

Externí hodnocení kvality pro systémy POCT (např. stanovení CRP, HbA_{1c} ...)

Josef Kratochvíla, Marek Budina
SEKK Pardubice

Internet: <http://www.sekk.cz>

Telefon: 466 530 230

e-mail: sekk@sekk.cz

Fax: 466 530 824

Kurz IPVZ

Doporučená literatura

Základní literatura

1. Analytická kvalita v klinické laboratoři. Friedecký B,
2. Kratochvíla J. CD ROM publikace, SEKK Pardubice 2002
3. Metrologická terminologie v analytické laboratoři 2. Plizák Z, Friedecký B, Kratochvíla J. CD ROM publikace, SEKK Pardubice 2009, volně k dispozici na webu: www.sekk.cz

Návazná současná literatura

1. Pilot external quality assessment survey for post-market vigilance of in vitro diagnostic medical devices. Thienpont LM, Stöckl D, Kratochvíla J, Friedecký B, Budina M. Clin Chem Lab Med (2003) 41/2 183 - 186.
2. The results of HbA_{1c} measurement and its comparison with RMV in an EQA programme. Friedecký B, Kratochvíla J, Budina M, Sperlingova I. Accred Qual Assur (2010) 15 239 – 243.
3. IVDD, IVD MD – magické zkratky. Friedecký B, Kratochvíla J. Labor Aktuell (2004) 3 27 – 29.
4. Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} a jeho stanovení v režimu POCT. Friedecký B, Kratochvíla J, Budina M. Doporučení CSKB 2011. Volně dostupné na: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni>
5. Správné zavádění a používání prostředků POCT. Schneiderka P. a kol. Doporučení CSKB 2011. Volně dostupné na: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni>

Jak spolehlivě měřit ???

Zajištění spolehlivosti analytických dat a tedy jejich vzájemné kompatibility v národním i mezinárodním měřítku je problém, který nemá jednoduché řešení!

*
Analytická měření
musí být porovnatelná
nezávisle na čase a místě!

Zásadní důvody provádění EHK

- Ø Výsledky z EHK jsou nezbytné k posouzení způsobilosti (kompetence) pracoviště k měření!
- Ø Sledování vzájemné srovnatelnosti výsledků mezi klinickými jednotkami (obvody) a rutinními klinickými laboratořemi
- Ø Sledování vzájemné srovnatelnosti výsledků na celém území ČR, v Evropě a celosvětově
- Ø Určení spolehlivosti výsledků měření (pravdivosti (bias), preciznosti a nejistoty)

Osnova sdělení

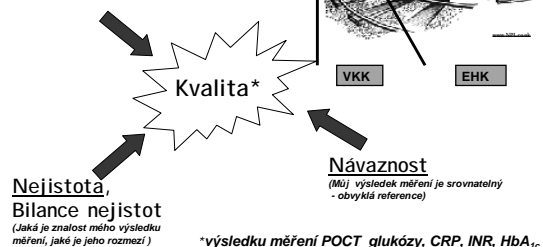
1. Teoretické základy EHK (vzorky, bias, preciznost, metrologická návaznost a nejistota výsledků CRP a HbA_{1c})
2. Možnosti stanovení CRP a HbA_{1c} pomocí „analýzy u lůžka nemocného“ či „v linii prvního kontaktu s pacientem“ (POCT) a EHK
3. Stanovení CRP a HbA_{1c} v programech EHK SEKK (EHK = externí hodnocení kvality)

Osnova sdělení

1. Teoretické základy EHK (vzorky, bias - vychýlení, preciznost, metrologická návaznost a nejistota výsledků CRP a HbA_{1c})

Kontrolní a kalibrační materiály, validace výrobce, dodržení IVD

(bias, preciznost, vhodnost metody pro dané použití)



Vzorky a vztažné hodnoty

V cyklech EHK SEKK jsou, pokud je to možné, používány vysoce kvalitní komutabilní vzorky s hodnotami obsahu analyzované složky/analytu určenými v rámci nepřerušovaného řetězce návaznosti na primární referenční materiály a referenční metody. Výše uvedené skutečnosti jsou u vzorku doloženy formou certifikátu, který kromě hodnot CRV obsahuje i nejistoty těchto hodnot. Jsou-li vztažné hodnoty určeny tímto způsobem, pak je součástí závěrečné zprávy i seznam těchto hodnot včetně jejich nejistot.

