

ZAMYŠLENÍ NAD POSUZOVÁNÍM KVALITY IVD

**Petr Šmíd
Immunotech a.s.**

DIAGNOSTICKÉ ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY IN VITRO - IVD MD

- ✓ **klinická biochemie**
- ✓ **hematologie**
- ✓ **imunochemie (včetně serologie a imunologie)**
- ✓ **histopatologie**
- ✓ **mikrobiologie**

PRÁVNÍ A NORMATIVNÍ RÁMEC

MANDATORNÍ

- **Zákon č. 123/2000 Sb., NV č. 453/2004 Sb.**
(Directive 98/79/EC)

DOBROVOLNÉ

- ✓ **ISO 9001:2000 a ISO 13453:2003**
(dodavatelé - výrobci/distributoři)
- ✓ **ISO 15189:2003 nebo ISO/IEC 17025:2005**
(poskytovatelé zdravotní péče)
- ✓ **ISO 14136:2003** *(poskytovatelé systémů EHK)*

PRÁVNÍ A NORMATIVNÍ RÁMEC

MANDATORNÍ PRO VÝROBCE

- ✓ **Directive 98/79/EC = shoda se Směrnicemi pro elektrické přístroje a radioaktivní látky (Směrnice “Low Voltage, EMC, EURATOM)**
- ✓ **EN ISO 14971:2000 (risk management)**
- ✓ **EN ISO 17511:2003 (metrologie & návaznost)**
- ✓ **EN 13612:2002 (hodn. funkční způsobilosti)**
- ✓ **EN 13640:2002 (testování stability IVD MD)**
- ✓ **EN 13641:2002 (eliminace/omezení rizika infekce)**

ZÁKLADNÍ ÚDAJE O FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI

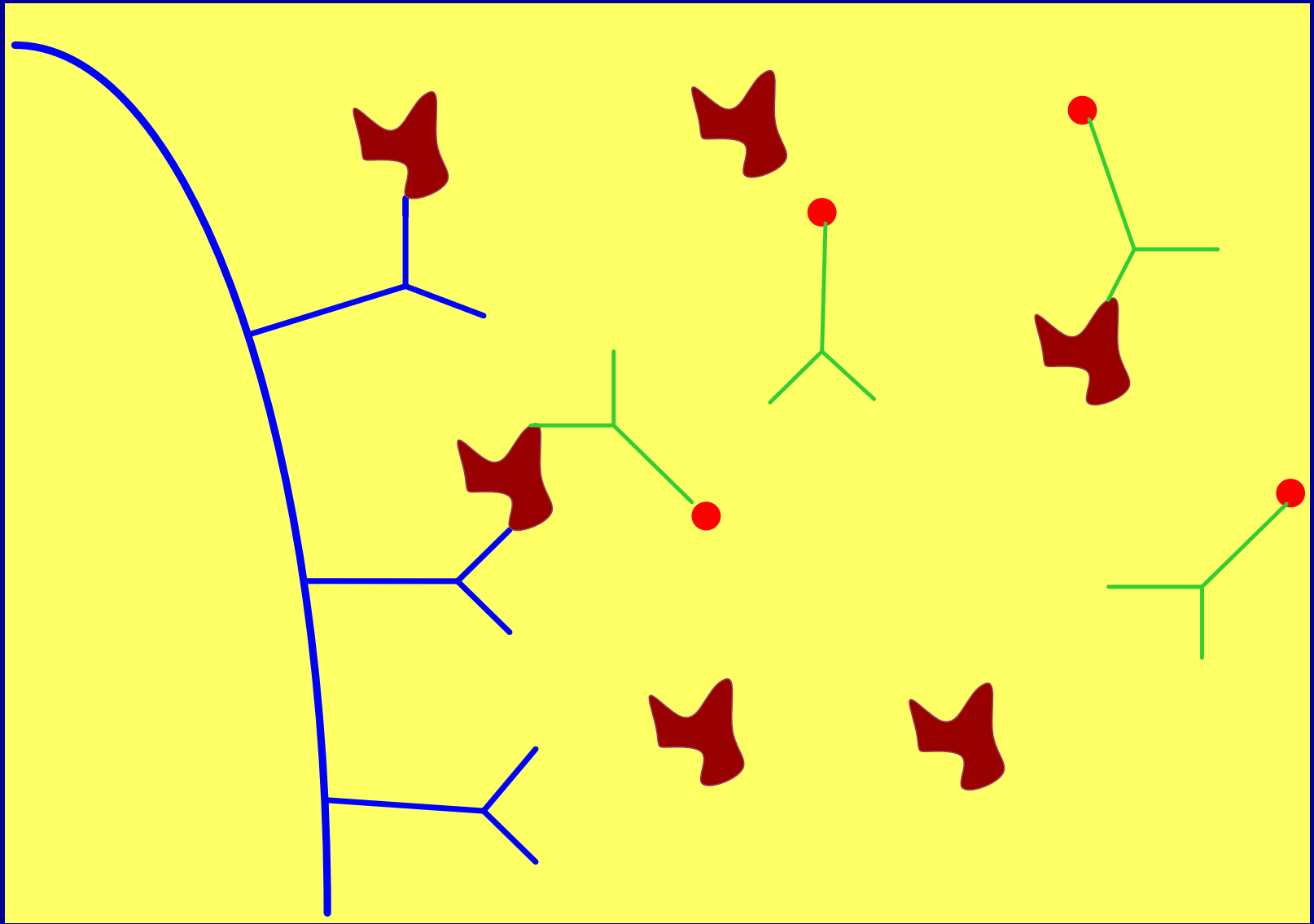
- **Citlivost**
 - analytická
 - funkční
- **Opakovatelnost**
 - intra-assay
- **Reprodukovatelnost**
 - inter-assay
- **Správnost**
- **Specificita (anal.)**
 - zkřížené reakce
- **Rozsah stanovení**
- **Omezení metody**
- **Kontrola interferencí**
- **Zacházení se vzorkem**
- **Kontrola 'hook' efektu**
- ...

