

Využití analytických dat externího hodnocení kvality (EHK) v oblasti laboratorní medicíny

B. Friedecký, J. Kratochvíla, M. Budina

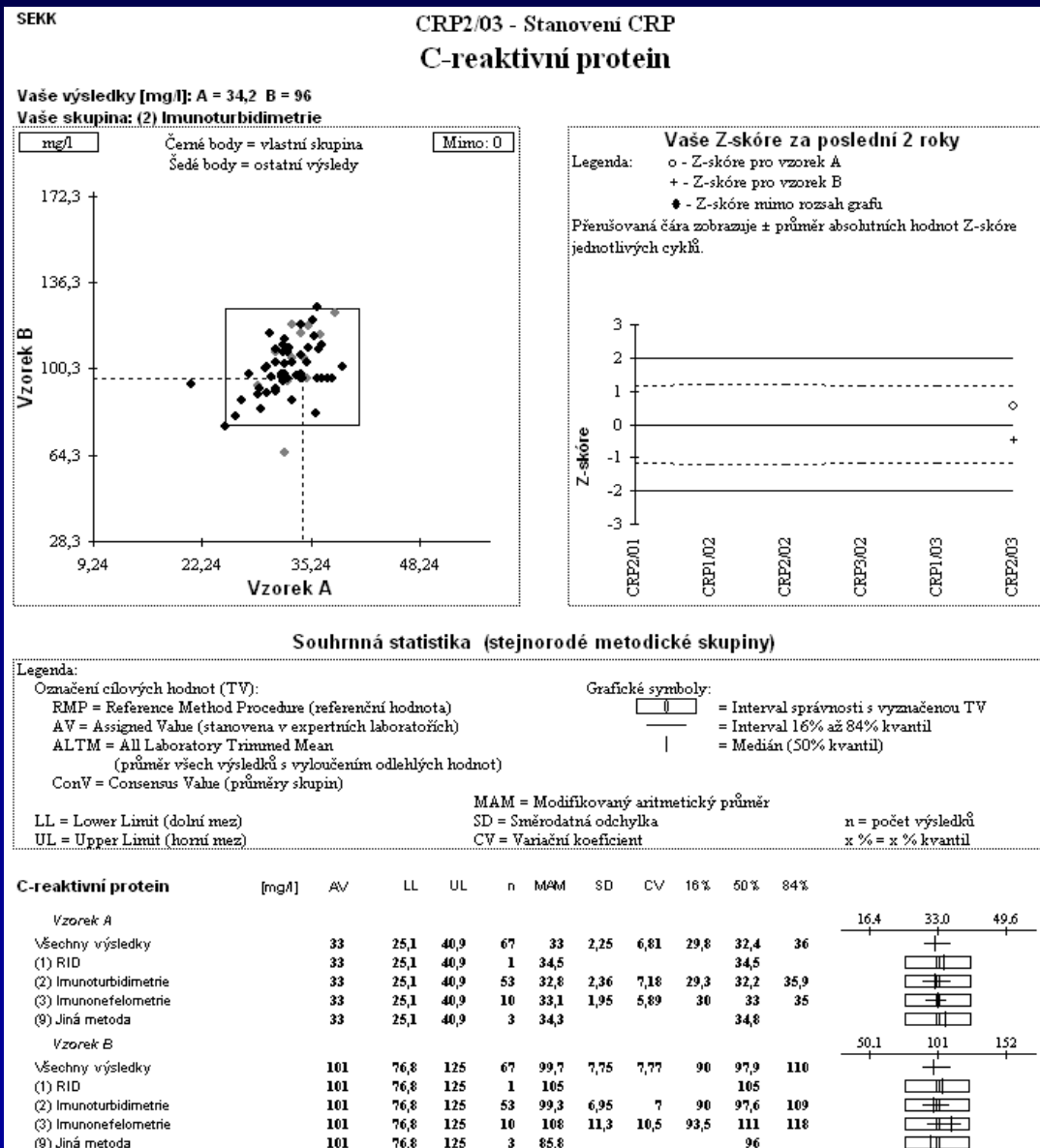
SEKK Pardubice

<http://www.sekk.cz>

ZPŮSOBILOST, AKREDITACE

- Data EHK jsou nezbytná k posouzení analytické způsobilosti – kompetence - laboratoře
- EHK a jeho data jsou nedílnou a nepominutelnou součástí procesu akreditace laboratoří – tedy jednou ze složek komplexního posouzení celkové kompetence laboratoře
- Podstatou jsou základní normativní materiály EHK (ISO Guide 43-1, ILAC G 13, ISO 13528 a další) a akreditace (ISO 17025 a ISO 15189)

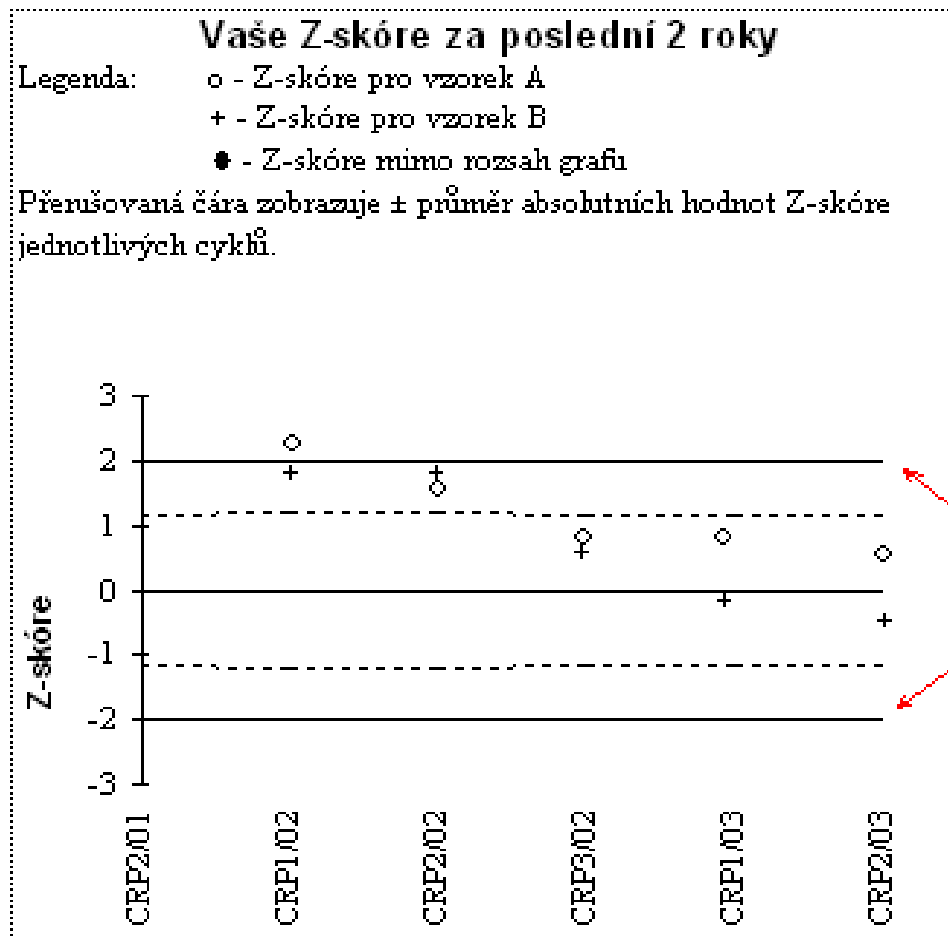
STATISTIKA VYHODNOCENÍ EHK



Výsledek měření

- Metoda měření
- Youdenův graf
- Z-skóre za 2 roky
- Souhrnná statistika souboru výsledků
 - Cílové hodnoty
 - Kontrolní meze
 - Průměry měření, SD, CV mezilaboratorní (celkové i ve skupinách), četnosti skupin
 - Medián a kvantily