V ostatních případech jsou vztažné hodnoty určovány statisticky, nejčastěji jako robustní průměry (RoM).

Základní charakteristiky statistického souboru (n prvků)

Aritmetický průměr (odhad μ):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{j=1}^n x_j$$

Rozptyl (odhad σ^2): $s^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2$ kde s je směrodatná odchylka

Relativní směrodatná odchylka: $RSD = \frac{s}{\bar{x}}$

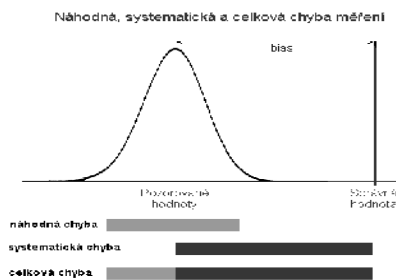
Variační koeficient [%]: $CV = 100 \cdot RSD = 100 \cdot \frac{s}{\bar{x}}$

Směrodatná odchylka průměru: $s_x = \frac{s}{\sqrt{n}}$

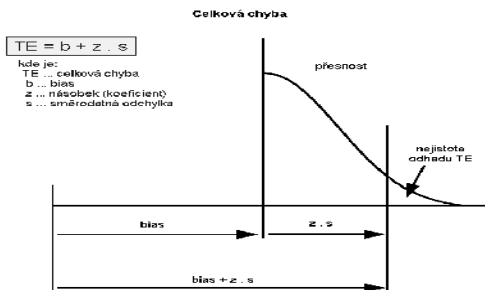
Základní statistické charakteristiky souboru výsledků

- **Robustní průměr (RoM)** – odhad střední hodnoty souboru výsledků
- **Rozšířená nejistota RoM** – udává, v jakém intervalu se RoM nachází s pravděpodobností 95 %
- **Standardní (směrodatná) odchylka (SD)** – popisuje průměrnou odchylku výsledků od RoM
- **Variační koeficient (CV)** - relativní směrodatná odchylka (čili SD vyjádřená v % dle vztahu $CV = 100 \cdot SD / RoM$)

Bias odchýlení (vyjádření pravdivosti)



Bias a preciznost měření

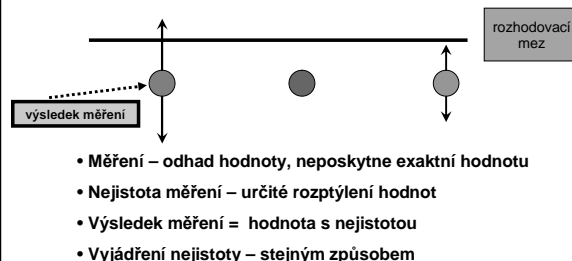


Nejistota měření

Parametr přidružený k **výsledku měření**, který charakterizuje míru rozptýlení hodnot, které by mohly být důvodně přisuzovány **měřené veličině**. (VIM3 2008 2.26; 2.34)

Nejistota vymezuje hranice, v nichž je výsledek měření považován za pravděpodobný. Nejistota obecně zahrnuje mnoho složek. Některé z nich mohou být získány ze statistických distribucí výsledků série měření, charakterizovaných experimentální směrodatnou odchylkou. Jiné složky jsou získávány z pravděpodobnostních funkcí založených na zkušenostech nebo jiných informacích.

Nejistota a rozhodování



Odhad vstupních veličin

hodnota + nejistota $\hat{=} x \pm u(x)$

informace: např. $31,0 \pm 4,0 \text{ mg.l}^{-1}$ CRP (27 – 35 mg/l)

$6,2 \pm 0,3 \%$ HbA_{1c} (5,9 – 6,5 %)

experiment

jiné zdroje

statistické zpracování (rozdělení pravděpodobnosti)

Nejistota měření

Ø I při určení rychlosti jízdy auta na silnici je důležitá **nejistota měření rychlosti!!!**

Ø **Bilance nejistot (uncertainty budgeting)**

Ø Standardizovaný prostředek pro vyjádření vlivu našich omezení na výsledek měření

Ø **Nejistota měření vyjadřuje omezené znalosti měřené veličiny**

Ø **Výsledek tedy vždy:**

hodnota měřené veličiny včetně nejistoty

Co je to výsledek měření (VM)?

