

Harmonizace výsledků měření elektrolytů, základních substrátů a enzymů krevního séra/plasmy

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Porovnání výsledků získaných v cyklech SEKK s cykly EFLM INPUTS

Cyklus EFLM INPUTS je společný projekt národních poskytovatelů EHK v Nizozemsku, Španělsku, Portugalsku, Itálii a Velké Británii provedený s cílem harmonizace stanovení základních biochemických analytů a používaných kritérií (D_{max}). Jako vzorků bylo v cyklu INPUTS použito 10 poolů nativních lidských sér se vztažnými hodnotami stanovenými referenčními metodami (1).

V cyklu SEKK AKS2/16 byly použity lyofilizované vzorky. Ty pocházejí od ověřeného výrobce, jsou používány řadu let souběžně v programech SEKK a Referenzinstitut für Bioanalytik Bonn (Německo) a vyznačují se nevýznamnými rozdíly mezi průměry skupin metod výsledků účastníků a vztažnými hodnotami typu CRV, což ukazuje na vyhovující stupeň komutability.

Srovnání výsledků těchto dvou cyklů s různými maticemi vzorků poskytuje řadu informací pro posouzení stavu harmonizace měření základních analytů lidského séra.

V **tabulkách 1 a 2** jsou uvedeny průměrné hodnoty celkových chyb měření TE v %. Skupina NL soustřeďuje výsledky většiny větších nizozemských laboratoří ($n_{celk} = 212$). Skupina „ALL“ obsahuje výsledky španělských, portugalských, italských a britských účastníků ($n_{celk} = 90$).

K výpočtu celkových chyb jsou použity vztažné hodnoty analytů typu CRV (certified reference value), získané referenčními metodami, uvedenými na webu Spojené komise pro návaznost v laboratorní

Tabulka 1. Celkové chyby měření TE [%]. SEKK versus EFLM INPUTS. Elektrolyty a organické substráty

Analyt	SEKK	ALL	NL	Rozsah TE pro jednotlivé anal. měřicí systémy	
				SEKK	INPUTS
Draselný kation	5,9	6,1	4,7	3,1 až 4,9	3,3 až 7,1
Sodný kation	3,9	3,9	3,2	3,6 až 6,5	1,9 až 4,2
Chloridový anion	5,2	5,1	4,0	3,1 až 6,1	3,4 až 6,1
Vápník celkový	4,7	6,3	5,2	3,3 až 8,5	4,5 až 8,5
Hořčík celkový	6,7	11	7,2	8,2 až 13	7,1 až 13
Kys. močová	9,5	12	10	5,8 až 12	4,4 až 17
Glukóza	7,0	7,5	6,7	6,3 až 7,8	2,9 až 8,7
Celková bílkovina	5,9	7,3	6,4	4,2 až 7,5	4,5 až 11
Cholesterol	8,5	7,9	7,5	7,3 až 10,8	4,9 až 9,5

Tabulka 2. Celkové chyby měření TE [%]. SEKK versus EFLM INPUTS. Enzymy.

Enzym	SEKK	ALL	NL
AST	10,2	27	10
ALT	11,5	31	8,1
CK	14,7	16	11
GGT	7,3	21	10
ALP	36	27	16
LD	10	16	8,4
α -AMS	10,6	21	9,3

medicině - JCTLM (2). Celková chyba TE je pak počítána z preciznosti vyjádřené jako CV a z relativních diferencí průměrů výsledků účastníků od vztažných hodnot (bias) podle vztahu:

$TE = |b| + 2 CV \text{ [%]}$; CV i b jsou uvedeny v %

Pro srovnání jsou v tabulkách 1 a 2 uvedeny i hodnoty celkových chyb TE, vypočtené stejným způsobem z výsledků programu SEKK v cyklu AKS2/16 (n = 366) vedle uvedených hodnot z programu EFLM INPuTS.

STAV HARMONIZACE ZÁKLADNÍCH ANALYTŮ SÉRA V OBRAZE PROGRAMŮ EHK

Elektrolyty

Z výsledků je zřejmá dobrá úroveň harmonizace všech hodnocených elektrolytů. Hodnoty celkové chyby pro jednotlivé analyty, pro skupiny podle výrobců a pro obě matrice (lyofilizované vzorky SEKK a lidské sérové pooly INPuTS) jsou bez významných rozdílů s výjimkou výsledků Siemens Dimension a indikují i dobrou úroveň komutability použitých vzorků SEKK a RfB. Dosažená úroveň harmonizace a nevýznamné matricové rozdíly u programů SEKK a INPuTS potvrzují, že kromě hodnocení úspěšnosti laboratoří účastníků je možné i hodnocení kvality jednotlivých metod a přístrojových platforem výrobců.

Organické substráty

Výsledky jsou nezávislé na metodě a na matici. Indikují dobrou úroveň harmonizace. Lze je použít nejen k hodnocení laboratoří, ale opět i metod a platforem výrobců.

Ve srovnání se situací u elektrolytů jsou hodnoty TE u různých metod značně rozdílnější. Vyšší hodnoty TE a rozdíly mezi metodami (a měřicími systémy) ve srovnání s elektrolyty jsou v souladu s hodnotami bias, publikovanými v nedávných pracích australských, evropských a amerických autorů, komentované v časopisu *Klin Biochem Metab* v roce 2015 (3) a jsou obrazem reálného stavu vyšších hodnot chyb a větších rozdílů v kvalitě metod.

