

# Od akreditace přes harmonizaci ke stabilitě měření. Soubor recentních informací.

Friedecký B.

## ICHCL AACC systém

ICHCL znamená v roce 2013 ustanovené Mezinárodní konsorcium pro harmonizaci výsledků v klinické laboratoři. Konsorcium je součástí Americké asociace klinické chemie (AACC) a má řadu partnerů, z nichž stojí za pozornost Alere, Beckman, Bio-Rad, Roche, Siemens. Data o struktuře, plánu činnosti a výsledcích jsou volně přístupná na adrese [www.harmonization.net](http://www.harmonization.net)

Cílem ICHCL je harmonizace výsledků, čili dosažení nezávislosti měření na metodách a geografickém umístění laboratoří. Nástroji jsou spolupráce mezi výrobci, laboratořemi, metrology a dalšími stranami, ovlivňujícími laboratorní práci. Je třeba zdůraznit rozhodující body harmonizace.

1. Výsledky laboratorních vyšetření jsou kritickou složkou péče o pacienta a musí být harmonizované pro zajištění správné diagnózy a optimálních terapeutických rozhodnutí (AACC 2013 [www.harmonization.net](http://www.harmonization.net))
2. Harmonizace je činnost ve prospěch pacienta a může být realizovaná pouze všeobecným, koordinovaným úsilím všech účastníků se subjektů. Vyžaduje spolupráci mezi výrobci, odbornými společnostmi, laboratořemi (včetně vzájemné spolupráce výrobců az)
3. Nezbytnou složkou procesů harmonizace/standardizace je dlouhodobá stabilita měření

## Harmonizace versus standardizace. Čím se to liší, co to má společného.

Nezbytnými podmínkami harmonizace výsledků jsou (Greg Miller 2014):

- návaznost kalibrace
- komutabilita referenčních materiálů
- specifičnost měření tam, kde není návaznost dostupná (zejména u imunochemických měření),
- plnění požadavků na indikátory kvality preanalytických podmínek
- postanalytická harmonizace nomenklatury, jednotek měření, referenčních intervalů, rozhodovacích limitů

Harmonizovaný je výsledek měření.

Standardizace-nejúčinnější, ale ne jediný, nástroj dosažení harmonizace výsledků. Standardizovaná je metoda měření, referenční interval a rozhodovací limit, získaný referenční metodou. Referenční metoda, referenční materiál a návaznost kalibrace rutinních měření na ně jsou základem standardizace. Data o návaznosti, referenčních materiálech a metodách jsou volně dostupná na [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org) v sekci JCTLM (Braga F 2013).

*Harmonizaci můžeme považovat za širší entitu, než standardizace, standardizace je významnou podmožinou harmonizačního procesu.*

## Publikovaná data o variabilitě šarží

Dlouhodobá stabilita požadovaných hodnot indikátorů analytické kvality (preciznosti, bias nejistoty) a její účinné sledování jsou klíčovým nástrojem diagnostických a léčebných postupů. Sledování dlouhodobé stability indikátorů analytické kvality je explicitně vyžadováno normou ISO 15189:2013. Toto sledování ukazuje často významnou velikost diferencí, způsobenou změnami šarží reagensů a/nebo kalibrátorů. Tyto diference mohou být zdrojem klinicky významných chyb, tedy rizikem péče o zdraví. Variabilitu mezi šaržemi lze považovat za vážnou překážku harmonizace výsledků laboratorních vyšetření.

V databázi Pubmed bylo nalezeno 374 odkazů pro heslo „lot-to-lot changes“. Odkazy zahrnují širokou škálu problémů s variabilitou šarží. Jako příklady lze uvést: jehly k nitrooční aplikaci léků, vakcíny buněčné kultury, transkutánní senzory a samozřejmě kity analytických metod.

Bais (2006) pozoroval při změně šarží kalibrátoru (Roche) systematickou diferencii 0,11 mmol/l u měření Ca. (Bais R 2006). Dva roky předtím byla shodou okolností publikována studie NIST (<http://www.nist.gov/director/prog-ofc/report04-1.pdf>), která vyčíslila chybu 0,1 mmol/l u stanovení Ca na možnost ovlivnění diagnostického procesu u 3,5 milionů pacientů s potenciálem zvýšených finančních nákladů 150 milionů USD.