NENÍ ANALYT JAKO ANALYT

Analyt	Hodnocení výkonnosti
TSH	+++++
Free T4	+++
Anti-hTg	+

Stanovení TSH

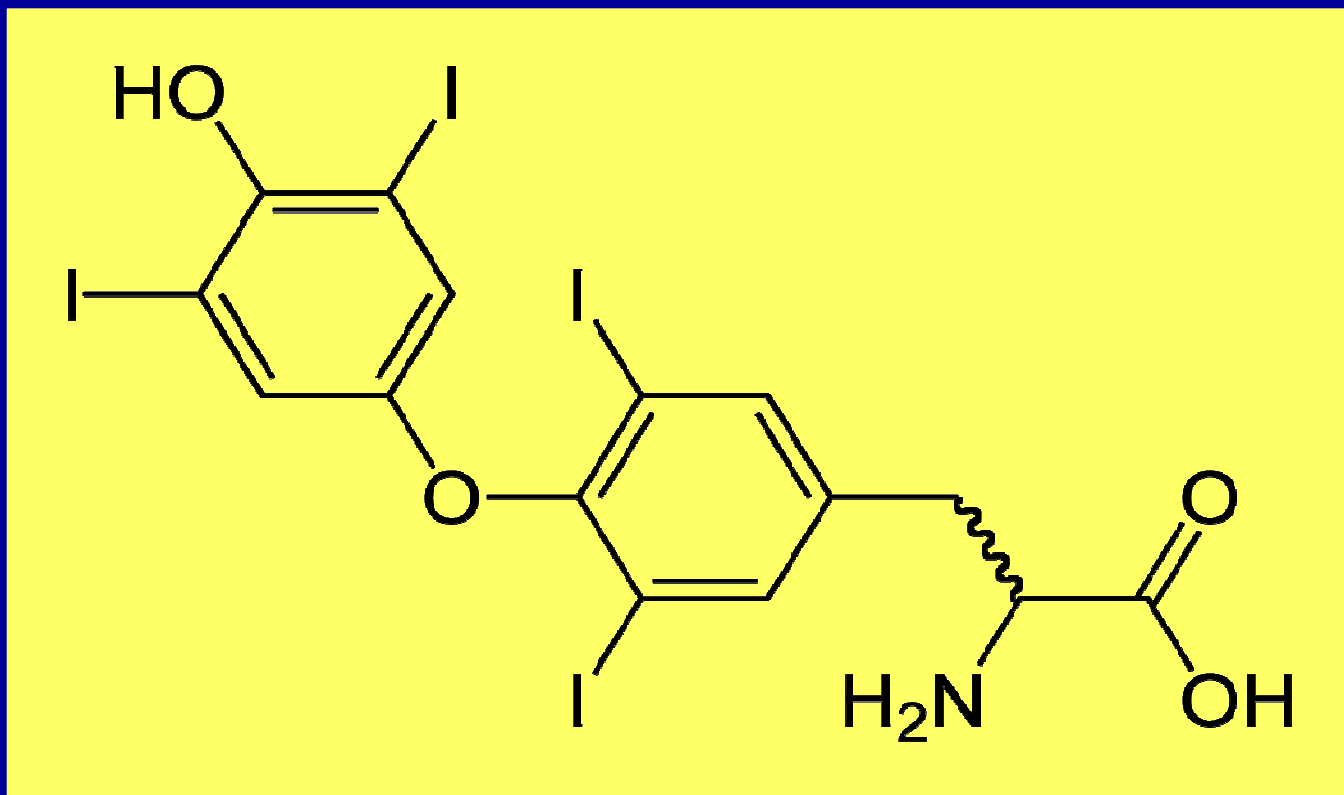
- **Velmi citlivé stanovení (< nM)**
- ➔ **Dobře definovaný antigen (+)**
- ➔ **Zanedbatelná variabilita (+)**
- ➔ **Dostatečný výběr vhodných protilátek (+)**