• **Klasické vyjádření (neúplné ale dosud běžné)**

$VM_{CRP} = \text{hodnota} + \text{jednotka}$

Př.: CRP = 32,0 mg.l⁻¹

HbA_{1c} = 5,5 %

• **Metrologické vyjádření (správné a doporučené)**

$VM_{HbA1c} = \text{hodnota} + \text{nejistota} + \text{jednotka a klinické zhodnocení}$

Př.: HbA_{1c} = 5,5 ± 0,3 % (*kompensovaný diabetes*)

CRP = 32,0 ± 4 mg.l⁻¹ (*zvýšená hodnota*)

zde rozšířená kombinovaná nejistota (k = 2)

Glyk. hemoglobin HbA_{1c} a jeho hodnoty cut off, ve třech v praxi se vyskytujících jednotkách

Klinický stav	IFCC [mmol/mol]	IFCC [%]	DCCT [%]
Zvýšené riziko diabetu	39 až 46	3,9 až 4,6	5,7 až 6,4
Diagnóza diabetu	≥ 48	≥ 4,8	≥ 6,5
Kompenzovaný diabetes	< 53	< 5,3	< 7,0

Tedy pro diagnózu diabetu svědčí hodnoty HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol, pro nepřítomnost diabetu pak hodnoty HbA_{1c} ≤ 42 mmol/mol.

V ČR se do konce roku 2011 používá jednotka % IFCC a od 1.1.2012 jednotka mmol/mol.

Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} – přepočítání výsledků uvedených v různých jednotkách

Přepočítání z jednotky % IFCC na jednotku mmol/mol:

$$X_{\text{mmol/mol}} = 10 \cdot X_{\% \text{IFCC}}$$

Přepočítání z jednotky % NGSP/DCCT na jednotku mmol/mol:

$$X_{\text{mmol/mol}} = \frac{X_{\% \text{NGSP/DCCT}} - 2,152}{0,09148} = 10,93 \cdot X_{\% \text{NGSP/DCCT}} - 23,52$$

Metrologická návaznost

Vlastnost výsledku měření určující vztah výsledku k **(u)stanovené metrologické referenci (referenčnímu stavu)**, prostřednictvím nepřerušovaného řetězce kalibrací měřicího systému nebo porovnávání, přičemž každý z členů řetězce přispívá k stanovené **nejistotě** měření (přejato VIM 3 (2008) čl. 2.41 Metrologická návaznost).

Řetězec metrologické návaznosti

Sled standardů a kalibrací, který je použit ke vztažení výsledku měření k referenci (přejato VIM 3 (2008) čl. 2.42 Řetězec metrologické návaznosti).

Návaznost měření (stanovená metrologická reference)

- Ø **Jednotka měření SI** (kg, mol, mol.kg⁻¹, mol.l⁻¹, g.kg⁻¹) – preferováno!
- Ø **Měřicí postup** (metoda, analytický systém)
- Ø **Standard měření** (standardní roztok, etalon)

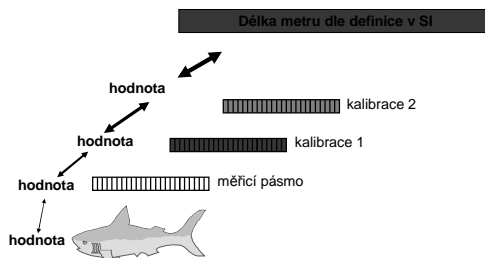
Návaznost měření

Nebojme se návaznosti!
Není to vůbec NIC nového!

*

- známý pojem už od středověku
- návaznost hodin – stejná hodnota času
- návaznost „měřidel“ (cechy, Karel IV)
- a další.....