Je opět možné hodnotit kvalitu laboratoře i metody podle jedné vztažné hodnoty a bez používání skupinových průměrů. Jedinou výjimkou je několik let přetrvávající negativní bias výsledků stanovení cholesterolu metodou Siemens Dimension, pohybující se kolem hodnoty 25 % a nepozorované u nativních sér (zde se zřejmě jedná o projev matricového vlivu lyofilizovaných vzorků).

Enzymy

Ze tří skupin výsledků jsou srovnatelné dvě skupiny - výsledky účastníků programu SEKK a výsledky nizozemské skupiny účastníků INPuTS (NL). To odpovídá vysoké úrovni standardizace rutinních enzymů v těchto zemích (4, 5). V nizozemském programu EHK se četnost standardizovaných metod pohybovala v roce 2014 mezi 89 % (α-AMS) až 98 % (AST) účastníků, v programu SEKK v roce 2016 jde o 95 až 100 % účastníků. Výjimkou je jen situace u nedokončené standardizace měření kat. k. ALP u programu SEKK (viz. článek o ALP v tomto čísle FONSu 4/16). Vysoká hodnota TE je ovlivněna faktem, že metoda Roche nebyla dosud standardizována a že ji používá více než třetina účastníků.

Standardizace měření enzymů v laboratořích ostatních účastníků programu INPuTS (skupina ALL) nebyla dosud dokončena a enormně zvýšená hodnota TE je právě důsledkem této skutečnosti.

Shodná úroveň standardizace v ČR a SR (SEKK) a Nizozemsku (NL) podmiňuje shodné výsledky bez ohledu na odlišnou matici vzorku a naopak různost úrovně standardizace (skupina „ALL“) má za následek špatnou srovnatelnost výsledků i při použití vzorků o stejné lidské matici. Problém matrice materiálu zde hraje podstatně menší roli, než vlastní standardizace metod. Ta je pro měření katalytických koncentrací enzymů zcela zásadní podmínkou.

Tabulka 3 dokresluje situaci u komerčního programu EHK RIQAS, používajícího k hodnocení výsledků průměrů stejnorodých skupin metod (peer group).

Tabulka 3. Hodnocení programu poskytovatele EHK RIQAS 2015 podle skupin metod u čtyř základních analytů séra.

Analyt	Odchylka d [%]	Použitý D _{max} [%]
Vápník celkový	-4,4 až 3,7	5,2
Glukóza	-1,9 až 1,3	6,8
ALP	-3,1 až 78,4	15,8
LD	-25,1 až 115	8,8

d – diference maximální a minimální hodnoty průměrů skupin metod

Dělení výsledků základních analytů séra do skupin při hodnocení v programu EHK je důsledkem nedostatečné, nebo nerespektované standardizace a kalibrace. Tento způsob hodnocení naopak postupu harmonizace brání, protože umožňuje výrobu, prodej a používání překonaných, obsoletních a neharmonizovaných metod a souprav se všemi klinickými a finančními následky. Příklad ALP a LD v programu RIQAS je názorný. Dramatické difference výsledků u nich jsou způsobeny používáním dietanolaminové metody u ALP a pyruvátu jako substrátu u LD. Jde o již dlouho překonané metody měření a hodnocení ve skupinách je jen „udržuje při životě“. Při hodnocení vápníku a glukózy v programu RIQAS je z dat dobře vidět naprostá zbytečnost hodnocení po skupinách.

Kritéria programů externího hodnocení kvality (D_{max})

K hodnocení analytických indikátorů kvality v programech EHK u základních analytů séra jsou navržena kritéria (D_{max}), odvozená ze zásad Stockholmské konference 1999 a formulované Pracovní skupinou (task force) EFLM pro kritéria programů EHK (6, 7). Jako kritéria pravdivosti se používají hodnoty referenčních metod, případně robustních průměrů měření (vypočítaných dle ISO 13 528), nikoliv však hodnoty průměrů stejnorodých metodických skupin. Cílem harmonizace je totiž právě srovnatelnost výsledků různých metod a analytických platform, a dosažení jejich nezávislosti na použité metodě a tak i možnost jejich celosvětové jednotné klinické interpretace.

Hodnocení po skupinách zůstává v úvaze pro případy, kdy se při hodnocení výsledků měření projeví nedostatečná komutabilita vzorků, nebo výrazné rozdíly mezi použitými metodami měření, demonstrované významnou diferencí průměru metodické skupiny od celkové hodnoty bias. V těchto případech se použije hodnocení peer group k separátnímu hodnocení dané skupiny a využije se i užší hodnoty D_{max} .

Jsme přesvědčeni o tom, že je na čase respektovat při hodnocení výsledků EHK současný stav poznatků o analytické kvalitě, o standardizaci/harmonizaci jak výrobci analytické technologie, tak i účastníky EHK a uživateli výsledků.

LITERATURA:

1. Weykamp C, Secchiero S, Plebani M, Thelen M, Cobaert Ch a spol.: Clin Chem Lab Med 2016, doi:10/1515/cclm-2016-0220.
2. Webová adresa: <http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/>.
3. Friedecký B, Kratochvíla J.: Klin Biochem Metab 2015,23/44:105-108.
4. Weykamp C, Franck P, Gunnewiek JK, deJonge R, Kuypers A a spol.: Clin Chem Lab Med 2014,52:1549-1555.
5. Friedecký B, Kratochvíla J.: Klin Biochem Metab 2015,23/44:165-170.
6. Panteghini M, Sandberg S.: Clin Chem Lab Med 2015,53:829-832.
7. Dallas Jones GR.: Clin Chem Lab Med 2015,53:919-924.