

# Analytická validace metod molekulární genetiky určených pro analýzu lidského genomu

Brdička, R.<sup>1</sup>, Vraná, M.<sup>1</sup>, Otáhalová, E.<sup>1</sup>, Štambergová, A.<sup>2</sup>, Čamajová, J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku, Ústav hematologie a krevní transfuze

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky, Centrum cystické fibrózy, 2. LF UK v Praze a FN Motol

## 1. Úvod

Analýza lidského genomu metodami molekulární genetiky se dnes stala nedílnou součástí diagnostiky mnoha onemocnění. Vzhledem k tomu, že v současnosti se dá očekávat zvýšený pohyb pacientů mezi jednotlivými pracovišti – ať už v rámci republiky, nebo i do zahraničí – je i u těchto metod zvýšená potřeba možnosti vzájemné kompatibility výsledků provedených na různých pracovištích. Jejich dostatečná validace by se proto měla stát samozřejmou součástí prováděných metod. Požadavek validace metod je současně jedním z požadavků norem ISO 17025 a ISO 15189. Podle normy je validace potvrzení přezkoušením a poskytnutím objektivního důkazu, že jsou jednotlivé požadavky na specifické cíle použití splněny. Nicméně pravidla pro provádění validací molekulárně genetických metod pro analýzu lidského genomu nejsou zatím pevně stanovena. Proto byl vypracován tento dokument jako doporučení pro validace metod molekulární genetiky určených pro analýzu lidského genomu. Validace každé konkrétní metody musí být provedena na základě analýzy relevantnosti a důležitosti hodnocených parametrů pro danou metodu a účel využití ("fit-for-purpose").

Toto doporučení se týká pouze analytické validace metod. Kromě této analytické validace je třeba vždy zvláště hodnotit klinickou validitu vydávaných výsledků a to ve spolupráci s klinickými pracovišti a na základě aktuální odborné literatury. Tato klinická validace by měla obsahovat ověření vztahu testovaného analytu k řešenému daného diagnostického problému.

U diagnóz, pro které existují doporučení v rámci směrnic pro správnou laboratorní praxi – Best practice ([http://www.uhkt.cz/lab\\_a\\_vysetreni/nr\\_lab\\_dna\\_diag/best\\_lab\\_practice](http://www.uhkt.cz/lab_a_vysetreni/nr_lab_dna_diag/best_lab_practice)) - je doporučena metoda považována za normalizovanou a lze ji tedy validovat zkráceným postupem (verifikovat) viz body 2.b.2 a 3.b.2.

V současné době je pro všechny prováděné metody zcela základním předpokladem zavedený systém vnitřní kontroly kvality a pokud je to dostupné, účast v externích hodnoceních kvality EHK (EQA/PT [http://www.uhkt.cz/lab\\_a\\_vysetreni/nr\\_lab\\_dna\\_diag/koord\\_centrum](http://www.uhkt.cz/lab_a_vysetreni/nr_lab_dna_diag/koord_centrum)). Součástí systému vnitřní kontroly kvality je systematické používání kontrolních pozitivních i negativních vzorků, v případě kvantitativních metod vzorků o známém a ověřeném množství testovaného

znaku. Pro metody s využitím PCR je nutné i používání NTC (no template control) pro vyloučení možné kontaminace (ve vzorku není žádná přidaná DNA).

Validace metody v širším slova smyslu musí zahrnovat všechny kroky použité metody včetně veškerých přípravných postupů, zejména izolace DNA/RNA, a rovněž validaci používaných přístrojů.

Je-li jedním z kroků validované metody softwarová analýza, musí být validovaný též použitý počítačový program.

Při změně šarže kritických komponent je třeba ověřit robustnost metody pro příslušné parametry. Validace je rovněž striktně vázána na kvalitu a zdroj jak vyšetřovaných vzorků, tak i k porovnávání použitých "normálů".

Neopominutelnou součástí každé validace je validační protokol, jehož součástí musí být všechny nezbytné údaje o způsobu provedení a vyhodnocení. Každá validace je platná jen za předpokladu, že používaný standardní operační postup se neodchyluje od postupu použitým při validaci.