Návaznost měření délky



podle Papadakis in Quality Assurance in Analytical Chemistry Springer 2004

Vyhodnocení návaznosti výsledků měření CRP - CRP1/09 Počet účastníků n = 374

Metoda/ vzorek	AV [mg/l]	Uc(AV) [%]	Ar.průměr [mg/l]	Bias [%]	CV _{anal} [%]
IMT - A	104	9,8 (10,2 mg/l)	106	+2,2	5,3
IMT - B	32,0	10 (3,2 mg/l)	31,5	-1,7	4,6
IMN - A	104	9,8	108	+3,4	5,2
IMN - B	32,0	10	30,7	-4,1	4,9

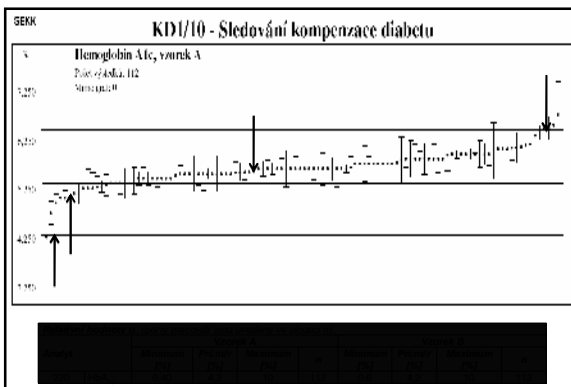
AV + U_c vysoká cena takového kontrolního materiálu

Cyklus POCT- CRP (CRPP1/04 n = 118)

Metoda	Vzorek	AV [mg/l]	U [mg/l]	Ar. průměr [mg/l]	Bias [%]	CV _{anal} [%]
IT	A	17,1	1,6 [9,4%]	15,7	-8,2	9,8
	B	79,4	7,5 [9,4%]	76,6	-3,5	4,8

Vyhodnocení srovnatelnosti výsledků CRP CRPP1/09 – 2009. Počet účastníků n = 331

Vzorek	ALTM [mg/l]	SD [mg/l]	CV _{anal} [%]	Bias [%]
A	88,6	5,4	6,1	0 (!!)
B	16,6	1,6	9,7	0 (!!)



Cyklus HbA_{1c} KD1/10 -2010 (n = 279; TMU = 20%)


Metoda	RMV* [%IFCC]	MAM [%IFCC]	Bias [%]	CV [%]	Počet n
HbA _{1c} celkem	5,42	5,74	5,9	6,0	279
	4,00	4,15	3,8	7,4	
HPLC LC	5,42	5,66	4,4	4,4	197
	4,00	4,10	2,4	6,0	
Imunochem. metody	5,42	6,02	11	7,8	79
	4,00	4,34	8,6	9,2	

*RMV ± U_c) tedy RMV (vz.A) je 5,42 ± 0,22%; RMV (vz.B) je 4,00 ± 0,12%


Osnova sdělení

- Možnosti stanovení CRP a HbA_{1c} pomocí „analýzy u lůžka nemocného“ či „v linii prvního kontaktu s pacientem“ (POCT) a EHK

Analytické měřicí systémy

- Ø Homogenní a heterogenní anal. systémy
- Ø Homogenní anal. systém = měřidlo
- Ø Přístroj POCT je homogenní anal. systém!
- Ø Označení shody  = splnění Direktivy 98/79/EC
- Ø POCT je uzavřený systém (pouze zásahy výrobce a pověřeného servisu)

Direktiva 98/79/EC (IVD MD)

- Ø Směrnice Evropské Unie z roku 1998: DIRECTIVE 98/79/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
- Ø Implementovaná do národní legislativy všech členských zemí EU, u nás jako NV 453/2004 Sb.
- Ø Regulace trhu na bázi metrologie!
- Ø Označení  = Deklarace shody

In-vitro-diagnostic Medical Devices (IVD)

Directive 98/79/EC of the European parliament

Appendix 1
General Requirements

Traceability of calibration materials and control materials has to be assured by reference measurement procedures and reference materials of higher order.

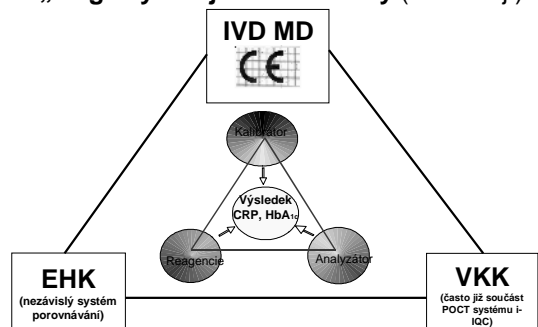
Časová osa

Dec. 1998: Directive published
Dec. 2003: End of first transition period
Dec. 2005: Konec přechodné periody pro zavedení!