Sledování stability výsledků měření několika klíčových analytů a vyčíslení variabilit, způsobených zejména změnami šarží reagensů a kalibrátorů bylo recentně provedeno pracovníky gentské university (Van Houcke 2013) v průběhu 4-14 let na dvou pracovištích belgických univerzitních pracovištích. Jako nástroje pro posouzení stability měření a variability při změně šarží byly použity změny hodnot 50 percentilů výsledků pacientů a výsledků vnitřní kontroly kvality.

Pohyby bias a CV % v časech (přesahujících aspoň 4 týdny pozorování) a připisatelné změnám šarží, byly významné. U Ca byl zaznamenán bias, pocházející z mezišaržové variability cca  $\pm 4\%$ , u P cca  $\pm 7\%$ . Zvlášť nápadné byly variace mezi šaržemi u imunochemických metod, kde byly uvedenými autory připisány nejen na vrub variability šarží, ale i nedostatečné četnosti a kvalitě kalibrací měřících systémů (autoři hodnotili situaci u fT4 a TSH).

Diferencím v hodnotách analytických indikátorů kvality odpovídají difference v počtech výsledků pod dolní a nad horní hranicí referenčních intervalů. Například u Ca počet výsledků pod dolní hranicí referenčního limitu kolísal vlivem změny šarží mezi 19-40 % výsledků a počet výsledků nad horní hranicí referenčního intervalu mezi 1-12 %.

Výrazná variabilita šarží reagenčních proužků byla pozorována při testování glukometrů různých výrobců, zda vyhovují požadavkům normy ISO 15197. Například 1-13 % variability mezi šaržemi při sledování, provedeném Baumstarkem (2012).

Opakovaně při stejném testování jiných (sedmi) systémů zjistili významnou variabilitu mezi některými šaržemi Brazg (2013). Ze sedmi systémů bylo šest zatíženo variacemi mezi šaržemi s významnými změnami hodnot bias.

Není proto náhodou, že testování, zda správnost glukometrů je v souladu s požadavky ISO 15197 (maximální hodnota chyby  $\pm 15\%$ ) a rovněž testování glukometrů skandinávskou organizací SKUP vyžaduje použití tří šarží reagencíí (<http://www.skup.nu>).

Recentní práce z roku 2014 zmiňují variabilitu šarží jako častý zjev, budící nejistotu u klinických lékařů (Bais 2014) Detekce mezišaržové variability vyžaduje příliš velký počet měření a vzorků. Není doposud vyvinut přijatelně efektivní a jednoduchý způsob, jak tyto variability detekovat a přitom existence těchto variací a jejich nežádoucí vliv je jasný. Absence detekce variability mezi šaržemi však snižuje hodnotu validace metody měření (Algeciras-Schimmich A 2013).

### Systém Empower

Je organizovaný od roku 2014 pracovníky Univerzity Gent (soustředěnými kolem prof. Lindy Thienpontové) ve spolupráci s konzultační firmou STT-Consulting ([www.stt-consulting.com](http://www.stt-consulting.com)). Programu se účastní cca 125 laboratoří z Belgie, Austrálie, USA, Velké Británie, Německa, Španělska, Švýcarska, Dánska, Švédska, Finska, Kanady, Jižní Koreje, Malajsie, Irsko, Nizozemí, Nového Zélandu a také dvou laboratoří z České republiky. Na činnosti se

podílejí kalibrační laboratoře firem Abbott, Beckman, Siemens, Ortho Clinical, Roche (Penzberg Německo, Rotkreuz Švýcarsko). Náplň práce je:

- A) verifikace a hodnocení kalibračních funkcí metod různých výrobců. Provedeno s použitím sér individuálních dárců krve. Uvedeno v tabulkách v odstavci General Report 3. Naléhavě doporučujeme k prohlédnutí.
- B) sledování dlouhodobé stability měření, shrnuté v grafech. Uvedeno v grafech v odstavcích General Report 2 a General Report 1. Doporučujeme k prohlédnutí.

Data jsou momentálně volně přístupná na již uvedeně adrese [www.stt-consulting.com](http://www.stt-consulting.com) a lze očekávat v blízké budoucnosti jejich publikaci v některém z předních časopisů také na stránkách [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz).