## 2. Validace a verifikace kvalitativních metod

### 2.a. Plná validace metody vyvinuté v laboratoři

Požadované parametry validace:

- Stanovení specifčnosti a citlivosti, tj. určení všech variant (mutací/polymorfismů) testovaného znaku (genu/nukleotidové sekvence), které jsou touto metodou stanoveny, a testování negativní kontroly, tedy DNA/RNA, která neobsahuje prokazovaný znak pro vyloučení falešné positivity.
- Specifčnost je pravděpodobnost negativního výsledku testu v případě nepřítomnosti hledané varianty testovaného znaku. Je vyjadřována jako poměr mezi správnou negativitou (True Negativity TN) a součtem správné negativity a falešné positivity (False Positivity FP) podle vzorce:  $TN/(TN+FP)$   
Výsledná hodnota je vyjádřena jako relativní číslo, jehož hodnota se pohybuje v rozmezí 0–1 (v ideálním případě se blíží jedné).
- Citlivost je pravděpodobnost pozitivního výsledku testu v případě přítomnosti hledané varianty testovaného znaku. Je vyjadřována jako poměr mezi správnou pozitivitou (True Positivity TP) a součtem správné positivity a falešné negativity (False Negativity FN) podle vzorce:  $TP/(TP+FN)$

Výsledná hodnota je vyjádřena jako relativní číslo, jehož hodnota se pohybuje v rozmezí 0–1 (v ideálním případě se blíží jedné).

Stanovení specifčnosti a citlivosti provádíme s použitím certifikovaného referenčního materiálu (CRM), pokud je dostupný. Není-li dostupný CRM, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, jehož pozitivita/negativita byla ověřena jinou nezávislou metodou. Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

- Testování opakovatelnosti, tj. vzájemné porovnání výsledků v sérii – současně v jednom dni, jedním pracovníkem (doporučeno nejméně 10krát pro 1 vzorek).
- Testování reprodukovatelnosti, tj. vzájemné porovnání mezi sériemi – v různých dnech, různými pracovníky (doporučeno nejméně 10krát pro 1 vzorek).
- Stanovení meze detekce, tj. minimálního množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, ze kterého lze metodu provést jednoznačně s požadovanou specifčností a citlivostí s použitím CRM, pokud je dostupný. Není-li dostupný CRM, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, u něhož bylo množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\* stanoveno jinou nezávislou metodou. Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

*Poznámka:* \*Vybrat vhodný parametr v závislosti na použité metodě a účelu použití.

- Stanovení robustnosti, kterou ověřujeme vnímavost metody na případné odchylky od optimálních podmínek jejího provádění (např. různé termocykly, různé polymerázy, různé restriktázy včetně různých množství vstupních komponent a pod.).

*Příklad:* Při změně termocyklu ověřujeme stanovenou specifčnost a citlivost metody.

- Určení nejistoty identifikace (jen pro některé kvalitativní analýzy – např. určení alel u repetitivních sekvencí).

## 2.b. Validace převzaté metody

*2.b.1. Pokud není metoda normalizovaná,* je třeba provést její plnou validaci viz 2.a. Metody převzaté z literatury nelze považovat za metody normalizované.

*Poznámka:* Normalizované metody jsou metody vyvinuté normalizačním orgánem nebo jinou renomovanou organizací, jejíž metody jsou obecně uznávány v příslušném technickém odvětví/odbornou společností. (MPA 30-04-05 Flexibilní rozsah akreditace v oblasti zkušebních laboratoří). V oblasti genetiky je takovou odbornou organizací Společnost lékařské genetiky (SLG) [www.slg.cz](http://www.slg.cz).

*2.b.2. Je-li metoda normalizovaná a používána přesně podle návodu,* pak provádíme zkrácenou validaci (verifikaci) s těmito parametry:

- Testování opakovatelnosti, tj. vzájemné porovnání výsledků v 1 sérii – současně v 1 dni, jedním pracovníkem (doporučeno nejméně 6krát 1 vzorek).
- Testování reprodukovatelnosti, tj. vzájemné porovnání mezi sériemi – v různých dnech, různými pracovníky (doporučeno nejméně 6krát 1 vzorek).