PŘEHLED Z-SKÓRE ZA POSLEDNÍ 2 ROKY JE POSKYTOVÁN KAŽDÉMU ÚČASTNÍKOVI

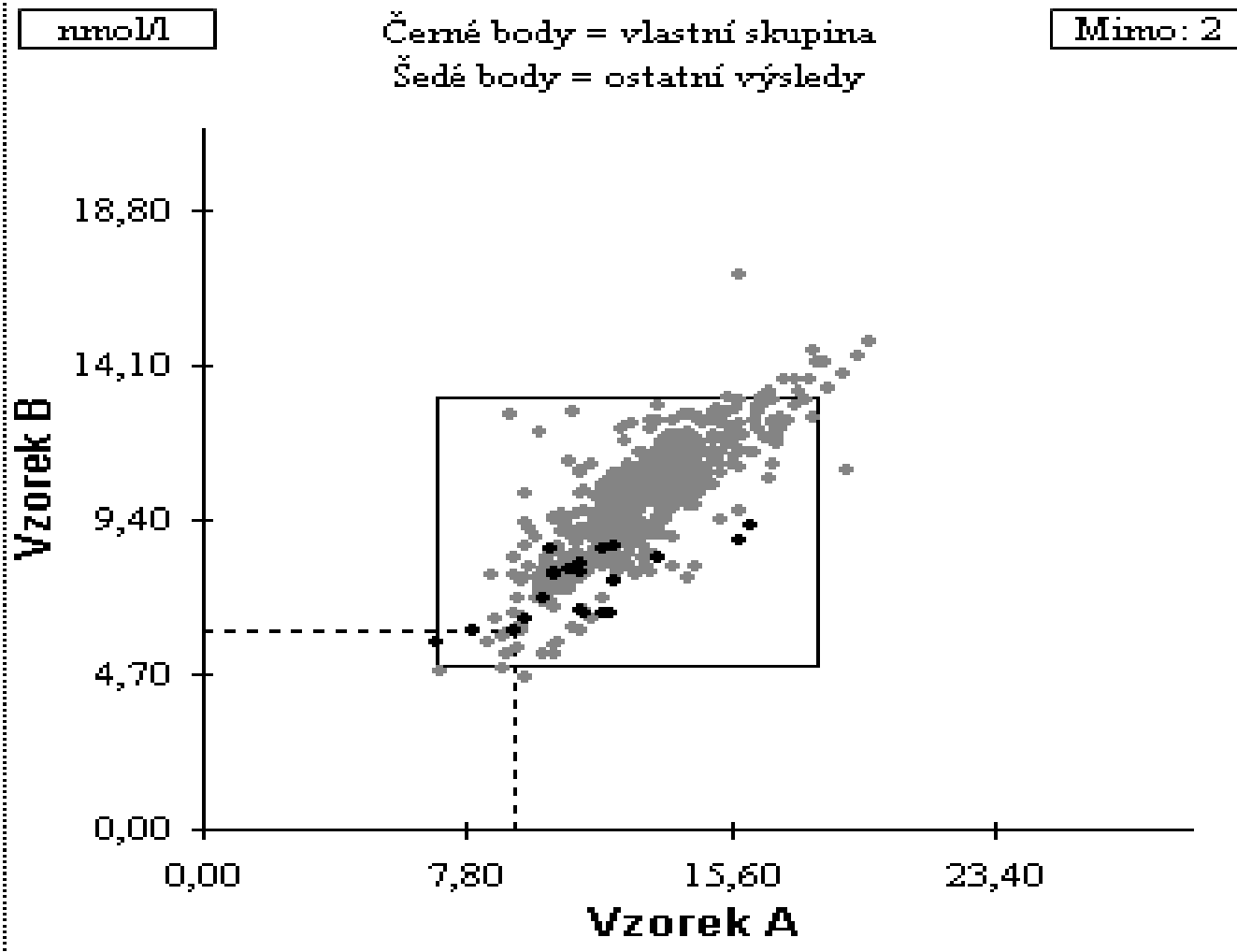


Hranice
spolehlivosti

YOUDENŮV GRAF (progesteron)

Vaše výsledky [nmol/l]: A = 9,19 B = 6,01

Vaše skupina: (1) RIA, IRMA; (36) Immunotech



PŘEHLED Z-SKÓRE ZA POSLEDNÍ ROK

Je vydáván pro analyty/parametry s kvantitativními výsledky.

SEKK

Přehled Z-skóre za období od 01.01.2003 do 31.12.2003

Pracoviště:

IC:

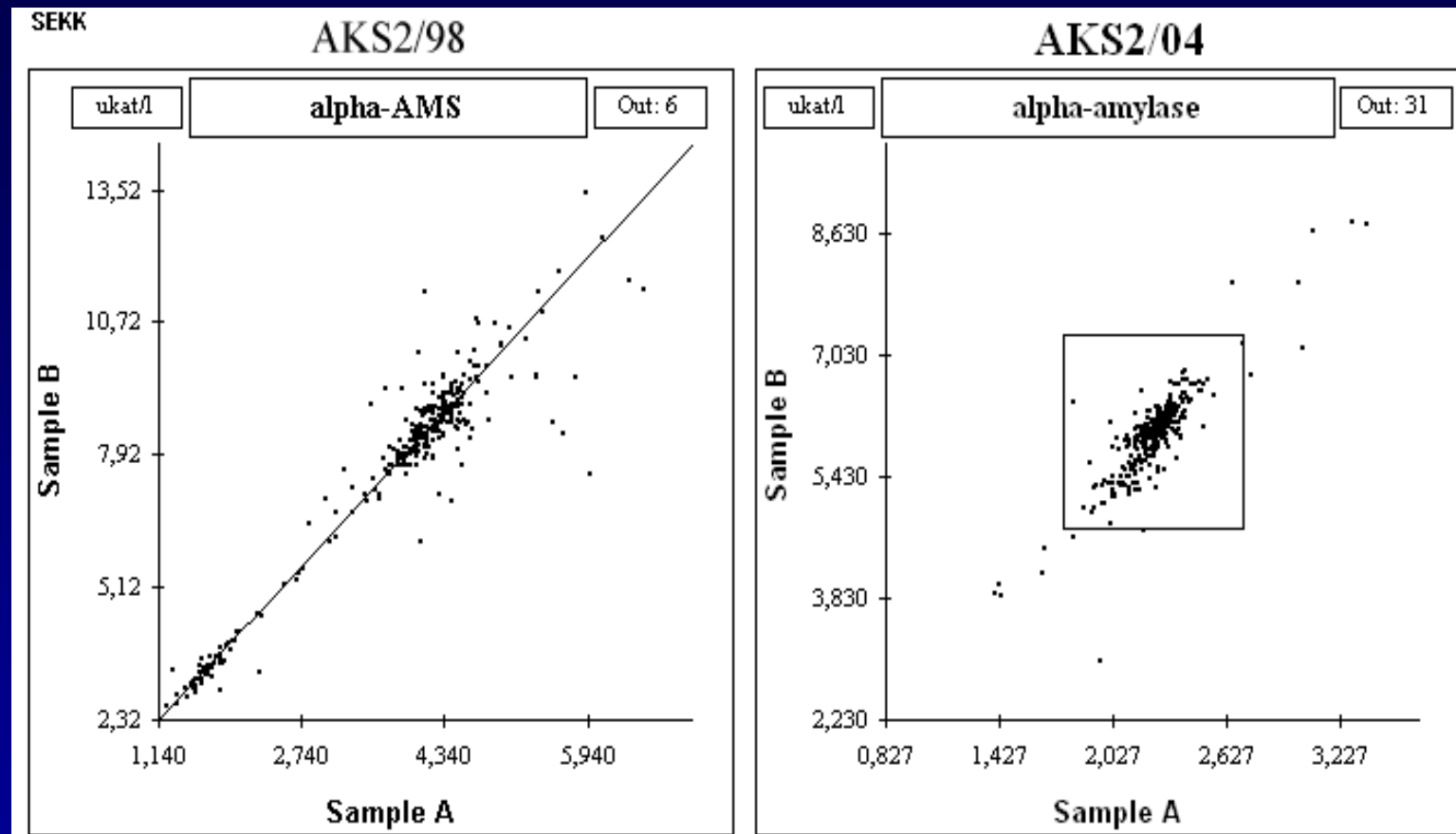
Legenda: Hlavičky sloupců jsou označeny intervaly velikosti započítaných Z-skóre. Špičatá závorka značí, že krajní bod do intervalu patří, kulatá závorka značí, že krajní bod do intervalu nepatří.