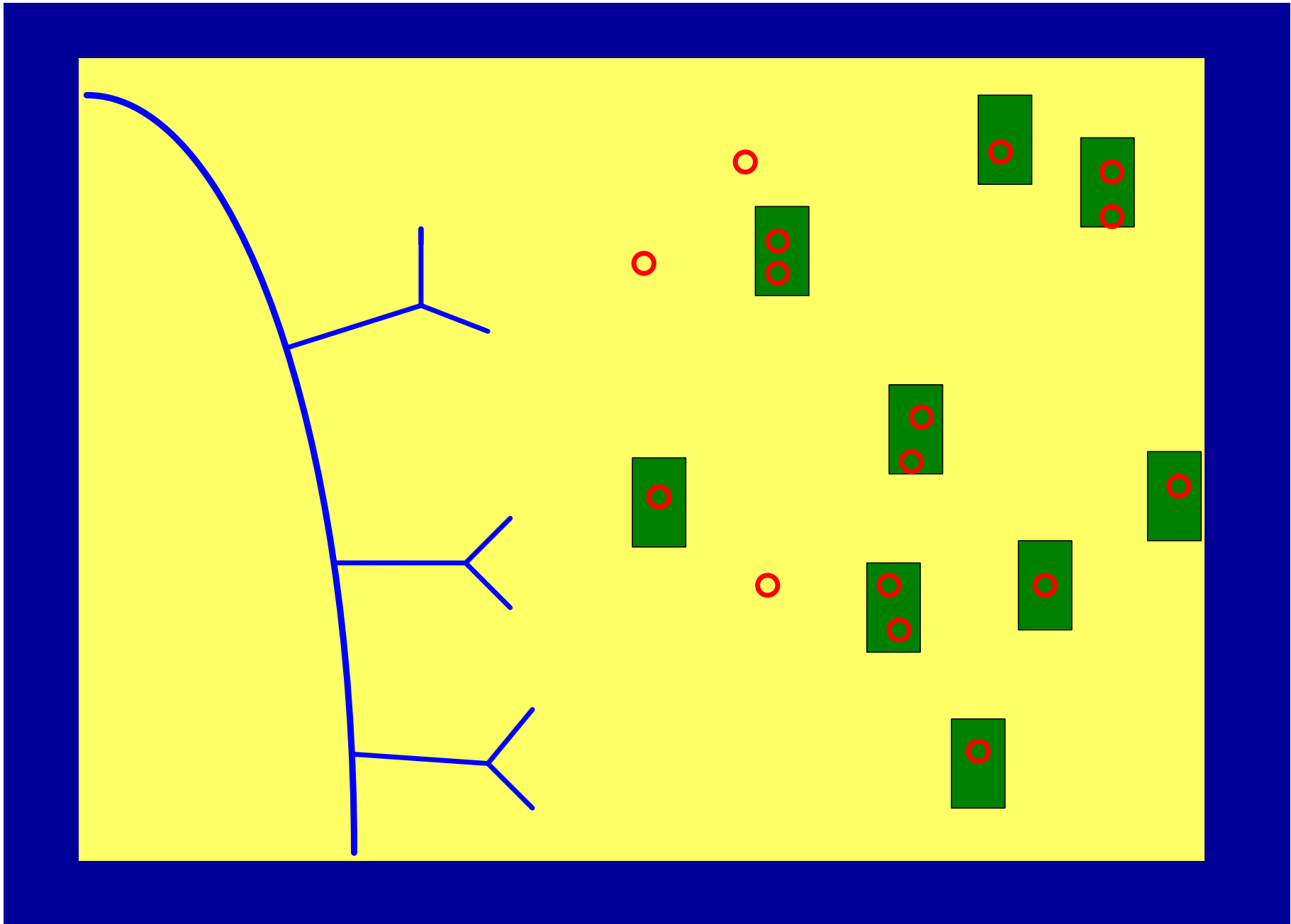


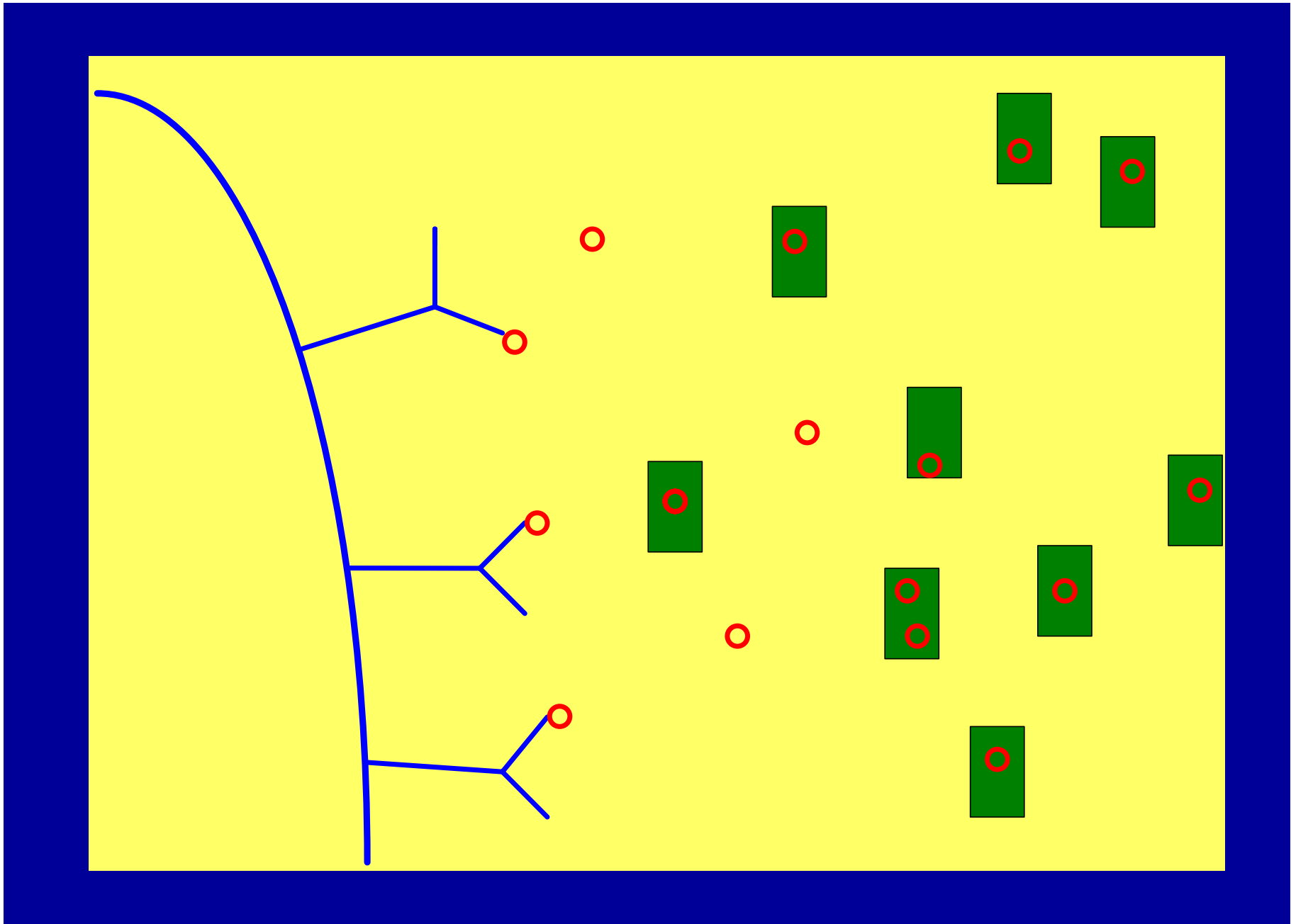
Stanovení FT4