- Stanovení meze detekce, tj. minimálního množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, ze kterého lze metodu provést jednoznačně s požadovanou specifčností a citlivostí s použitím CRM, pokud je dostupný. Není-li, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, u něhož bylo množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\* stanoveno jinou nezávislou metodou. Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

*Poznámka:*\*Vybrat vhodný parametr v závislosti na použité metodě a účelu použití.

- Stanovení robustnosti, kterou ověřujeme vnímavost metody na případné odchylky od optimálních podmínek jejího provádění (např. termocykly, různé polymerázy, restriktázy včetně různých množství vstupních komponent apod.), zvláště pokud nemůžeme dodržet původní předpis – viz poznámka.

Určení nejistoty identifikace (jen pro některé kvalitativní analýzy – např. určení alel u repetitivních sekvencí). Je-li uvedeno v protokolu o normalizaci, lze převzít z tohoto protokolu.

*Poznámka:* Není-li metoda používána přesně podle doporučení směrnic ([http://www.uhkt.cz/lab\\_a\\_vysetreni/nr\\_lab\\_dna\\_diag/best\\_lab\\_practice](http://www.uhkt.cz/lab_a_vysetreni/nr_lab_dna_diag/best_lab_practice)), nemůže být považována za normalizovanou a je třeba provést její plnou validaci viz 2.a.

## 2.c. Validace metody s použitím komerčně vyráběných diagnostických souprav IVD s CE značkou

V případě použití diagnostických souprav IVD s CE značkou beze změn uvedeného návodu je možné provést pouze zkrácenou validaci, tedy verifikaci, k ověření, že diagnostická souprava při použití v laboratoři vykazuje stejné hodnoty jako uvádí výrobce v doloženém validačním protokolu a/nebo příbalovém letáku. Pro tento typ verifikace platí následující pravidla:

- Diagnostickou soupravu je třeba použít přesně podle návodu výrobce bez jakýchkoliv změn.
- Diagnostickou soupravu je třeba použít pouze pro účely deklarované výrobcem.
- Postup verifikace je stejný jako u verifikace normalizovaných metod viz bod 2.b.2.

*Poznámka:* Není-li diagnostická souprava používána přesně dle návodu je třeba provést její validaci viz 2.a. u těch parametrů, které mohou být ovlivněny změnou postupu.

Není-li doložen validační protokol s požadovanými parametry, je třeba vyzvat výrobce/prodejce, aby věc napravil. Výrobce podle IDDD direktivy, respektive Nařízení vlády č. 453/2004 Sb. je povinen doložit vybrané znaky v příbalovém letáku.

## 3. Validace a verifikace kvantitativních metod

### 3.a. Plná validace metody vyvinuté v laboratoři

Stanovení specifčnosti a citlivosti, tj. určení všech variant testovaného znaku, které jsou touto metodou stanoveny, a testování negativní kontroly, tedy DNA/

RNA, která neobsahuje prokazovaný znak pro vyloučení falešné positivity.

- Specifičnost je vyjadřována jako poměr mezi správnou negativitou (True Negativity TN) a součtem správné negativity a falešné positivity (False Positivity FP) podle vzorce:  $TN/(TN+FP)$
- Citlivost je vyjadřována jako poměr mezi správnou pozitivitou (True Positivity TP) a součtem správné positivity a falešné negativity (False Negativity FN) podle vzorce:  $TP/(TP+FN)$

Stanovení specifičnosti a citlivosti provádíme s použitím CRM, pokud je dostupný. Není-li dostupný CRM, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, jehož pozitivita/negativita byla ověřena jinou nezávislou metodou. Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

- Testování opakovatelnosti, tj. vzájemné porovnání výsledků v jedné sérii – současně v jednom dni, jedním pracovníkem (minimálně 5krát 1 vzorek ve třech koncentracích na okrajích a ve středu detekčního rozmezí).
- Testování reprodukovatelnosti, tj. vzájemné porovnání mezi sériemi – v různých dnech, různými pracovníky minimálně 5krát 1 vzorek ve třech koncentracích na okrajích a ve středu detekčního rozmezí).
- Z hodnot dosažených při testování opakovatelnosti a reprodukovatelnosti stanovit přesnost vyjádřenou hodnotou nejistoty měření pomocí vhodného parametru, např. stanovením směrodatné odchylky nebo variačního koeficientu.