Příklad: Interval (2; 3> označuje všechny velikosti Z-skóre větší než 2 a menší nebo rovné 3.

Celkový počet = celkový počet výsledků příslušného analytu/parametru, zahrnutých do tohoto přehledu

Typ cyklu	Analyt / Parametr	Počet hodnot Z-skóre (rozděleno do sloupců podle velikosti Z-skóre)						Celkový počet
		menší než -3	<-3; -2)	<-2; -1)	<-1; 1>	(1; 2>	(2; 3>	
ABR	pH			4				4
	pCO ₂				2	2		4
	pO ₂				1	2	1	4
	Sodný kation (ISE)		2		2			4
	Draselný kation (ISE)	1	1		1	1		4
	Chloridový anion (ISE)					2	1	1
AKS	Sodný kation			1	2		1	4
	Draselný kation				2	1	1	4
	Chloridový anion				4			4
	Vápník celkový	2				2		4

VLIV STANDARDIZACE STANOVENÍ α -AMS



Stanovení α -AMS v letech 1998 - 2002 více než 200 různých modifikací. Od roku 2003 důsledná celosvětová standardizace – stanovení JEDNOTNOU metodou dle IFCC

EHK - SILNÝ NÁSTROJ EDUKACE

- **Orientace při volbě metody a / nebo měřicího ANALYTICKÉHO systému**
- **Nástroj vyhodnocení nejistoty**
- **Dokumentace návaznosti a porovnatelnosti**
- **Určení pravdivosti a bias**
- **Sledování světového trendu metodologie, metrologie, instrumentace**

VŠECHNY INFORMACE - <http://www.sekk.cz>



Home



EQA

SLP

Prodej

Infoservis

O nás ...

Poslední aktualizace: 30.9.2004

Aktuality

Seznam nejčerstvějších vyhodnocení kontrolních cyklů

Zveřejněno dne	Název a kód kontrolního cyklu
30.9.2004	Močový sediment (MS2/04)
30.9.2004	Krevní obraz (KO3/04)
16.9.2004	Hemokoagulace (HKG3/04)
15.9.2004	Bilirubin novorozenecký (BIL2/04)
9.9.2004	Endokrinologie 1 (E13/04)
9.9.2004	Endokrinologie 2 (E23/04)
9.9.2004	Tumorové markery (TM3/04)
9.9.2004	Krevní sérum - suchá chemie (SCH3/04)
2.9.2004	Analyty krevního séra (AKS3/04)

Archiv vyhodnocení všech kontrolních cyklů aktuálního roku naleznete [zde](#).

Nové dokumenty v oddíle Infoservis

Dovolujeme si vás upozornit na nové dokumenty "Doporučený postup získávání dat laboratorní reprodukovatelnosti" a "Kontrola kvality měření krevních obrazů na hematologických analyzátořech".

Vaší pozornosti rovněž doporučujeme edukační server <http://www.trainmic.org>.

© SEKK

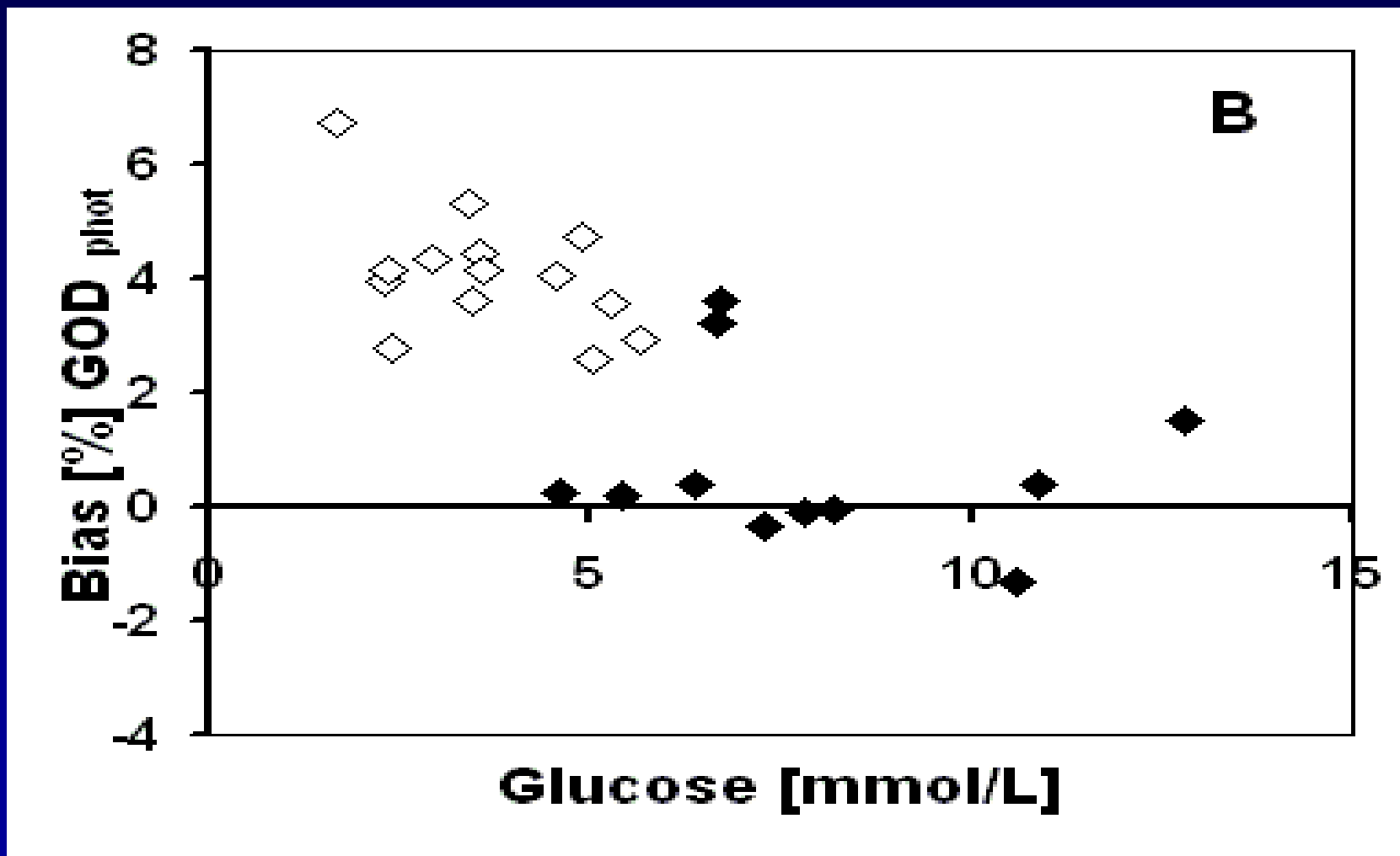
Všechna práva vyhrazena.

