

Certifikace úspěšnosti klinické laboratoře v systému externího hodnocení kvality

Obecný úvod společný pro všechny zkoušky všech oborů

Platí od 1.1.2010

Zpracovali: Vladimír Bartoš, Bedřich Friedecký, Ingrid Hrachovinová, Josef Kratochvíla, Vlastimil Král, Petr Kubáč, Gustav Louženský, Miloslava Matýšková, Dalibor Novotný, Jitka Pohořská, Martin Písačka, Petr Schneiderka, Drahomira Springer, Kristian Šafarčík, Miloš Tichý, Tomáš Zima

Poznámka: Změny v textu proti roku 2009 jsou pro přehlednost označeny žlutě.

V následujícím textu jsou shrnuta obecná východiska a principy přidělování certifikátů v systému EHK. Aplikace těchto obecných principů je provedena v samostatných dokumentech, které popisují pravidla certifikace pro jednotlivé zkoušky v rámci jednotlivých oborů. Názvy těchto dokumentů jsou:

- Certifikace 2010 – biochemie**
- Certifikace 2010 – hemokoagulace**
- Certifikace 2010 – imunoanalytické metody**
- Certifikace 2010 – imunohematologie**
- Certifikace 2010 – imunologie**
- Certifikace 2010 – krevní obraz**

Způsob udělování certifikátů

Certifikát úspěšnosti laboratoře v programu EHK dokumentuje analytickou způsobilost klinické laboratoře a návaznost výsledků měření a/nebo srovnatelnost výsledků měření. Potvrzuje, že analytická úroveň měření v laboratoři dosahuje požadované kvality a že výsledky zkoušek, prováděných v laboratoři, jsou dostatečně srovnatelné s výsledky dosahovanými v ostatních laboratořích. Certifikáty úspěšnosti jsou udělovány pouze pro vybrané analyty a laboratorní zkoušky, a to pro ty, kde existuje spolehlivé určení cílové hodnoty s dostatečně nízkou úrovní nejistoty (viz dokumenty „Certifikace 2010“ pro jednotlivé obory a zkoušky). V ostatních případech se certifikát úspěšnosti nevydává, vydává se pouze osvědčení o účasti laboratoře v programu EHK.

Cílové hodnoty

Pro jednotlivé zkoušky může být jako cílová hodnota použita některá z následujících variant (ISO 13528):

- RMP - referenční hodnoty získané referenčními postupy měření v referenčních laboratořích.
- AV - hodnoty validované kalibračními laboratořemi výrobců na podkladě jejich kalibračního protokolu.
- ALTM - hodnoty získané jako průměry výsledků měření účastníků programu EHK s vyloučením odlehlých hodnot.
- ConV – aritmetický průměr stejnorodé skupiny výsledků zkoušky (opět s vyloučením odlehlých hodnot).

Typ použité cílové hodnoty je vždy specifikován a uveden jako součást vyhodnocení výsledků kontrolního cyklu EHK.

Pokud jsou v konkrétním kontrolním cyklu použity cílové hodnoty typu RMP nebo AV s udaným odhadem nejistoty a koeficientem rozšíření pak jsou tyto informace součástí komentáře k vyhodnocení kontrolního cyklu. Referenční hodnoty a jejich nejistoty jsou referenčními laboratořemi určeny aplikací norem:

- ISO 15193:2003. Measurement of quantities in samples of biological origin – Presentation of reference measurement procedures.
- ISO 15194:2003. Measurement of quantities in samples of biological origin – Description of reference materials.
- ISO 15195:2003. Clinical Laboratory Medicine – Requirement for Reference Measurement Laboratories.

Podrobné a průběžně aktualizované informace o referenčních metodách a referenčních materiálech naleznete např. na <http://www.bipm.org> (konkrétně např. dokument http://www.bipm.org/utis/en/xls/jctlm_listI.xls, dostupné též z <http://www.cskb.cz>).

Certifikace návaznosti a certifikace srovnatelnosti

Na základě typu cílové hodnoty jsou na certifikátu úspěšnosti jednotlivé zkoušky rozděleny do dvou skupin (sloupců) takto:

- Pro zkoušky s cílovými hodnotami typu RMP nebo AV je certifikována **návaznost**.
- Pro zkoušky s cílovými hodnotami typu ALTM nebo ConV je certifikována **srovnatelnost**.

*Poznámka: **Certifikát návaznosti je nadřazen certifikátu srovnatelnosti.** Jen ve výjimečných případech může být pro jednu zkoušku certifikována návaznost i srovnatelnost, a to na základě různých kritérií (jedná se o výjimečný případ aplikovaný v současné době jen pro některé hormony – viz „Certifikace 2010 – imunoanalytické metody“). Supervizor je oprávněn v odůvodněných případech z procesu certifikace vyjmout určitou skupinu výsledků a pokud tak učiní, je povinen tuto skutečnost zdůvodnit a dokumentovat v komentáři ke kontrolnímu cyklu. Jestliže má jedna zkouška cílové hodnoty různých typů (např. vzorek A RMP a vzorek B ALTM), pak se certifikuje pouze srovnatelnost.*

Certifikace úspěšnosti kvantitativních zkoušek

Certifikace úspěšnosti je zde založena na porovnání chyby měření laboratoře (TE_{lab}) s hodnotou cílové nejistoty měření TMU - target measurement uncertainty (VIM).