Do hodnoty nejistoty měření je třeba zohlednit i všechny ostatní složky, které ji mohou podstatným způsobem ovlivnit (např. nejistoty použitých měřidel, systematické odchylky stanovených hodnot,...) – viz Suchánek M., Friedecký B., Kratochvíla J., Budina M., Bartoš V.: Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích.

- Stanovení detekčního rozmezí, tj. rozmezí množství/koncentrace testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, ve kterém metoda pracuje s požadovanou přesností s použitím CRM o známé koncentraci/množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, pokud je dostupný. Není-li dostupný, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, u něhož byla koncentrace/množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\* stanovena jinou nezávislou metodou.

Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

*Poznámka:* \*Vybrat vhodný parametr v závislosti na použité metodě a účelu použití.

### 3.b. Validace převzaté metody

*3.b.1. Pokud není metoda normalizovaná,* je třeba provést její plnou validaci viz 3.a. Metody převzaté z literatury nelze považovat za metody normalizované.

*3.b.2. Je-li metoda normalizovaná a používána přesně podle návodu,* pak provádíme zkrácenou validaci (verifikaci) s těmito parametry:

- Testování opakovatelnosti, tj. vzájemné porovnání výsledků v jedné sérii – současně v jednom dni, jedním pracovníkem (doporučeno minimálně 3krát 1 vzorek ve třech koncentracích na okrajích a ve středu detekčního rozmezí).
- Testování reprodukovatelnosti, tj. vzájemné porovnání mezi sériemi – v různých dnech, různými pracovníky (doporučeno minimálně 3krát 1 vzorek ve třech koncentracích na okrajích a ve středu detekčního rozmezí).
- Z hodnot dosažených při testování opakovatelnosti a reprodukovatelnosti stanovit přesnost vyjádřenou hodnotou nejistoty měření pomocí vhodného parametru, např. stanovením směrodatné odchylky nebo variačního koeficientu.

Do hodnoty nejistoty měření je třeba zohlednit i všechny ostatní složky, které ji mohou podstatným způsobem ovlivnit, především nejistotu udávanou v popisu normalizované metody (viz Suchánek M., Friedecký B., Kratochvíla J., Budina M., Bartoš V.: Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích).

- Stanovení detekčního rozmezí, tj. rozmezí množství/koncentrace testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, ve kterém metoda pracuje s požadovanou přesností s použitím CRM o známé koncentraci/množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\*, pokud je dostupný. Není-li dostupný, je nutno mít k dispozici vlastní referenční materiál, u něhož byla koncentrace/množství testovaného znaku/DNA/RNA/buněk\* stanovena jinou nezávislou metodou.

Jako referenční materiál lze použít také vzorky z externí kontroly kvality, kde jsou již potvrzené výsledky.

*Poznámky:*\*Vybrat vhodný parametr v závislosti na použité metodě a účelu použití. Není-li metoda používána přesně podle doporučení směrnice ([http://www.uhkt.cz/lab\\_a\\_vysetreni/nr\\_lab\\_dna\\_diag\\_best\\_lab\\_practice](http://www.uhkt.cz/lab_a_vysetreni/nr_lab_dna_diag_best_lab_practice)), nemůže být považována za normalizovanou a je třeba provést její plnou validaci viz 3.a.

### 3.c. Validace metody s použitím komerčně vyráběných diagnostických souprav IVD s CE značkou

V případě použití diagnostických souprav IVD s CE značkou beze změn uvedeného návodu je možné provést pouze zkrácenou validaci, tedy verifikaci, že diagnostická souprava při použití v laboratoři vykazuje stejné hodnoty, jako uvádí výrobce v doloženém validačním protokolu. Pro tento typ verifikace platí následující pravidla:

- Diagnostickou soupravu je třeba použít přesně podle návodu výrobce bez jakýchkoliv změn.
- Diagnostickou soupravu je třeba použít pouze pro účely deklarované výrobcem.
- Postup verifikace je stejný jako u verifikace normalizovaných metod viz bod 3.b.2.

*Poznámka:* Není-li diagnostická souprava používána přesně podle návodu je třeba provést její validaci viz 2.a. u těch parametrů, které mohou být ovlivněny změnou postupu.