Publikované dokumenty ani jejich části nesmí být bez písemného souhlasu společnosti SEKK s.r.o. dále šířeny, reprodukovány ani použity jako součást přednášek, článků či jiných publikací.

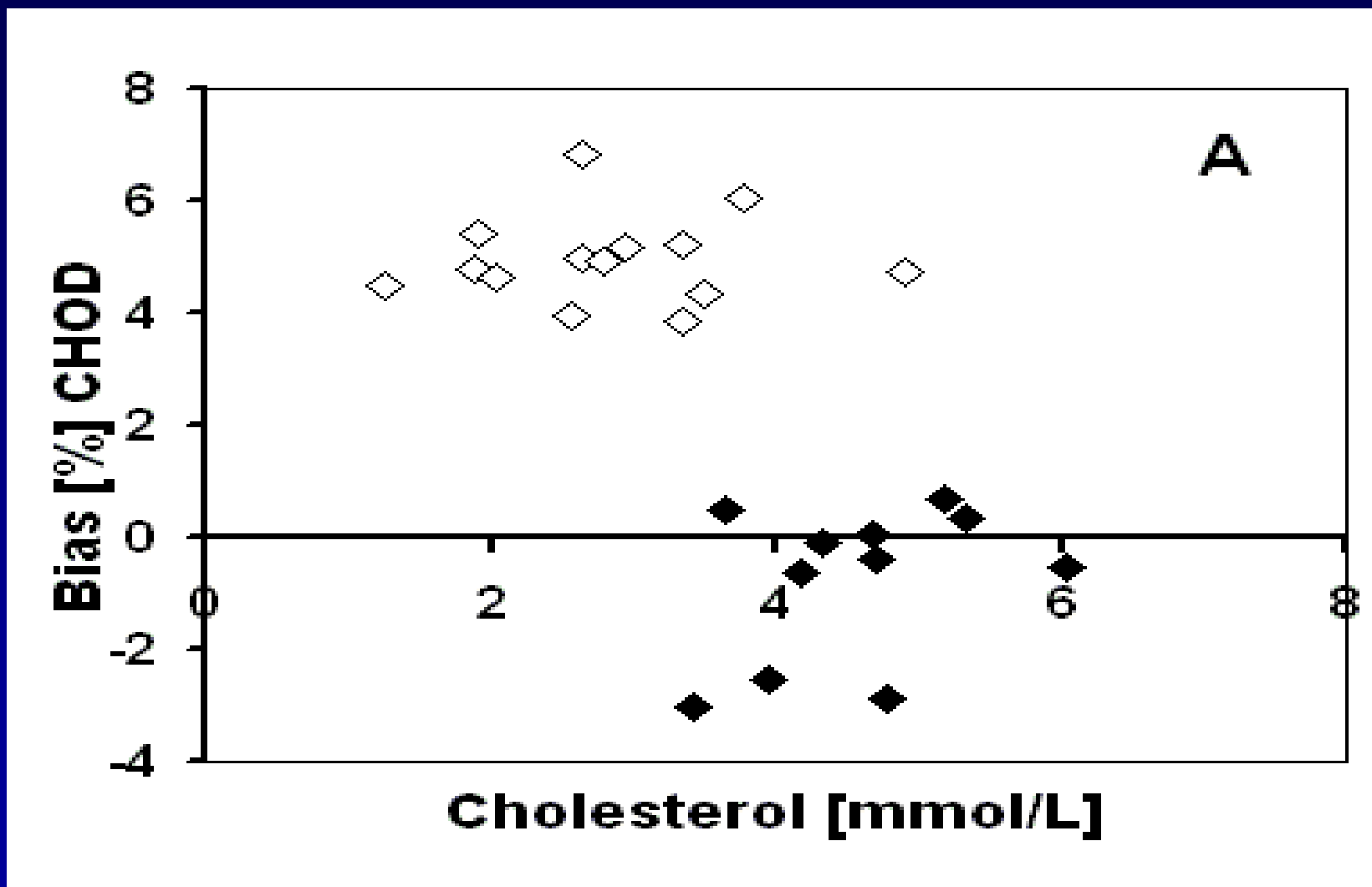
KONTROLNÍ MATERIÁLY EHK - MATRICE, KOMUTABILITA PRAVDIVOST

- **Matrice kontrolního materiálu výrazně ovlivňuje získaná data EHK, rozsah jejich platnosti a šíři možné interpretace**
- *(Ideální mezilaboratorní experiment by měl nejen vyhodnotit způsobilost laboratoře, ale též stupeň realizace návaznosti - pravdivost měření)*
- **Komutabilita kontrolního materiálu**
- *(Znamená přiměřenost – stejnost - matrice kontrolního materiálu ve srovnání s matricí nativního, neznámého vzorku)*

SPR2002 – nativní(◊) a lyof. séra(◆)



SPR2002 – nativní(◊) a lyof. séra(◆)



VZTAŽNÉ (CÍLOVÉ) HODNOTY

- Jsou používány s ohledem na současný stav realizace návaznosti v laboratorní medicíně a podle klesající úrovně návaznosti seřazeny
- RMP (referenční postupy/referenční laboratoře)
- AV (expertní laboratoře / konsenzuální postupy (RMs ke kalibraci))
- ALTM (průměry měření účastníků)
- ConV (průměry měření skupin účastníků)

APLIKACE DAT EHK PŘI VYHODNOCOVÁNÍ NÁVAZNOSTI A NEJISTOTY

- **EHK validuje hodnoty a nejistoty kontrolních / referenčních materiálů**
- **EHK dokumentuje validaci validačním protokolem**
- **Tyto hodnoty lze pak zpětně použít v laboratořích účastníků k vlastnímu vyhodnocení bias a nejistoty měření v rutinních laboratořích**

VALIDAČNÍ PROTOKOL KM

Validační protokol pro kontrolní materiál Proteiny v krevním séru 1313



Validované hodnoty

Návaznost

Hodnoty koncentrací jsou odvozeny z mezinárodního certifikovaného referenčního materiálu CRM 470.

Validace hodnot

Byla provedena použitím materiálu v programu EHK SEKK.

Validované hodnoty

V tabulce níže jsou uvedeny analyty, koncentrace proteinů a nejistoty.

Analyt	Jednotka	Validovaná hodnota	Nejistota	Typ validované hodnoty
IgA	g/l	2,22	0,086	AV
IgG	g/l	11,6	0,24	AV
IgM	g/l	0,96	0,046	AV
Transferin	g/l	2,63	0,126	AV
Albumin	g/l	44,6	1,7	AV
α 1-antitrypsin	g/l	1,21	0,03	AV
C3 komplement	g/l	1,4	0,056	AV
Prealbumin	g/l	0,30	0,036	AV
Ceruloplazmin	g/l	0,27	0,022	AV
Orosomukoid	g/l	0,73	0,014	AV
Haptoglobin	g/l	1,01	0,022	AV
C4 komplement	g/l	0,27	0,01	AV
α 2-makroglobulin	g/l	1,91	0,102	AV
Celková bílkovina	g/l	70,1	1,5	ALTM

AV – assigned value, hodnota stanovená v referenční/kalibrační laboratoři výrobce s použitím CRM 470 jako kalibrátoru

Nejistota AV je rozšířená nejistota ($k=2$, interval spolehlivosti 95%), získaná z certifikátu výrobce