Hodnoty TMU, označované jako toleranční rozpětí, jsou určeny na základě jak mezinárodních, tak i vlastních zkušeností a reflektují současný stav analytické technologie (state-of-art) a/nebo klinické požadavky. Certifikát úspěšnosti je udělen za předpokladu, že celková chyba individuální laboratoře (TE_{lab}) je menší nebo rovna hodnotě TMU pro všechny výsledky dané zkoušky (tedy pro všechny kontrolní vzorky). Celková chyba laboratoře se vypočte jako odchylka jejího výsledku od cílové hodnoty vyjádřená v procentech:

$$TE_{lab} = 100 \cdot \frac{x - TV}{TV} \quad [\%]$$

kde:
x je výsledek měření laboratoře v programu EHK
TV je cílová hodnota (RMP nebo AV nebo ALTM nebo ConV)

**Certifikát úspěšnosti je vystaven, je-li $|TE_{lab}| \leq TMU$ pro všechny výsledky dané zkoušky.
TMU může být vyjádřena jak relativně (v %), tak v absolutních jednotkách měření.**

Při interpretaci hodnot TMU (tolerančních rozpětí) je nezbytné brát v úvahu fakt, že dohodnuté referenční hodnoty mají svou nejistotu, obvykle uváděnou formou kombinované rozšířené nejistoty U_{ref} pro faktor rozšíření $k = 2$.

Tento fakt může supervizor kontrolního cyklu při vyhodnocení zohlednit aplikací následujících jednoduchých vztahů a zásad:

1. Jestliže platí vztah:

$$|ALTM - RMP| \leq U_{ref} \text{ nebo } |ALTM - AV| \leq U_{ref}$$

pak lze rutinní metody měření považovat za návazné na referenci a hodnota TMU (toleranční mez) se nekoriguje - platí její tabulková hodnota.

2. Jestliže platí vztah:

$$|\text{ALTM} - \text{RMP}| > U_{\text{ref}} \text{ nebo } |\text{ALTM} - \text{AV}| > U_{\text{ref}}$$

nelze vyloučit přítomnost matričních nebo jiných vlivů a tuto skutečnost může supervizor kontrolního cyklu při jeho vyhodnocení zohlednit provedením některé z následujících korekcí:

a) Jestliže platí vztah:

$$U_{\text{ref}} \leq 0,3 \cdot \text{TMU}$$

pak obvykle platí tabulková hodnota TMU a lze spíše uvažovat o náhradě hodnot RMP či AV hodnotami ALTM nebo ConV.

b) Jestliže platí vztah:

$$U_{\text{ref}} > 0,3 \cdot \text{TMU}$$

může být tabulková hodnota TMU (toleranční rozpětí) odpovídajícím způsobem zvýšena (nejčastěji o 1/3 své hodnoty).

Korekce hodnoty TMU a stejně tak použití hodnot ALTM nebo ConV v programu EHK namísto cílových hodnot RMP nebo AV musí být řádně odůvodněno. Při hodnocení výsledků kontrolního cyklu, v němž k takové korekci došlo, je nutné tuto skutečnost v komentáři příslušného kontrolního cyklu odůvodnit a výslovně uvést i s patřičnými číselnými údaji.

Poznámky:

- *Vzhledem k závislosti přesnosti metod na hodnotě množství/obsahu může supervizor pro extrémně nízké nebo extrémně vysoké cílové hodnoty zvětšit toleranční rozpětí. Korekce hodnoty TMU musí být řádně odůvodněna a uvedena v komentáři příslušného kontrolního cyklu.*
- *Údaje ve sloupci „Teoretická TMU“, který můžete v tabulkách nalézt pro některé zkoušky, jsou spočteny z průběžně aktualizované databáze biologických proměnlivosti dostupné na webové adrese <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> dle vztahu:*

$$TMU_{\text{teor}} = 1,65 \cdot 0,5 \cdot CV_i + 0,25 \cdot \sqrt{CV_i^2 + CV_g^2}$$

Certifikace úspěšnosti kvalitativních zkoušek

Pro zkoušky, které poskytují **kvalitativní výsledky**, probíhá certifikace úspěšnosti na základě porovnání výsledků účastníka s množinou definovaných cílových hodnot. Pro kvalitativní výsledky připadají v úvahu tyto typy cílových hodnot:

- AV - hodnoty validované kalibračními laboratořemi výrobců na podkladě jejich kalibračního protokolu.
- ConV – konsenzus stejnorodé skupiny účastníků kontrolního cyklu.

