací a běžně se v oboru používá, což bývá pro většinu laboratoř nejčastější případ. Rozsah a hloubka validace musí vždy odpovídat potřebě získat dostatek údajů k rozhodnutí, zda metoda je skutečně vhodná pro zamýšlený účel. U verifikace pak k potvrzení, že metoda je schopna vykazovat v podmínkách laboratoře takovou výkonost (analytické charakteristiky), že může být

rutině pro zamýšlený účel používána. Jaké konkrétní výkonnostní charakteristiky budou předmětem zkoumání a s jakými kritérii a jaké hodnoty budou přijatelné je nutno stanovit k objektivnímu posouzení pro zamýšlenou aplikaci metody měření v plánu validace nebo verifikace. Konkrétní volba, které z výkonnostních charakteristik budou testovány a jak, je komplexní záležitostí vyžadující odborné posouzení. Doporučení, v souladu s materiálem EFLM [4] navrhuje použít přístup analýzy rizik (tedy profesionálního hodnocení) k tomu, aby se dosáhlo požadované rovnováhy mezi splněním stanovených požadavků a získáním statisticky spolehlivých dat za přiměřených nákladů pro rozhodnutí, zda testovaný parametr je v souladu s předem stanoveným kritériem.

V praxi někdy dochází k nejasnostem ohledně volby mezi validací a verifikací při zavádění nové metody. Východiskem je dostupnost spolehlivých a platných údajů o výkonnostních charakteristikách předpokládaného postupu měření. Data mohou být například poskytnuta dodavatelem diagnostiky (se schválením CE nebo FDA) nebo jsou převzata z recenzovaných textů / časopisů, mezinárodních doporučení nebo z validačních dat jiných akreditovaných laboratoří. Laborať tak shrmědí spolehlivé a platné údaje o výkonnostních charakteristikách a hodnotí data s cílem zjistit, zda splňují kritéria přijatelnosti. Pokud ano, verifikace příslušných výkonnostních charakteristik je dostačující, tedy je nutné jen experimentální ujištění, že v podmínkách vlastní laboratoře jsou dosažitelné. Pokud výkonnostní charakteristiky nejsou k dispozici nebo nespĺňují kritéria pro přijetí, laborať musí generovat svá vlastní data (validovat metodu) ev. existující data doplnit. Tyto a další aspekty validace kvantitativních a částečně i kvalitativních metod laboratorních vyšetření probírá přehledně uvedené Doporučení, včetně řešení i praktických otázek např. dokumentace s odkazem na aktuální

dokumenty EURACHEM [6] a situace, kdy se používá ve zdravotnické laboratoři více analytických měřicích systémů pro stejnou měřenou veličinu.

Literatura

1. Kvalimetrie 19: Stanovení nejistoty analytického měření. Editori: M. Suchánek a D. Milde. Čtvrté české přepracované vydání, EURACHEM-ČR Praha 2014.
2. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537 – Edition 4) dostupné na <http://www.nordtest.info/wp/2017/11/29/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-4/>
3. Braga F, Pascualetti S, Aloisio E, Panteghini M.: The internal quality control in the traceability era. Clin Chem Lab Med 2021, 59/2:291-300.
4. Roelofsen-de Beer R, Wielders J, Boursier G, Vodnik T, Vanstapel F. a spol.: Validation and verification procedures in medical laboratories: opinion of the EFLM Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) on dealing with ISO 15189:2012 demands for method verification and validation. Clin Chem Lab Med 2019, 57/3:361-367.
5. ČSN EN ISO 15189:2013 ed. 2. Zdravotnické laboratoře - Požadavky na kvalitu a způsobilost.
6. Planning and Reporting Method Validation Studies – Supplement to Eurachem Guide on the Fitness for Purpose of Analytical Methods (2019). V. Barwick (Ed.), Dostupné na <http://www.eurachem.org>.