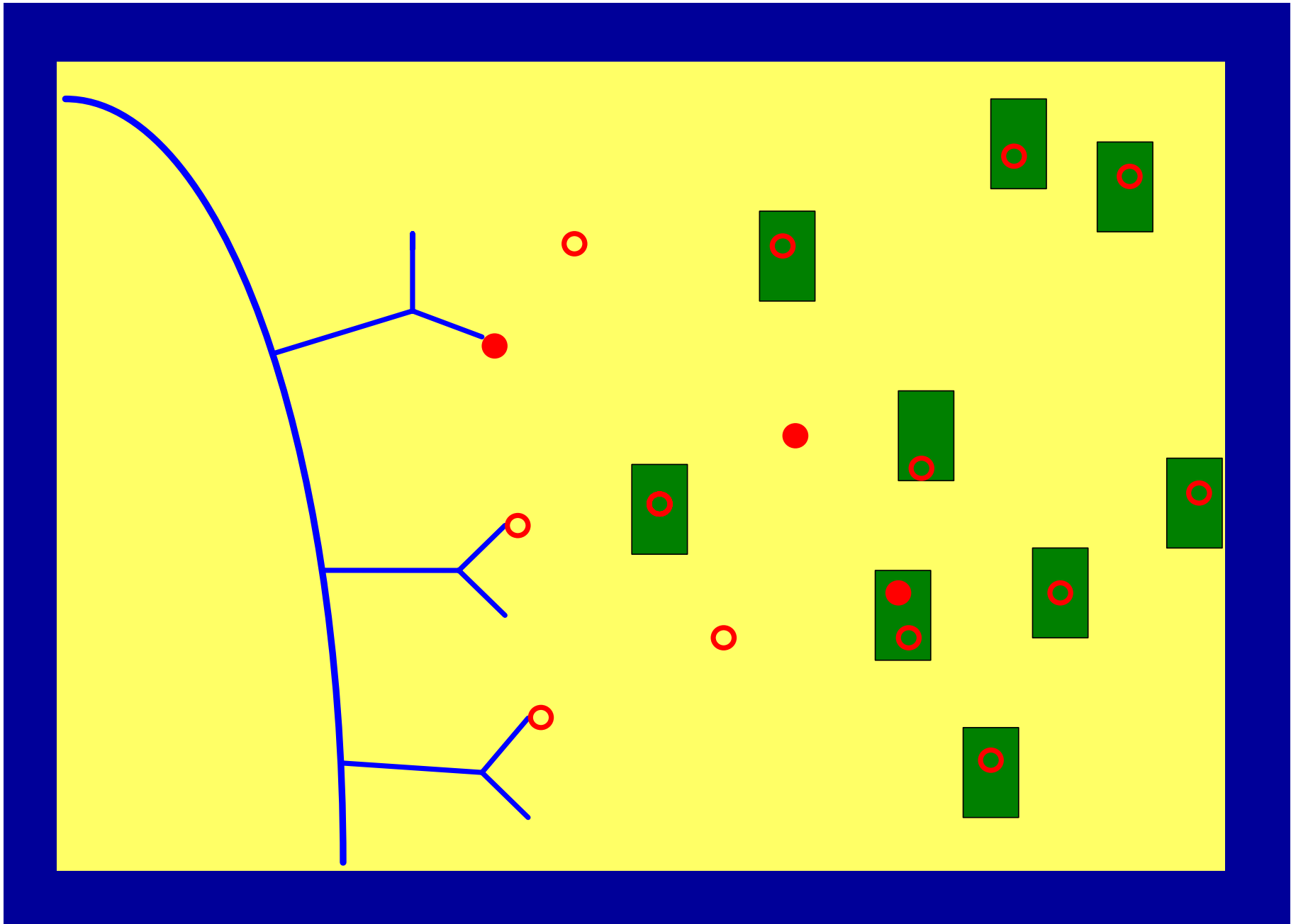
- **Velmi citlivé stanovení (< 1pM)**
- ➔ **Dobře definovaný antigen (+)**
- ➔ **Vázaná (99,97 %) a volná forma (-)**
 - systém ve stálé nerovnováze (-)
 - individuální variabilita vazebných proteinů (-)

