

Kontrola kvality stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a interpretace výsledků. Dotazník SEKK 2020.

B. Friedecký, J. Kratochvíla, O. Wiewiorka

Cílem dotazníku bylo zmapovat důležité postupy laboratoří při hodnocení kontroly kvality a interpretaci výsledků stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a vyhodnocením odpovědí na položené otázky poskytnout laboratořím informace pro případná zlepšení.

Dotazník byl pro respondenty k dispozici v aplikaci Cibule od 1. 7. 2020 až 21. 8. 2020. Oslovili jsme 274 pracovišť a z nich dotazník vyplnilo 147 (tedy 54 %) za což jim velmi děkujeme.

Otázky 1 až 6. Hodnoty a rozpětí kontrolních materiálů, povolená preciznost a chyba měření

Tabulka 1.

Vzorek/ parametr	Průměrná hodnota / rozpětí (všichni účastníci) (mmol/mol)	Celkové povolené rozpětí bias – průměr (medián) (mmol/mol)	Průměrný CV (%)	Celkové rozpětí CV (%) (všichni účastníci)
Kontrolní vzorek 1	33,4 / (27 až 43)	4,4 (3,5)	2,5	0,5 až 5,4
Kontrolní vzorek 2	82,7 / (68 až 98)	8,4 (7)	1,9	0,4 až 5,0

Naprostá většina účastníků (143) používá při vlastní vnitřní kontrole kvality (VKK) dva kontrolní vzorky, jeden z nich pak o patologicky vyšší hodnotě HbA_{1c}. Poměrně široké rozpětí udávaných CV (%) dokladuje podstatné rozdíly některých pracovišť a může sloužit jako inspirace pro zlepšení.

Tabulka 2. Četnost účastníků s parametry preciznosti (CV ≤ 4,6 %) a celkové chyby v souladu s mezinárodní studií EurAAA1c (celková chyba TE ≤ 10,2 %).

Vzorek	% účastníků
Kontrolní vzorek 1	45,3
Kontrolní vzorek 2	53,9

Při komentování výsledků dotazníku vycházíme ze závěrů celosvětové studie EurAAA1c 2019 publikované v roce 2020 (1) a provedené ve spolupráci 25 organizátorů programů externího hodnocení kvality (EHK) z 20 zemí a pracovní skupiny IFC-C-C-EUBD (Biomarkers of Diabetes). Tato studie byla založena na 3038 výsledcích měření dvou kontrolních vzorků o referenčních hodnotách glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} 38,2 mmol/mol a 70,1 mmol/mol. Součástí studie byly i výsledky účastníků programu KD SEKK. Oba vzorky byly použity ve formě dvou maticí - jako vzorky plné krve a jako vzorky lyofilizovaného hemolyzátu. Výsledky byly dosaženy 30 různými metodami 11 výrobců. Jsou tedy dostatečně robustní, rozhodně robustnější, než údaje v pracovních dokumentacích výrobců a vyplývají z nich minimální požadavky na preciznost a nejistotu. Z výsledků této studie plyne, že minimální požadavek na preciznost je CV ≤ 4,6 %, na bias pak b = ± 0,4 mmol/mol (což je 1 % pro hodnotu HbA_{1c} = 40 mmol/mol). Z toho pak plyne hodnota tolerovatelné celkové chyby TE = 10,2 %.

Tyto údaje jsou respektovány při hodnocení vnitřní kontroly kvality jen v méně než 50 % laboroří-respondentů. Ostatní respondenti (více než 50 %) tolerují při vnitřní kontrole kvality méně přísné požadavky. Dle našeho názoru je to ale zcela zbytečné, neboť velká většina z nich je schopna požadavky, plynoucí ze studie EurAAA1c, splnit.

Otázka 7: V jakých časových intervalech (přibližně) hodnotíte dlouhodobý variační koeficient?

Tabulka 3.

Otázka	Možné odpovědi	% účastníků
1	Nehodnotíme	7
2	1 týden	0
3	2 týdny	1,4
4	1 měsíc	39,9
5	2 měsíce	7
6	3 měsíce	15,4
7	6 měsíců	12,6
8	12 měsíců	16,8

Uveden velmi široký interval 1 týden až 12 měsíců. Dlouhodobá kontinuální kontrola preciznosti je požadovaná normou ISO 15189. Laboratoře, uvádějící, že ji neprovádějí, jednají proti jejím požadavkům. Ideální doba zpětné kontroly není uváděna, ale měla by být provedena aspoň jednou ročně a má být součástí výroční zprávy o kontrole kvality v laboratoři. Budoucnost představují systémy plánované VKK-IQC s plynulým hodnocením kontrolních analýz po každé sérii patientských vzorků (Parvin a CLSI C24 Ed4 (2, 3)) a analytickými měřicími systémy, založenými na bázi výsledků pacientů v reálném čase a používající digitalizovaného přístupu PBRTQC (Patient Base Real Time Quality Control) (4). Tam jsou požadované časy hodnocení buď předem naplánované tak, aby se minimalizovalo riziko péče o pacienty (Parvin), nebo se kvalita sleduje kontinuálně s použitím systému alarmů pro případ překročení povolených hodnot indikátorů kvality (PBRTQC).

Otázka 8: Používáte při hodnocení vnitřní kontroly kvality vlastní průměr a vlastní směrodatnou odchylku?

Tabulka 4.