Evropská Direktiva - 98/79 EC a návaznost

- Ø Po výrobcích IVD MD se vyžaduje: **NÁVAZNOST HODNOT PRACOVNÍCH KALIBRÁTORŮ!**
- Ø Realizace této návaznosti na příslušnou referenci je popsána v normách ISO 17511 a ISO 18153

„Magický“ trojúhelník kvality (POCT aj.)



Doporučená kvalitativní kritéria stanovení POCT pro CRP a HbA_{1c} v Evropě

Parametr	NOKLUS Bergen (NO)		SEKK Pardubice (ČR)		Rillibäk (DE)**	
	CRP*	HbA _{1c} *	CRP* (Rillibäk 2002)	HbA _{1c} *	CRP	HbA _{1c}
Celková chyba TE _{max} -[%]	< ± 10	< ± 10	< ± 10	< ± 10	Střední (maximální) kvadratická odchylka měření (určuje se z VKK)	
Bias -[%]	< ± 10	< ± 4	< ± 10	< ± 4	13,5%	10%
Variační koeficient CV -[%]	< 10	< 4	< 10	< 4		
TMU -[%]	26	20	24	20	20	18

* viz. lineární vztah dle Westgarda (další slide); ** jiný druh výpočtů TMU (PTB - Macdonald)

Doporučená kvalitativní kritéria (vztahy mezi bias a precizností)

- Lineární vztah dle Westgarda ($Z = 1,96 = 2$)

$$TE_{\max} \leq b + Z \cdot CV_{\text{anal}} \quad [\%]$$

$$TE_{\max} \leq b + 2 \cdot CV_{\text{anal}} \quad [\%]$$

- Prakticky pro stanovení CRP POCT: $TE_{\max} = 24 \%$

$$TE_{\max} \leq 8 + 2 \cdot 8 \quad [\%]$$

$$TE_{\max} \leq 4 + 2 \cdot 10 \quad [\%]$$

$$TE_{\max} \leq 0 + 2 \cdot 12 \quad [\%]$$

Vyhodnocení srovnatelnosti výsledků CRP CRPP5/10

Počet účastníků $n = 465$

Vzorek	ALTM [mg/l]	SD [mg/l]	CV _{anal} [%]	Bias [%]
A	75,8	8,2	10,9 (!!)	0 (!!)
B	14,4	2,3	15,9 (!!)	0 (!!)

Osnova sdělení

3. Stanovení CRP a glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v programech EHK SEKK

EHK a způsob jeho organizace?

- EHK (=EQA=MPZ=PZZ) externí hodnocení kvality – zkoušení způsobilosti „zvenku“ – nezávislým subjektem.
- Odborným garantem EHK jsou odborné společnosti ČLS (pro CRP a glykovaný hemoglobin HbA_{1c} je to ČSKB).
- Odborné společnosti doporučují supervizory (pro CRP Dr.Kratochvíla).
- Technické provádění EHK zajišťuje SEKK – nezávislý poskytovatel EHK. SEKK je tedy partnerem účastníků při jejich účasti v systému EHK a nese za provádění programů EHK odpovědnost.
- Programy EHK je vždy plánovány na rok dopředu (Plán EHK), s účastníky jsou uzavírány obchodní smlouvy.
- EHK probíhá prostřednictvím tzv. cyklů EHK (CRPP je jedním z mnoha).

Způsob realizace cyklu EHK

- Pracoviště se přihlásí dle nabídky programů EHK
- Rozeslání cyklu EHK účastníkům
 - Obecné pokyny
 - Vzorky
 - Průvodní list
- Účastníci odesílají průvodní listy se svými výsledky
 - Průvodní list s výsledky nejpozději v den stop termínu!!!
- Rozeslání vyhodnocení cyklu (tzn. zpráv) účastníkům
 - osvědčení o účasti
 - výsledkový list
 - komplexní statistika
 - komentář supervizora

1. Přihlášení do systému

Nabídka EHK

↓

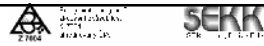
Objednávka Smlouva

Plán EHK 2012 POCT

Nabídka programu a metodika provádění externího hodnocení kvality (EHK)