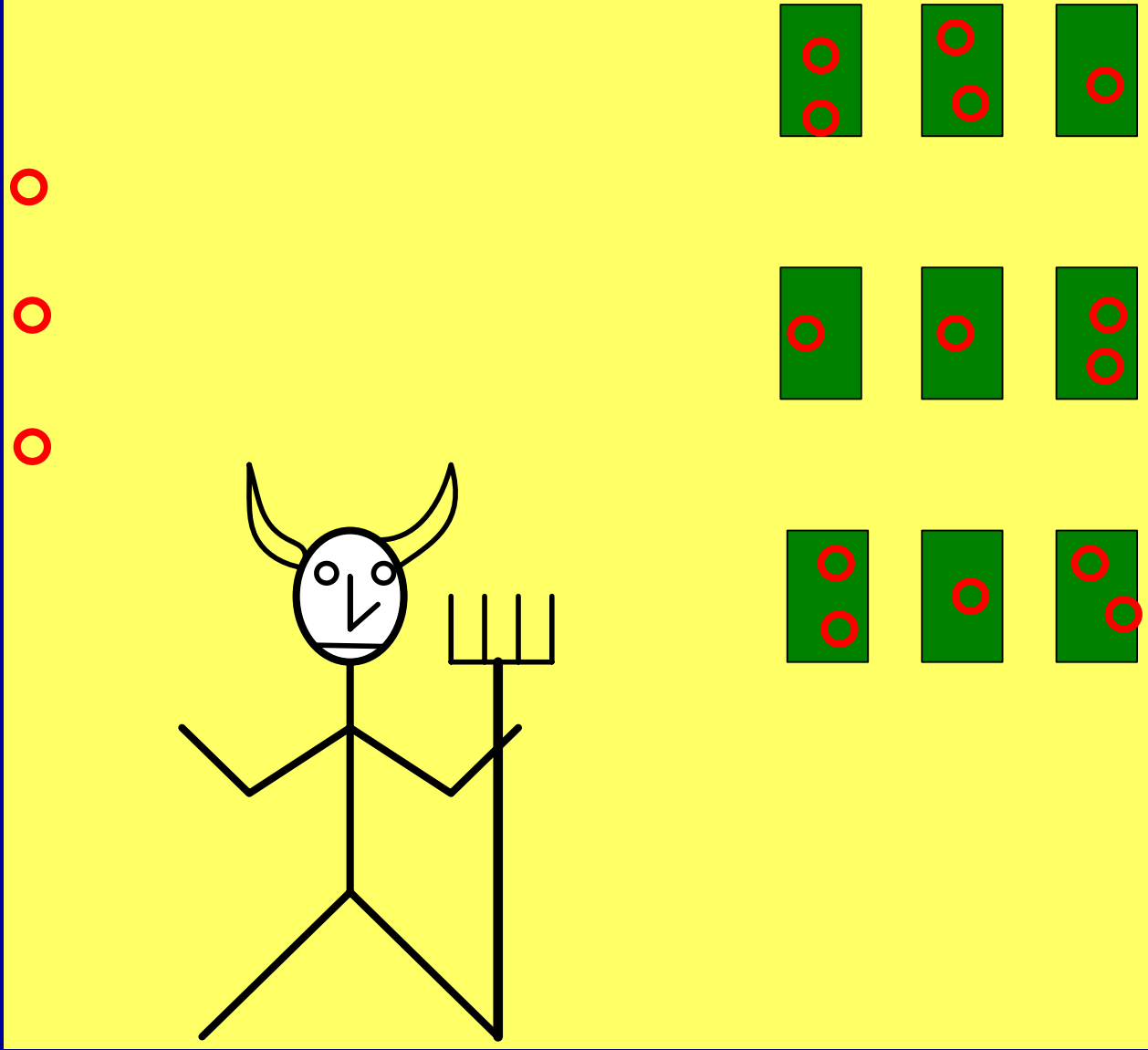
Tyroxin ($M_R = 777$) (3,5,3',5' tetrajodtyronin)











Stanovení anti-hTg

- **Citlivost stanovení není kritická**
- ➔ **„Vágně“ definovaný analyt (-)**
- ➔ **Individuální „pool“ protilátek (-)**
 - limitovaná doba assaye x řádově delší čas působení v organismu (-)
 - variabilní antigen – hTg – (-)

KONTROLA VÝROBCŮ A VÝROBKŮ?

- ⇒ **Vládní agentury (Competent Authorities)**
(v ČR je to Ministerstvo zdravotnictví a SÚKL)
- ⇒ **Notifikované osoby (Notified Bodies) – Příloha 2**
(řada právnických osob uznaných EU s působností v celé unii)
- ⇒ **Nežádoucí příhody a podezření na ně**
(ohlašují se SÚKL - vyhláška MZ ČR č. 501/03 Sb. a v některých případech i notifikovaným osobám)

**Vládní agentury mohou sledovat
kvalitu IVD ve své kompetenci.**

Systemy EHK

(externí hodnocení kvality)

- **Hodnocení kvality práce laboratoří**
- **‘Comp. Authorit.’ při hodnocení IVD nepoužívají** (alespoň v případě immunochemických stanovení)
- **Pro kontrolu kvality IVD je možno použít pouze opět IVD (CE) nebo referenční materiál/metodu**

**CO JE TO KOMUTABILITA
NEBOLI
MATRIČNÍ PŘIMĚŘENOST?**

**Schopnost referenčního
materiálu (kalibrátoru,
kontrolního materiálu)
vykazovat při měření stejné
chování jako reálné vzorky.**

KOMUTABILNÍ

Postup Vzorek	Referenční metoda	Rutiní metoda
Kalibrátor nebo kontrolní vzorek	52,3 nM	51,8 nM
Pacientský vzorek	51,2 nM	52,7 nM

NEKOMUTABILNÍ

Postup Vzorek	Referenční metoda	Rutiní metoda
Kalibrátor nebo kontrolní vzorek	52,3 nM	38,9 nM
Pacientský Vzorek	51,2 nM	52,7 nM

KDY NEMÁ SMYSL ZKOUMAT KOMUTABILITU ?

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 51 – 52, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Vychýlení odhadnuté Bland-Altmanovým diagramem

Změřením 80 nativních krevních sér pacientů. Jako „referenční metoda“ zvolen analytický systém Roche Elecsys. Vůči němu pak:

Analytický systém	Průměr [%]	Rozsah [%]
Architect Abbott	7,1	87 až 101
Dia Sorin	38	54 až 130

Vychýlení odhadnuté z výsledků EHK SEKK

Cykly TM v roce 2004 až 2005 (celkem 16 vzorků). Jako „referenční metoda“ zvolen analytický systém Roche Elecsys. Vůči němu pak bias:

Bias \pm 2 SD	9,6 \pm 36,4	69 \pm 98,4
Interval EHK	-54,4 až +60,5	0 až +158,9
Dle Bland-Altmana	-101 až +87,1	-130 až +54

KDY NEMÁ SMYSL ZKOUMAT KOMUTABILITU ?