### Validace nové šarže reagence a kontrolního materiálu

Jihokorejsí autoři (Cho, 2014) publikovali metodu validace stability měření při změně šarží reagencí u 61 analytů, 8 přístrojů a 360 šarží reagencí. Podkladem je měření 3-5 vzorků pacientů a 3 hladin koncentrací kontrolních materiálů při každé změně šarží. Významnosti diferencí výsledků u pacientů a kontrol jsou vyhodnoceny U testem k vyloučení případných vlivů nekomutability kontrolních materiálů. Četnost signifikantních změn vlivem změny šarží byla 7,8 %. Jako kritérium významnosti změn výsledků po změně staré šarže reagence za novou použili autoři u jednotlivých analytů hodnot 1 SD výsledků interní kontroly kvality. Stejně kritérium doporučují i pro maximální difference v případě změny šarží kontrolních materiálů vnitřní kontroly kvality.

V časopise Labor Aktuell (03/14 s. 28) jsou uvedeny dva grafy, zachycující změny šarží v rámci „široké skupiny“ uživatelů (skupina EMEA) s údajnou možností identifikovat posuny mezi šaržemi vitamínu D, PINP, PTH. Oba grafy lze však smysluplně interpretovat jen jako průkaz problémů stanovení PTH a vitamínu D. Tyto problémy jsou všeobecně známé z literatury a jejich grafické znázornění ničím nepřekvapuje a ničemu zásadně nepomáhá. V případě vitamínu jsou problémy kvantifikované například britským kontrolním programem DEQAS (diference 66 % mezi minimální a maximální hodnotou kontrol v červenci 2014) a mezinárodně řešené v rámci programu VDSP, popsáno v tomto čísle. U PTH graf 2 ilustruje velmi dobře známý a podrobně publikovaný problém diferencí mezi iPTH a 1-84 PTH, dobře známý zejména z nefrologie. Žádná další informace v textu sdělení podle našeho názoru však není. Sledování variability mezi šaržemi se bez kvalifikovaného použití alespoň základních statistických nástrojů neobejde.

## Shrnutí

Standardizace metod, harmonizace výsledků, stabilita hodnot analytických indikátorů kvality jsou v současnosti snad největší výzvou (**viz právě proběhlý kongres EFLM o kontrole kvality v Miláně**) laboratorní medicíny, podmiňující jak kvalitu zdravotní péče, tak její ekonomiku. Pokusili jsme se vás informovat o většině validních současných zdrojích informací o nich. Na stránkách [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz) otevřeme v sekci Infoservis soubory dat o kalibraci, standardizaci a stabilitě měření (**Harmonizace**). Soubor bude pravidelně aktualizovaný vždy, pokud se objeví zajímavá a instruktivní data, zpracovaná na dobré úrovni a to případně i ve firemní literatuře.

## Literatura

- Algeciras-Schimmich A., Bruns D. E., Boyd J. C., Bryant S. C., LaFortune K. A., Grebe S. K. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: finding and possible solutions. *Clin Chem* 2013, 59:1187-1194).
- Bais R. What Information Should manufacturers Provide on Their Procedures? *Clin Chem* 2006, 52:1624-1625.
- Bais R., Chester D. More on Lot-to-Lot Changes *Clin Chem* 2014, 60:413-414).
- Baumstark A., Pleus S., Schmid C., Link M., Haug C. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring for blood glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol* 2012, 6/5:1076-1086).
- Braga F., Panteghini M. Verification of in vitro medical diagnostics (IVD) metrological traceability. Responsibilities and strategies. *Clin Chim Acta* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.022>
- Brazg R. L., Kleff L. D., Partin C. C. Performance variability of seven commonly used for self-monitoring of a blood glucose systems: clinical considerations for patients and providers *J Diabetes Sci Technol* 2013, 7:144-152).
- Greg Miller W., Tate J. T., Barth J. H., Jones G. H. R. Harmonization: the Sample, the Measurement, and the Report. *Ann Lab Med* 2014, 34:187-197.
- Cho M. C., Kim S. Y., Jeong T. D., Lee W., Chua S., Min W. K. Statistical validation of reagent lot changes in the clinical chemistry laboratory confer insights on good clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* 2014, 51:688-694.
- Van Houcke S. K., Stepman H. C. M., Thienpont L. M., Fiers T., Stove V. a spol. Long-term stability of laboratory tests and practical implications for quality management. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:1227-1231.