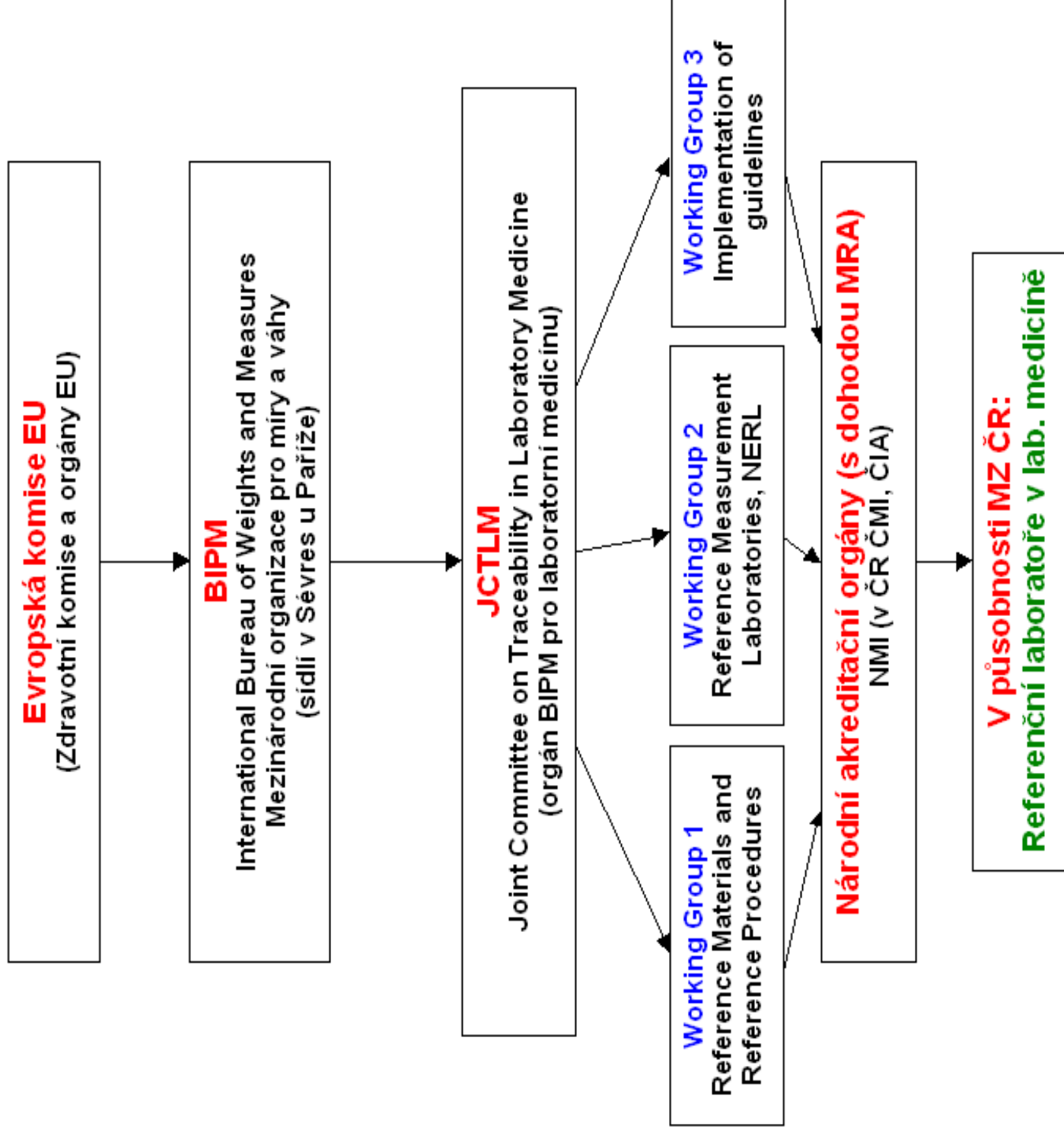
ALTM – průměr spočtený s vyloučením odlehlých hodnot, nejistota je vyjádřena jako směrodatná odchylka, počet účastníků $n=175$

ALGORITMUS POUŽITÍ VALIDOVANÉHO MATERIÁLU EHK

- Změřit vzorek za podmínek opakovatelnosti ($n_{\min} = 10$)
- Vypočítat systematickou chybu měření jako hodnoty R a $u(R)$
- Z hodnot $u(R)$ a dlouhodobé laboratorní reprodukovatelnosti (získané z dat VKK) získat věrohodný odhad hodnoty nejistoty měření

EHK A NÁVAZNOST (LAB. MED.)

- Evropská direktiva IVD MD 98/79 EC
(Výrobci mají povinnost realizovat návaznost svých pracovních kalibrátorů, je-li to možné)
- *(ISO 17511 a ISO 18153)*
- JCTLM (Společná komise pro návaznost v laboratorní medicíně) – v rámci BIPM
- *(Vývoj, publikace a informace o referenčních materiálech a referenčních postupech v laboratorní medicíně)*



JCTLM

Zakladatelé, členové, účastníci

- CIPM and BIPM
 - IFCC
 - ILAC
- WHO?, EA?

Další účastníci a podílníci

- CRM producers, notably NIST & IRMM
- IVD industry (AdvaMed, EDMA, JACR)
- EQA/PT Organizations, EQALM, Regulatory Bodies
- WASPaLM, ISTH
- Healthcare Standards Institute (NCCLS, NACB)
- EC-DG Enterprise
- Standard organization: ISO, CEN, DIN.....
- International organization IUPAC, EURACHEM, CITAC ...?

PŘÍSTUP K INFORMACÍM JCTLM

❖ [http:// www.bipm.fr](http://www.bipm.fr)

❖ a z něho -

<http://www.bipm.org/en/committees/>

❖ [http:// www.ifcc.org](http://www.ifcc.org)

❖ [http:// www.cmi.cz](http://www.cmi.cz)

❖ [http:// www.cskb.cz](http://www.cskb.cz)

FORMA INFORMACÍ JCTLM

- **Excelová tabulka údajů, certifikací, literárních citací:**
 - I. Referenčních materiálů**
 - II. Referenčních postupů/metod**
 - III. Referenčních laboratoří (zařazených v projektu NERL – splňují kritéria RL)**

NEJISTOTA, NÁVAZNOST - DVA KLÍČOVÉ POJMY MĚŘENÍ

- **Pravdivost**
- **Skutečná podoba výsledku**
- **Normy akreditace a direktiva IVD jsou založeny (striktně) na těchto klíčových pojmech (IVDD 98/79 EC , ISO 17025, ISO 15189)**
- **POROVNATELNOST výsledků měření, POROVNATELNOST diagnostiky a terapie**

NEJISTOTY V EHK

- nejistoty referenčních hodnot
- *(nejistoty hodnot kalibrátorů)*
- nejistoty výsledků měření laboratoří účastníků
- cílové hodnoty nejistot - target measurement uncertainties (TMU*) - toleranční limity
- *(kombinované celkové nejistoty výsledků měření)*

* *TMU definition according: International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM) 3rd Edition, FDIS April 2004.*

NEJISTOTY MĚŘENÍ ÚČASTNÍKŮ EHK

- Nejistoty typu A (experimentální data)
- Vyjádřené jako dlouhodobá laboratorní reprodukovatelnost (20 – 30 po sobě jdoucích dní)
- Vypočtené podle doporučení, uvedeného na www.sekk.cz (*viz sborník*)