Výběr programu EHK vhodných pro ordinace a pracoviště pracující se systémy POCT

<http://www.sekk.cz>



Ukázka z nabídky programů EHK

DRPP - Stanovení CRP systémy POCT AKREDITOVANÝ

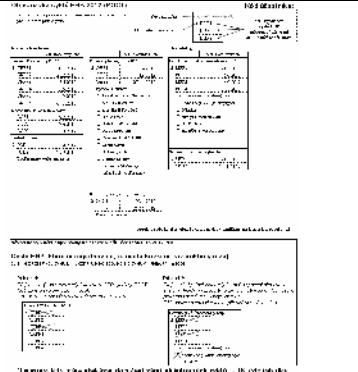
Sedmánhodinová 10-letá smlouva
Včetně: služby, 1 náhodný cyklus z každého pololetí
Měsíční pro účasti na smlouvě - 1200 Kč (včetně služeb, materiálů, výměny složek)
Měsíční náklady účastníka: 1200 Kč

Supervize: Pl. Doc. Jiří Štáhl, CSc.
Všechny informace o smlouvě DRPP a o službách externího hodnocení kvality (EHK) najdete na stránkách společnosti SEKK s.r.o. nebo na adrese: SEKK s.r.o., Na Příkopě 15, 115 02 Praha 1, tel. 224 31 21 11, fax 224 31 21 12

Číslo cyklu	CRP1/12	CRP2/12	CRP3/12	CRP4/12	CRP5/12	CRP6/12
1. cyklus	1. 1. 2012	1. 7. 2012	1. 1. 2012	1. 7. 2012	1. 1. 2012	1. 7. 2012
2. cyklus	1. 7. 2012	1. 1. 2012	1. 7. 2012	1. 1. 2012	1. 7. 2012	1. 1. 2012


Při platbě předem je poskytována sleva 10%.
V takovém případě jeden cyklus EHK stojí 1260 Kč.