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 51 – 52, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Závěr

Obrovské rozdíly v hodnotách vychýlení jsou prakticky totožné pro kalibrátory a kontrolní séra. Zde při hodnocení případných rozdílů u výsledků EHK není smysluplné argumentovat nekomutabilitou kontrolních materiálů - disparátnost hodnot vychýlení koresponduje spíše s disparátností hodnot kalibrátorů, než s matričními problémy. Ty, pokud se zde vyskytují, jsou zřejmě dokonale překryty. Problémem, který naprosto dominuje, je velmi nízká úroveň harmonizace analytických postupů, začínající zjevně již od velmi pochybené definice měřené veličiny (neznáme dostatečně strukturu měřeného analytu, nemáme k dispozici škálu exaktních měřicích jednotek).

- 1) Neexistuje referenční materiál/metoda.**
- 2) Výrobci upozorňují, že výsledky nejsou srovnatelné s jinými systémy.**

CO NA TAKOVOUTO SITUACI LEGISLATIVA ?

(Směrnice 98/79/ES)

- **Výrobek musí být „state-of-art“**
- **Prospěch pacienta musí převažovat nad rizikem spojeným s používáním výrobku**
- **Neexistuje-li referenční materiál, musí být popsán způsob kalibrace**
- **Výrobce musí upozornit na omezení spojená s užíváním výrobku**

KDY PATRNĚ NEJSOU „ARTIFICIÁLNÍ“ VZORKY DOSTATEČNĚ KOMUTABILNÍ ?

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 52, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Stupeň komutability souvisí s úrovní standardizace měření.

Porovnání prováděno na analytických systémech 10 výrobců, produkujících celkem 24 vlastních „subsystémů“ (Směrnice IVD 98/79 [12] vyžaduje srovnatelnost subsystémů minimálně v rámci jednoho výrobce analytického systému)

Rozsah vychýlení (nativní vs. artifiční) uvádí tabulka:

Analyt	Nativní vzorky [%]	„Artifiční“ vzorky [%]
TSH	-13,4 až +21,0	-12,6 až +23,7
tT4	-9,4 až +11,4	+8,4 až +5,2
fT4	-21,7 až +15,3	-25,3 až +45,2
tT3	-7,8 až +9,8	-15,7 až +50,8
fT3	-21,2 až +16,4	+19,9 až +96,7

JAKÉ VYCHÝLENÍ JE PŘI STANOVENÍ KONKRÉTNÍHO ANALYTU ADEKVÁTNÍ ?

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 52, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

5.4. ZÁVĚR

Významnou část příčin neadekvátně vysokého vychýlení při stanovení analytů a parametrů můžeme v klinické laboratoři hledat už v hodnotách a maticí přiměřenosti pracovních kalibrátorů výrobců. Aplikace Směrnice 98/79/EC musí věnovat zvýšenou péči harmonizaci mezi kalibrátory různých výrobců a šarží.

- 1) Adekvátnost vychýlení závisí, kromě jiného, na možnostech použité analytické metody.**
- 2) V případě určitých typů stanovení je zdroj rozdílů zejména v samém principu metody.**

JAKÉ JSOU NEJISTOTY NĚKTERÝCH KONKRÉTNÍCH STANOVENÍ ?

Stanovení kortisolu (nM): 4,0 %

Zpráva k ERM DA451/IFCC (metoda ID-GC-MS), 2004

Stanovení cholesterolu: 6,7 %

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 55, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Stanovení TSH (nM): 14,4 %

Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 55, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Stanovení PSA (nM): 16,3 %

Nepublikované soukromé sdělení

Stanovení FT4 (pM): 15,7 %

Nepublikované soukromé sdělení

Není to tak špatné !

Stupeň komutability souvisí s úrovní standardizace měření.

Porovnání prováděno na analytických systémech 10 výrobců, produkujících celkem 24 vlastních „subsystémů“ (Směrnice IVD 98/79 [12] vyžaduje srovnatelnost subsystémů minimálně v rámci jednoho výrobce analytického systému)

Rozsah vychýlení (nativní vs. umělé) uvádí tabulka:

Analyt	Nativní vzorky [%]	„Umělé“ vzorky [%]
TSH	-13,4 až +21,0	-12,6 až +23,7
tT4	-9,4 až +11,4	+8,4 až +5,2
fT4	-21,7 až +15,3	-25,3 až +45,2
tT3	-7,8 až +9,8	-15,7 až +50,8
fT3	-21,2 až +16,4	+19,9 až +96,7

JAKÉ 'IVD' SE MOHOU POUŽÍVAT ?