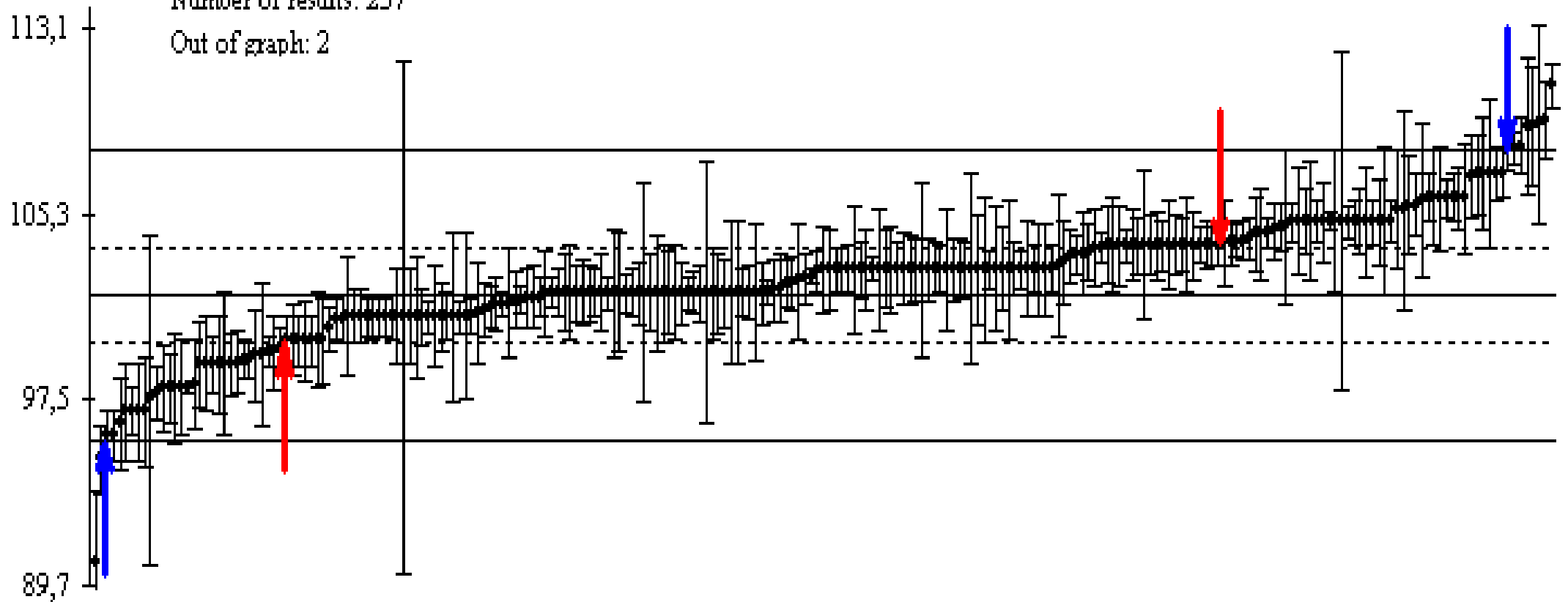
Survey AKS2/04

mmol/l

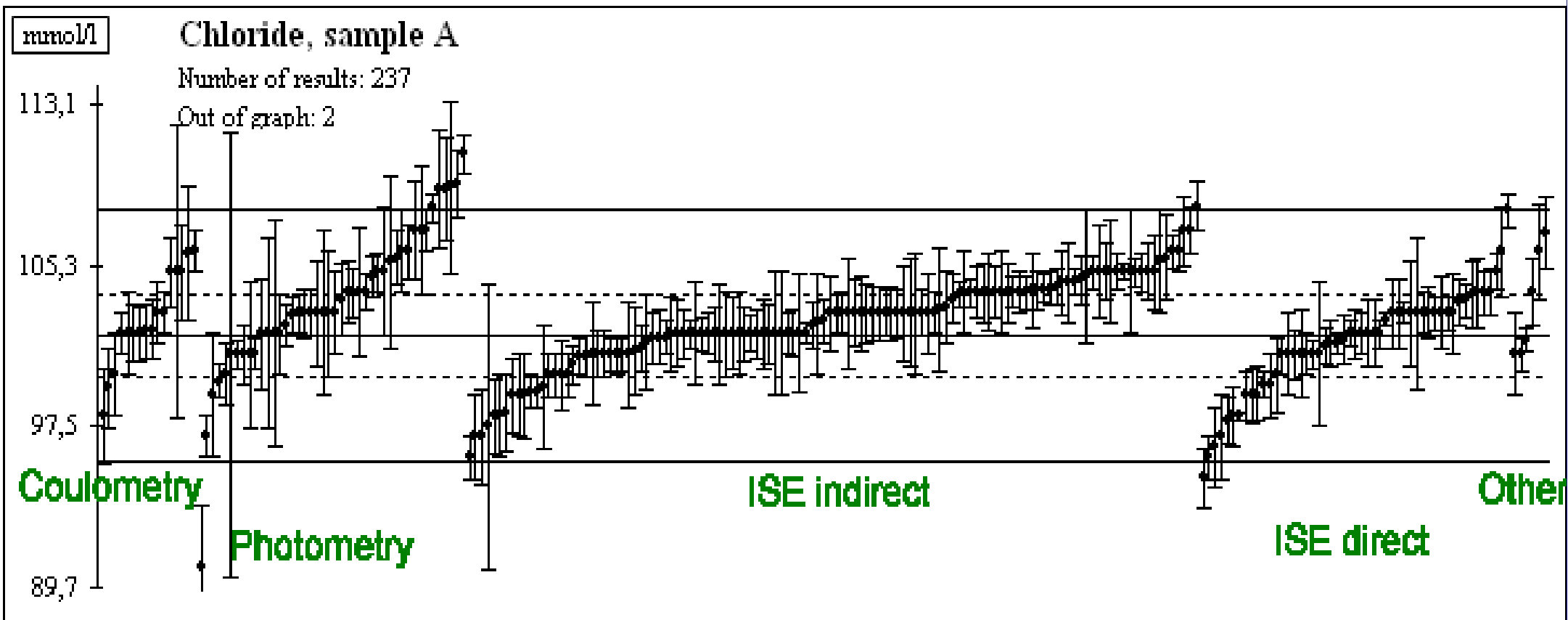
Chloride, sample A

Number of results: 237

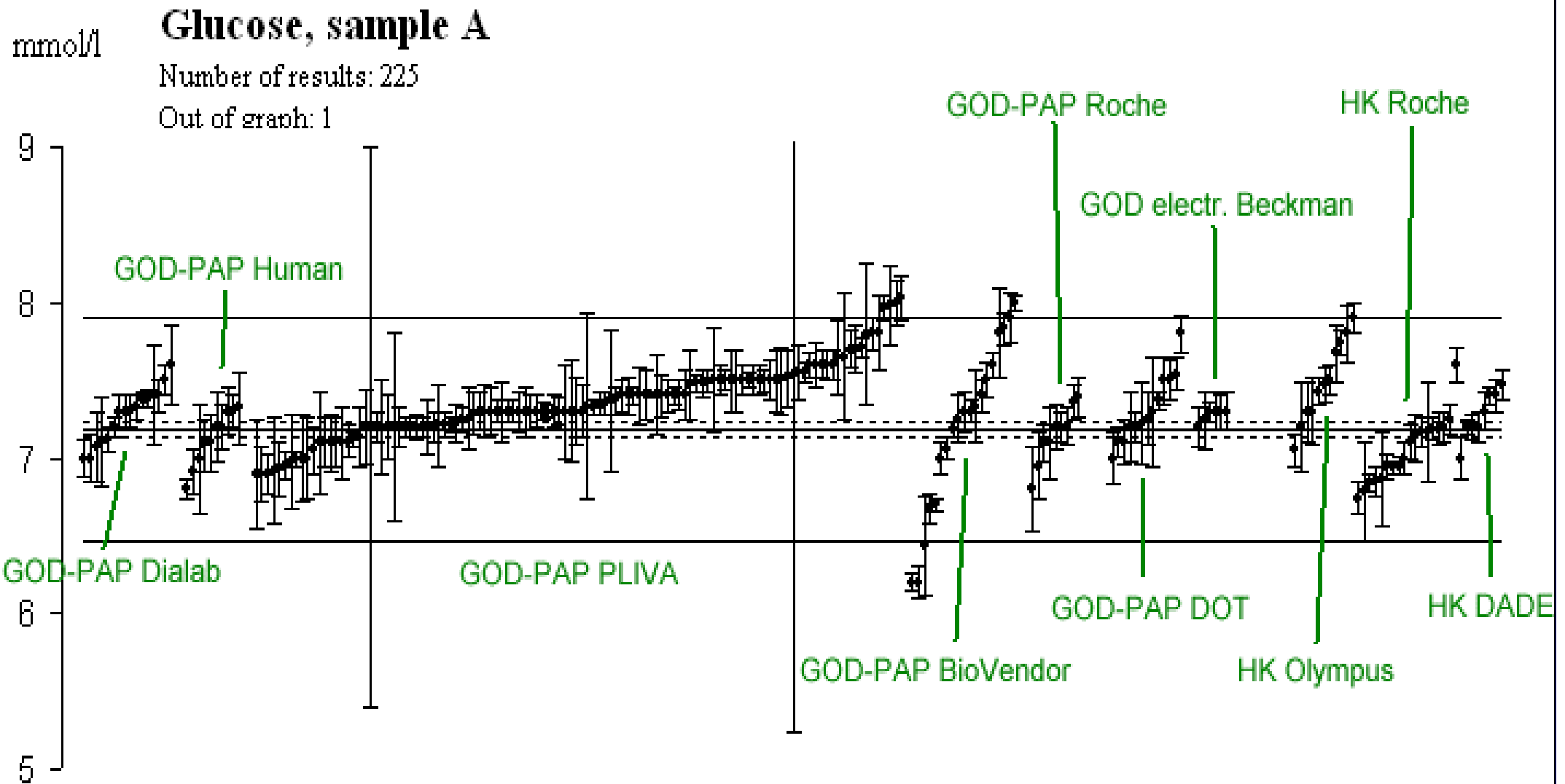
Out of graph: 2



Survey AKS2/04: Estimation of standard uncertainty



Survey AKS2/04: Glucose (methods - kits)

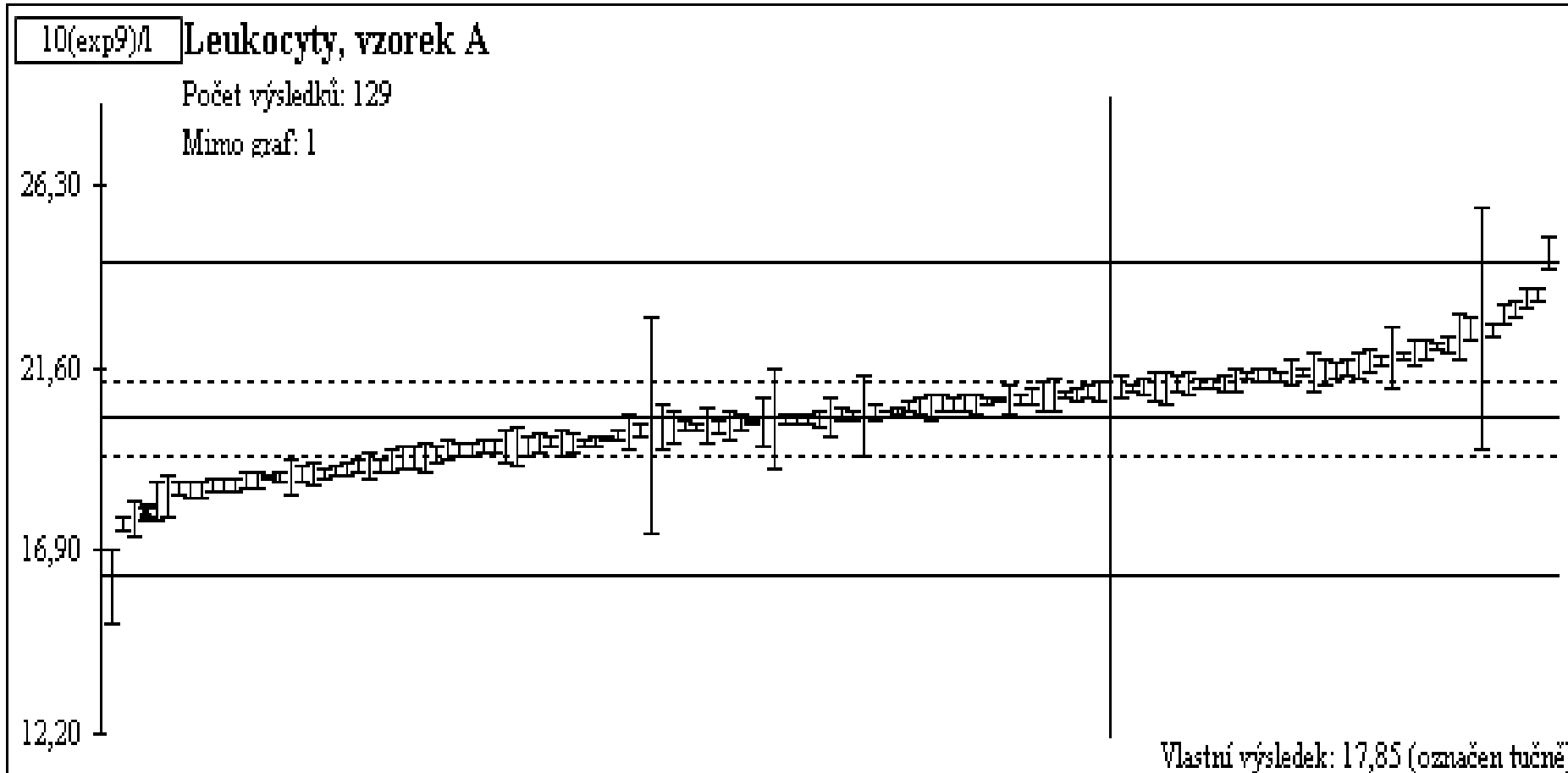


KO3/04: LEUKOCYTY (stand. nejistoty účastníků)

SEKK

KO3/04 - Krevní obraz

Xxxx



CÍLE

- Edukace (soubor instrukcí pro získávání a vyhodnocení nejistot v laboratořích účastníků EHK)
- Harmonizace vyhodnocení a dokumentace nejistot a návaznosti pro akreditaci (98/79 EC IVDD, ISO 17025, ISO 15189)
- Propojení EHK s VKK!
- Dosažení lepší klinické efektivity (vyšší pravdivost a nižší nejistota vedou k ustanovení obecně platných referenčních intervalů a k efektivitě diagnostických rozhodovacích limitů)
- Post-marketingové sledování IVD (rozdělení podle výrobců)