Otázka	Možné odpovědi	% účastníků
1	Ne (kritéria pro VKK nastavujeme dle výrobce kontrolního materiálu)	64,3
2	Pouze vlastní směrodatnou odchylku, cílové hodnoty přebíráme od výrobce	21
3	Ano - vlastní průměr i směrodatnou odchylku	14,7

Používání dat výrobců je obsoletní. Data výrobců jsou stanovována s ohledem na vlastní potřeby a bývají mírná. Vlastní data jsou realističtější a logičtější a pro postupné zavádění plánované VKK a digitalizované kontroly v reálném čase (PBRTQC) zcela nezbytná. Přesto svých vlastních dat použilo jen 35,7 % laboratoří a zbytek, 64,3 % vycházel z dat výrobců.

Otázka 9: Jaká Westgardova pravidla používáte pro hodnocení VKK a přijmutí série patientských vzorků?

Zde bylo mnoho různorodých odpovědí. Není ale důvod používat pro stanovení HbA_{1c} jiného systému Westgardových pravidel, než vlastní laboratoř používá i pro jiné stanovované analyty a parametry. Westgardova pravidla používá 89,1 % dotázaných, přičemž téměř polovina těchto respondentů se

spokojí pouze s jedním pravidlem, viz tabulka 5.

Tabulka 5. Procentuální podíl účastníků s korespondujícím počtem Westgardových pravidel uplatněných pro VKK.

Počet Westgardových pravidel pro VKK	% účastníků
1	46,6
2	20,6
3	29,8
4	1,5
5	0,8
6	0,8

Tabulka 6. Procentuální podíl využitých Westgardových pravidel pro VKK účastníků

Použité pravidlo	1-2s	1-3s	2-2s	10-1s	Jiná
Používá % účastníků	75,6	45,0	29,8	15,3	7,6

Jiná Westgardova pravidla zahrnují dle účastníků 4-1s, 3-2s, R-4s, 10x, 12x a 7-T.

Otázka 10: Počet laboratorních vyšetření HbA_{1c} za rok na jednoho diabetika

(Uveďte, kolik laboratorních vyšetření HbA_{1c} za jeden rok pro jednoho diabetika požadují standardně diabetologové a další klinici vašeho zdravotního zařízení nebo napište „nevíme“, pokud tuto informaci nemáte k dispozici.)

Tabulka 7.

Otázka	Možné odpovědi	% účastníků
1	Nevíme	46,8
2	Asi 4x	26,2
3	Asi 2x	14,9
4	Různé*	12,1

*Pod „Různé“ jsou odhady účastníků „3x“, „asi 2x až 4x“, „při každé kontrole“ apod.

Neustále se zdůrazňuje potřeba hodnocení laboratorních výsledků v kontextu s klinickou složkou. Zdůrazňuje se potřeba personalizované medicíny a vývoj k integraci laboratorních, zobrazovacích a klinických postupů. Prvním stupněm je orientace laboratoří na potřeby pacientů a kliniků. V případě diabetiků je konsensuálně za součást optimálního přístupu považováno monitorování počtu stanove-

ní HbA_{1c} podle okolností a stavu na 2 až 4 ročně. Přístup, při němž se laboratoře nezabývají aspoň minimálně stavem a potřebou klinické složky, je neperspektivní. Je tedy velmi potěšitelné, že ve více, než 50 % laboratoří mají aspoň základní orientaci a zájem o orientaci v této otázce. Případná direktivní regulace ze stran pojišťoven není dostatečná a je bez etických problémů. Součástí digitalizace laboratoří by nepochybně měly být i údaje tohoto typu v aktuálním software laboratorních informačních systémů, anebo v používaném specializovaném software, které poskytuje aplikacím služby nad rámec služeb poskytovaných operačním systémem (middleware).

Otázka 11: Dostáváte požadavky na stanovení HbA_{1c} pro kontrolu zařízení typu CGM (continuous glucose monitoring)?

Tabulka 8.

Otázka	Možné odpovědi	% účastníků
1	Nevíme	33
2	Ne	66
3	Občas	0,7
4	Pravidelně	0,3

Silně se rozvíjející používání CGM (případně FGM) u diabetiků má kromě neocenitelných výhod pro řadu pacientů také velké těžkosti s kontrolou kvality zařízení. Zatím nejvhodnějším způsobem kontroly CGM je sledování hodnot stanovení HbA_{1c} u těchto pacientů. Odpovědi na otázku 11 ukazují, že tento problém se zatím do zorného pole 99 % klinických laboratoří nedostal. Častý protiargument, že hodnota stanovení HbA_{1c} je ekvivalentní hodnotě TIR (Time in range - čas, po který jsou výsledky měření koncentrace glukózy pacienta v intervalu 3,9 až 10 mmol/L), získané při CGM, není akceptovatelný ani diabetology, kteří ve své většině používání hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} při CGM doporučují (5). Podle našeho názoru jde o problém vhodný k zamyšlení u lékařů na odděleních klinické biochemie.

Literatura

1. Kolektiv autorů: Report EuAAA1c 2019, HbA_{1c} trial EQA organisers (IFCC C-EUBD). IFCC 21. 9. 2020.
2. Parvin CA.: Planning statistical quality control to minimize patient risk: It's about time. Clin

Chem 2018, 64/2:249-250.

3. Parvin CA. a spol.: C24 Ed4. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and Definitions. Wayne (PE), CLSI 2016.
4. Friedecký B, Kratochvíla J.: Nové trendy při zajištění vnitřní kontroly kvality. Klin Biochem Metab 2020, číslo 4, v tisku.
5. Friedecký B, Kratochvíla J.: Současný stav kontinuálního sledování glukózy. Minireview. Klin Biochem Metab 2020, 28/49:117-120.