Kromě cílových (správných, očekávaných) hodnot (výsledků) mohou být definovány navíc ještě hodnoty akceptovatelné (podmíněně správné). Výsledek účastníka je považován za správný, ať určil přímo cílovou hodnotu, nebo některou z akceptovatelných hodnot, a to pro všechny kontrolní vzorky (není-li uvedeno v konkrétním případě jinak).

Související dokumenty

Tento dokument vychází zejména z následujících mezinárodních norem a doporučení:

- ISO/IEC Guide 43-1:1997. Proficiency testing by interlaboratory comparisons - Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes.
- ILAC G13:2007. Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes.

- ISO 17511:2003. *In vitro* diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO 2003.
- ISO 18153:2002. Measurement of quantities in samples of biological origin – Metrological traceability of assigned value for catalytic concentration of enzymes in calibrators and control materials. ISO 2002.
- EN/CEN 14136:2003. Use of External Quality Assessment Schemes in the Assessment of the Performance of *In Vitro* Diagnostic Procedures. CEN 2003.
- ISO 13528:2003. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. ISO 2003.
- EA-04/14:2003. The selection and use of Reference Materials. EA 2003.
- International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM).
- ISO Guide 35. Reference Materials - General and statistical principles for certification, 2006.
- Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. Official Journal of the European Communities 1998; Dec 7: L 331/1-L 331/37.
- NV 453 2004 Sb. Nařízení vlády, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky *in-vitro*.
- ISO 15198:2004 Clinical laboratory medicine – *In vitro* diagnostic medical devices – Validation of user quality control procedures by the manufacturer. ISO 2004.
- ISO/CD TR 18112:2004 ISO –*In vitro* diagnostic medical devices – Summary of regulatory requirements for information supplied by the manufacturer. ISO 2004.
- ČSN EN ISO 375:2001 Informace předávané výrobcem s diagnostickými činidly *in vitro* pro odborné použití. ČSNI Praha 2001.
- ISO/DTS 21748:2003. Guide to the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation. ISO 2003.
- Plzák Z. a kol.: Kvalimetrie 14. Použití referenčních materiálů v chemické analýze Metodická příručka vypracovaná v rámci řešení úkolu č. 41/03 programu rozvoje metrologie. Eurachem 2004.
- Thompson M, Ellison SLR, Wood R.: The international harmonizes protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories. Pure Appl Chem 2006,78,145-196 (Dostupné na www.iupac.org)

Seznam zkratk

ALTM	All Laboratories Trimmed Mean (aritmetický průměr spočtený po vyloučení odlehlých hodnot)
AV	Assigned Value – jeden z typů cílové hodnoty (hodnoty získané doporučenými metodami v referenčních nebo expertních laboratořích)
CE	Marking of Conformity – deklarace shody
ConV	Consensus value – jeden z typů cílové hodnoty (konsenzus stejnorodé skupiny účastníků kontrolního cyklu)
CRM	Certified Reference Material (certifikovaný referenční materiál)
CV	Coefficient of Variation (relativní směrodatná odchylka, variační koeficient)
EHK	Externí hodnocení kvality
FAAS	Flame Atomic Absorption Spectrometry (plamenová atomová absorpční spektrofotometrie)
FAES	Flame Atomic Emission Spectrometry (plamenová atomová emisní fotometrie)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (vysokoučinná kapalinová chromatografie)
IC	Ion Exchange Chromatography

ID-GC/MS	Isotopic Dilution – Gas Chromatography / Mass Spectrometry
ID-LC/MS	Isotopic Dilution – Liquid Chromatography / Mass Spectrometry
ID-MS	Isotopic Dilution – Mass Spectrometry
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation - Mezinárodní spolupráce při akreditaci laboratoří.
IRMM	Institute of Reference Materials and Measurements Geel – Evropský institut referenčních materiálů a měření v Geelu
ISE	Iontově selektivní elektrody
ISO	International Organisation for Standardisation (mezinárodní organizace pro normalizaci)
IVD MD	„In Vitro Diagnostic Medical Devices“ – diagnostické zdravotnické prostředky in vitro používané pro zkoušení vzorků biologických materiálů v procesu diagnostiky, terapie a prevence chorobných procesů v oblasti medicíny
LC	Liquid Chromatography
NAA	Neutronová aktivační analýza
NIST	National Institute of Standards and Technology (USA) – Americký národní ústav pro normalizaci a technologie
RID	Radiální imunodifuze
RM	Referenční materiál
RMP	Reference Method Procedure. Referenční hodnota měření obsahu (množství) analytu či parametru stanovená referenční metodou (dříve RMV).
SRM	Standard Reference Material - americká obdoba CRM
TE _{lab}	Celková chyba individuální laboratoře
TMU	Target Measurement Uncertainty - cílová nejistota měření (toleranční rozpětí)
TV	Target Value. Cílová hodnota
VIM	International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. ISO guide 99, Geneve 2008 Mezinárodní slovník základních a všeobecných termínů v metrologii.