Záměry pro 2005

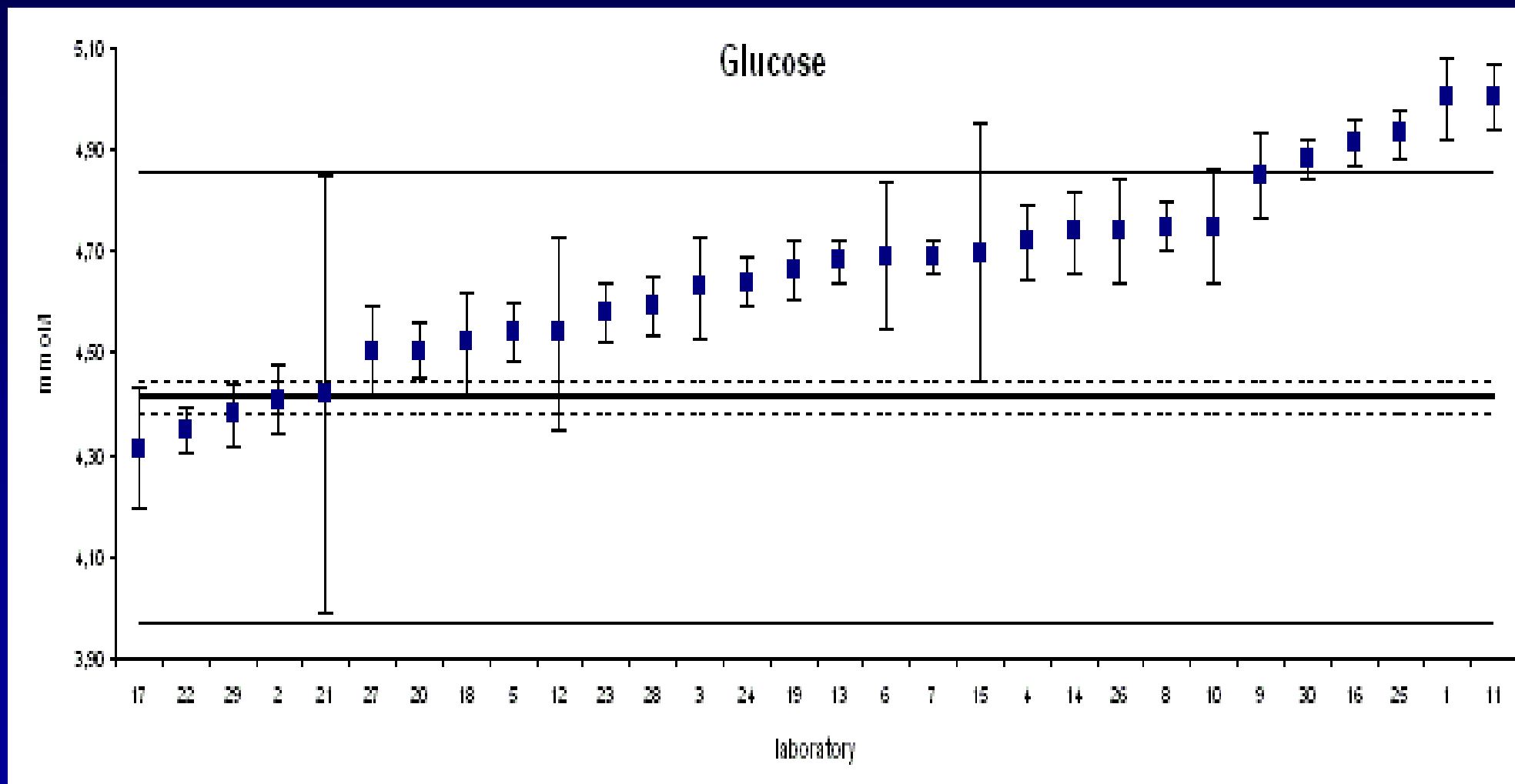
Rozšířit počet kontrolních programů, kde bude aplikována nejistota a propojeny EHK s VKK:

- Hematologie (krevní obraz)
- Vybrané hormony
- Proteiny, albumin v moči HbA_{1c}, ABR, ...

MEZINÁRODNÍ POROVNÁVÁNÍ

- IMEP-17 (2002)
- Návaznost a nejistota jako cíle MP
- Komutabilní materiály
- Certifikované vztažné hodnoty
- IRMM Geel – organizátor projektů IMEP
- Největší problém laboratorní medicíny: neadekvátně vysoký bias!

IMEP17 – Glukóza (ČR)



Analyte	Control sample	RMP+	Interval of uncertainties [%]	Ar. mean of laboratories+	B _{lab} [%]
Albumin	1	41,5	±6,5	42,73	2,96
α-Amyláza	1	0,947	±4,54	0,892	-5,8
α-Amyláza	2	1,474	±4,41	1,40	-5,0
Vápenatý kation	1	2,3342	±0,6	2,334	0,4
Celková měď	1	17,57	±0,57	17,62	-0,3
Celková měď	2	16,48	±0,73	16,69	1,3
Kreatinin	1	74,57	±0,76	88,4	18,5
Kreatinin	2	168,8	±0,77	170,9	1,2
Glukóza	1	4,412	±0,75	4,650	5,4
Glukóza	2	8,41	±2,14	8,63	2,6
γ-GT	1	0,578	±2,68	0,515	-10,9
γ-GT	2	1,212	±2,61	1,120	-8,0
Chloridový anion	1	102,9	±1,07	103,7	0,78
Cholesterol	1	5,111	±0,41	5,375	5,2
IgG	1	10,47	±4,58	10,71	2,3
Železo celkové	1	19,39	±2,78	17,81	-8,2
Lithný kation	2	0,9049	±0,82	0,905	0
Hořečnatý kation	1	0,8123	±0,69	0,848	4,4
Hořečnatý kation	2	1,318	±0,76	1,316	-0,2
Draselný kation	1	3,735	±0,56	3,741	0,2
Draselný kation	2	5,727	±0,54	5,673	-0,9
Sodný kation	1	140,36	±0,68	140,7	0,2
Thyroxin (T4)	1	97,6	±1,33	93,3	-4,4
Kys. močová	1	308,9	±1,85	300,6	-2,7
Kys.močová	2	542	±2,95	539	-0,6
Celkový zinek	1	16,32	±2,14	16,51	1,2
Celkový zinek	2	29,38	±0,99	28,39	-3,4

+výsledky měření jsou uvedeny pro dané analyty v SI jednotkách

Projekt NORIP

- **Vzorky ke stanovení referenčních intervalů jsou měřeny paralelně se vzorky testujícími pravdivost měření**
- **Kalibrační a kontrolní materiály jsou plně komutabilní (mají matricovou přiměřenost)**

REFERENČNÍ INTERVALY

- Kritéria interpretace výsledků měření v klinické laboratoři
- Referenční intervaly - statistické vyhodnocení souboru „zdravých“ pacientů
- Rozhodovací meze (cut-off), dělí populaci na „zdravou“ a s chorobou na podkladě mezinárodních/národních konsenzů
- Role EHK je zde značná – viz dále
- **Existence bias a zvýšená nejistota dezinterpretuje hodnoty referenčních intervalů a rozhodovacích limitů!**

Projekt NORIP

*

Řízení projektu centrální (zásadní
vliv EHK):

Materiály a dokumentace byly
rozesílány a přijímány centrálně
skandinávskými organizacemi
EHK (Labquality, DEKS)

OVLIVNĚNÍ KLINICKÉ INTERPRETACE BIAS A NEJISTOTOU

- 6,1 mmol.l⁻¹ glukóza ...hranice zvýšeného rizika diabetu
- 7 mmol.l⁻¹ glukóza...přítomnost diabetu
- Při komb. rozšířené nejistotě $U_c = \pm 0,6 \text{ mmol.l}^{-1}$ se obě hodnoty překrývají
- Při negativním bias nezachytíme všechny diabetické a rizikové osoby
- Při pozitivním bias jejich počty přeceníme
- Zkreslení - pozitivní a / nebo negativní predikce zkoušky

VYUŽITÍ ANALYTICKÝCH DAT Z EHK/ EQAP- SHRNU TÍ

- **Posouzení způsobilosti laboratoří**
- **Podíl na akreditaci podle ISO 17025 a ISO 15189**
- **Návaznost měření, bias**
- **Nejistota měření**
- **Validace kalibračních materiálů**
- **Validace referenčních intervalů / rozhodovacích limitů**
- **Sledování kvality diagnostických výrobků IVD**

Díky za pozornost.



Opportunity mist

A trainer cools Carlos Velazquez of Puerto Rico on Monday between rounds of his 57-kilogram division bout against Edvaldo Oliveira of Brazil.

Michael Steele / Getty Images