Verifikace

A. Jabor

Občas se setkáváme s diskuzí na téma validace a verifikace. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, dříve NCCLS) publikovala nedávno prezentaci Neila Careyeho s názvem „Using CLSI Evaluation Protocols to Validate Assay Performance in the Laboratory“, ve které se uvádí: „CLIA a akreditační agentury vyžadují tato hodnocení uživateli: přesnost, správnost, interference, analytický měřicí rozsah, mez detekce, carry-over, referenční rozmezí“. Žijeme v Evropě, používáme soupravy s CE značkou a domácí doporučení o validaci stanovuje pro verifikaci těchto výrobků určení přesnosti (opakovatelnosti) a recovery (bias), ostatní (nepochybně charakteristiky uvedené výše) se mají verifikovat „v případě potřeby“. Upřesnění verifikace v doporučení ČSKB je následující: „Verifikaci lze chápat jako potvrzení získané prostřednictvím objektivních důkazů, že data o analytických znacích poskytnutá výrobcem, jinou laboratoří, nebo referenční institucí jsou v dané laboratoři s použitím konkrétního měřícího systému dosažena.“

Že jsou přesnost a správnost základní pilíře validace i verifikace není potřeba pochybovat. Jsou to výkonnostní charakteristiky, „které výrobci prohlašují a úřady vyžadují jejich verifikaci v laboratoři“, říká Westgard ve své eseji „The meaning and application of total error“ (duben 2007). A pokračuje dále: „Celková chyba popisuje kvalitu testu, kterou výrobci obvykle nedeklarují. Celková chyba je tedy používána laboratořemi, aby se posoudila akceptovatelnost měřicího postupu pro zamýšlený účel“. Koncept celkové chyby popisuje kvalitu, která může být stejná pro různé kombinace přesnosti a správnosti. Protože kvalitu garantuje laboratoř, musí cíleně verifikovat nejen přesnost, ale i svou vlastní bias.

Při praktickém provádění je tedy nutné odlišit 2 kategorie výrobků: ty, které byly podrobně validovány u výrobce (v Evropě s CE značkou nebo s FDA schválením v Americe) a výrobky, které validuje uživatel („in-house“). Z toho vyplývá i role verifikace v laboratoři (citace CLSI):

- „Metody bez schválení FDA vyžadují důkladné hodnocení – uživatel validuje jejich výkonnostní charakteristiky.“
- „Metody schválené FDA vyžadují jednodušší hodnocení – uživatel verifikuje výkonnostní charakteristiky, které deklaroval výrobce.“

Totéž lze samozřejmě aplikovat na výrobky s CE značkou, protože to logika analytické činnosti v klinické laboratoři vyžaduje.

Pro validaci a verifikaci existují statistické nástroje a postupy. Na riziko neadekvátní validace „in-house“ metod (nebo též „home-brew“ metod) upozorňuje Westgard ve své eseji „In 2007, method validation skills are still vital“ (leden 2007). Jako důvod uvádí nedostatečné teoretické znalosti laboratorních pracovníků a otevřeně kritizuje situaci v molekulární biologii, kde pracovníci „postrádají základní zkušenosti v rutinních metodách klinické chemie, kde se koncepty a praxe hodnocení metod vyvinuly a široce aplikovaly. Bez porozumění těmto základním konceptům je obtížné rozvíjet vhodné praktiky pro nová měření a technologie“. Tolik Westgard o situaci ve Spojených státech (ne u nás).

Validace a verifikace se netýká jen analytických znaků metod, ale také určení referenčního rozmezí nebo jeho verifikace. Doporučený postup CLSI pracuje s 20 referenčními jedinci, každý test je proveden v singletu. Pokud je uvnitř používaného (nebo deklarovaného) referenčního intervalu minimálně 18 výsledků, je interval verifikován. Pokud ne, opakuje se experiment s dalšími 20 novými referenčními jedinci. Pokud je z druhé sady měření uvnitř intervalu minimálně 18 jedinců, je interval verifikován. Není-li tomu tak, referenční interval verifikován nebyl.

Pro zachování exaktnosti uvádím doslovnou citaci souhrnu prezentace Neila Careyeho:

- Manufacturer establishes performance of method with rigorous protocol.
- User evaluates method with limited protocol.
- User verifies manufacturer´s claims based on demonstrating performance consistent with claims
- User has an end point to experiment.

Na závěr poněkud zjednodušený příklad. Výrobci bot používají číslování, tedy deklarují charakteristickou vlastnost obuvi – její velikost, abychom mohli na základě těchto charakteristik výrobek používat. Mají pro tyto účely zřejmě nějaký validační proces. Nikoho z nás ale nenapadne si botu nevyzkoušet – provádíme ověření (verifikaci) deklarovaných znaků výrobce zkouškou na vlastní noze. Nepamatuji se, že bych si někdy boty kupoval jinak. Výrobci s tím počítají a slušní prodavači vás k tomu vyzvou a dokonce nabídnou židli. Takže – verifikujme, prosím (pouze jednou jsem dostal boty přidělené - byly to vojenské „půllitry“ a výsledek byl katastrofální).