Ukázka objednávkových cyklů EHK



2. Rozeslání cyklu EHK účastníkům

Vzorky



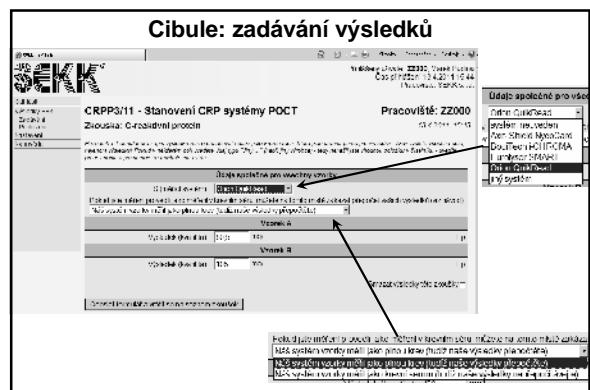
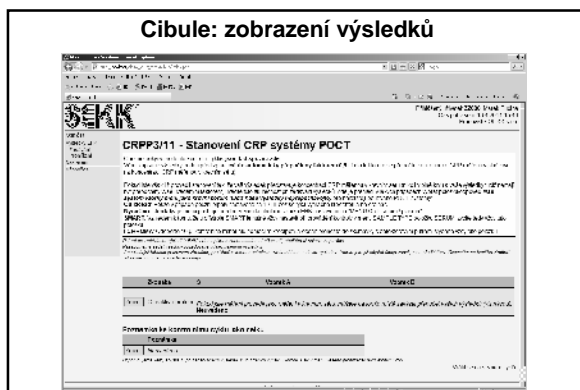
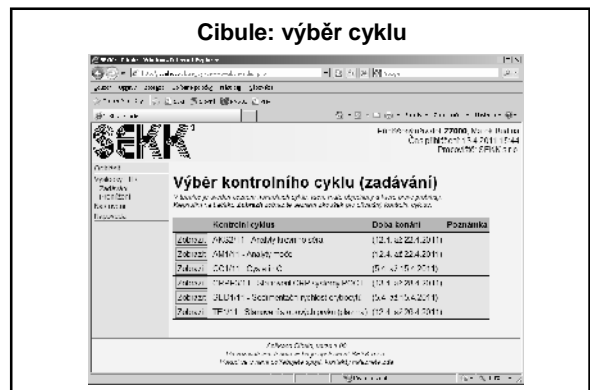
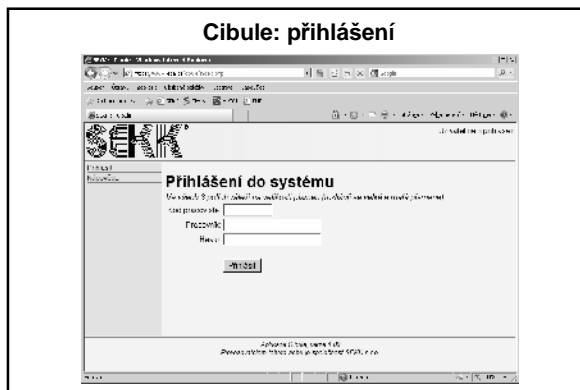
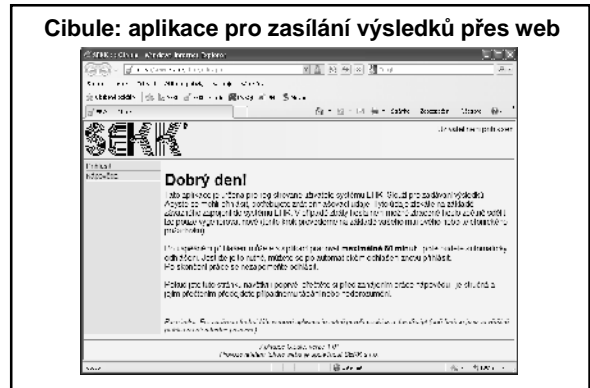
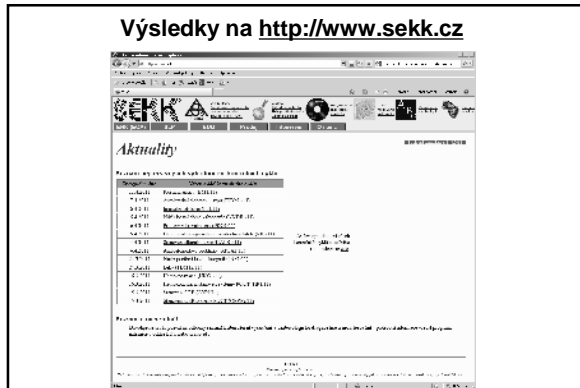
Obecné pokyny

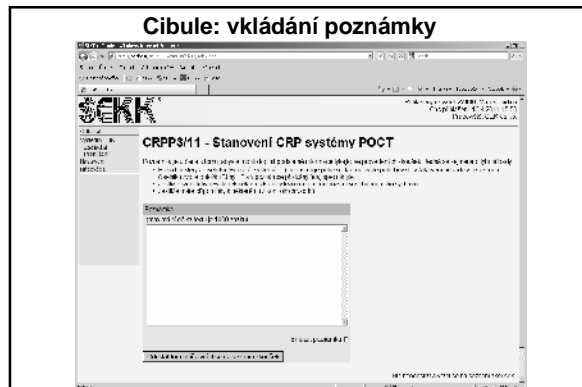
Obecné pokyny pro kontrolní cyklus
Stanovení CRP systémy POCT CRP1/11

SEKK s.r.o.
Na Příkopě 15, 115 02 Praha 1, tel. 224 31 21 11, fax 224 31 21 12

Účastník dodává:
1. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
2. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
3. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
4. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.

Účastník dodává:
1. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
2. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
3. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.
4. Účastník dodává vzorky pro kontrolní cyklus po dobu 12 měsíců od zahájení cyklu.





Využití výsledků EHK účastníky

- Ø Porovnání se vztažnými hodnotami.
- Ø Porovnání vlastních výsledků měření se souborem ostatních výsledků (Youdenův graf).
- Ø Využití informací obsažených v komentáři.
- Ø Prokazování účasti v EHK (ZP, akreditace, právní spory).
- Ø Prokazování návaznosti/porovnatelnosti výsledků (studie).

Přejeme Vám mnoho
úspěchů při účasti v EHK

*Děkujeme Vám
za pozornost!*