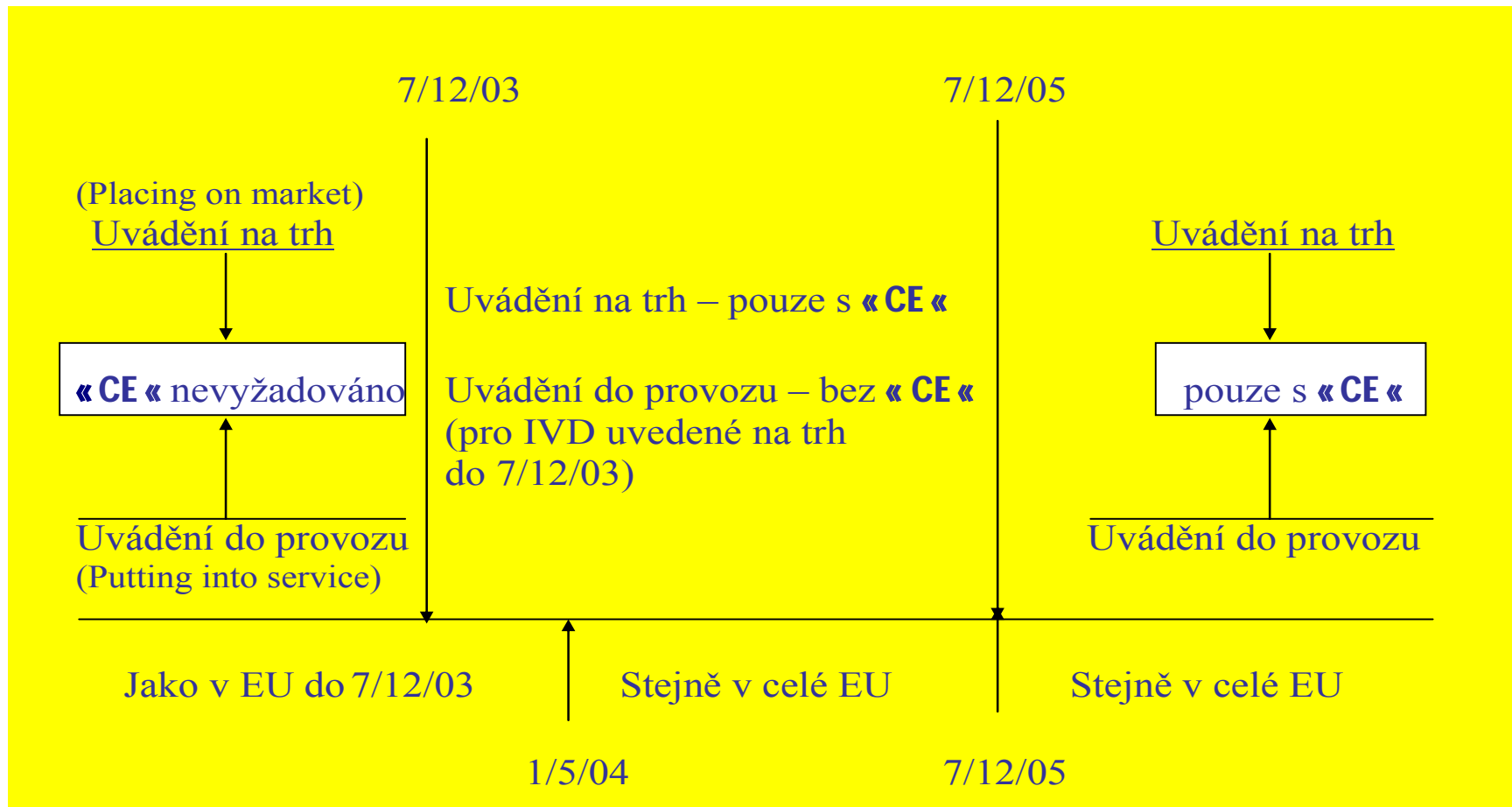
Metrologie chemických měření v laboratorní medicíně,
str. 68, ČSKB ČLS JEP & SEKK, Praha, 2006

Poznámka: Od 7. 12. 2003 musí být pro zdravotnictví států EU dodávány nové výrobky pouze v souladu s příslušným zákonem a označeny vždy značkou „CE“. Od 7. 12. 2005 už musí být všechny výrobky in-vitro používané ve zdravotnictví států EU označeny „CE“.

Toto tvrzení je naprosto mylné !!!

JAKÉ 'IVD' SE MOHOU SKUTEČNĚ POUŽÍVAT !

Zákon č. 123/2000 Sb., NV 453/2004 Sb. (Směrnice 98/79/ES)



**DĚKUJI
ZA
POZORNOST**