Není-li doložen validační protokol s požadovanými parametry, je třeba vyzvat výrobce/prodejce, aby věc napravil. Výrobce podle IDDV direktivy, respektive Nařízení vlády č. 453/2004 Sb. je povinen doložit vybrané znaky v příbalovém letáku.

## Terminologie použitá v textu

### Validace

(Validation)

„Potvrzení zkoumáním a poskytnutí objektivního důkazu, že jsou splněny jednotlivé požadavky pro specifické zamýšlené použití“ [2].

„Potvrzení prostřednictvím poskytnutí objektivních důkazů, že požadavky na specifické zamýšlené použití nebo specifickou aplikaci byly splněny“ [3].

Objektivní důkaz je informace, jejíž pravdivost může být prokázána na základě skutečností získaných pozorováním, měřením, zkoušením nebo jinými prostředky.

### Ověření (verifikace)

(Verification)

Potvrzení zkoumáním a poskytnutím objektivního důkazu, že specifikované požadavky jsou splněny. Průkaz shody, přezkoušení či osvědčení pravdivosti daného jevu (viz též 6, čl. 13.4).

### Specifičnost (analytická)

(Analytical specificity)

Je schopnost měřicího postupu stanovovat pouze tu měřenou veličinu, která má být stanovena.

Analytická specifičnost se obvykle vyjadřuje jako nespecifičnost, tj. jako efekt libovolné složky vzorku odlišné od analytu a způsobující změnu signálu a indikace měřicího přístroje a tím zavádějící systematickou chybu.

*Poznámka:* Pouze minimum metod chemické analýzy lze označit za specifické. Doporučení IUPAC (2001) proto dává přednost obecnému používání pojmu selektivita [4].

### Opakovatelnost

(Repeatability)

„Přesnost za podmínek opakovatelnosti“ [2].

Opakovatelnost je míra těsnosti souhlasu mezi výsledky posloupnosti nezávislých měření stejného vzorku analytu provedených stejnou metodou, stejným experimentátorem, na stejném přístroji, na stejném místě, za stejných podmínek v krátkém časovém intervalu. Opakovatelnost je vlastností metody, ne výsledku. Podmínky opakovatelnosti jsou ty, při nichž se nezávislé výsledky zkoušek získají toutéž metodou, na identických zkoušených jednotkách, v téže laboratoři, týž operátorem, za použití téhož vybavení, během krátkého časového rozmezí.

### Směrodatná odchylka [za podmínek] opakovatelnosti

(Repeatability standard deviation)

Výběrová směrodatná odchylka výsledků měření získaných za podmínek opakovatelnosti.

Výpočet výběrové směrodatné odchylky sr pro každou koncentraci:

$$s_r = \sqrt{\frac{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}{n(n-1)}}$$

### Reprodukovatelnost

(mezilaboratorní reprodukovatelnost)

(Reproducibility)

„Přesnost za podmínek reprodukovatelnosti“ [2].

Reprodukovatelnost je těsnost souhlasu mezi výsledky měření stejného analytu ve vzorku/vzorcích stejného materiálu, kdy jsou jednotlivá měření prováděna za různých podmínek (experimentátor, přístroj, místo, podmínky, čas), avšak stejnou metodou.

*Příklad:* V mezilaboratorních testech byly zaslány laboratořím vzorky lidského krevního séra ke stanovení cholesterolu. Každá laboratoř poskytla jeden výsledek stejnou metodou; z nich byla vypočtena směrodatná odchylka, jejíž 2,8násobek udává mez reprodukovatelnosti na 95% hladině spolehlivosti. Je-li mez reprodukovatelnosti metody x, pak jsou zpochybnitelné výsledky dvou laboratoří lišící se o více než x.

### Mez detekce ( $L_D$ )

(Limit of detection)

„Mez detekce daného analytického postupu je dána nejmenším množstvím analytu ve vzorku, které může být detekováno, ale které nemusí být stanovitelné jako exaktní hodnota“ [2].

Mez detekce je nejnižší výsledek měření pro daný analytický postup a analyt či složku, který může být na dané hladině významnosti přijat za odlišný od hodnoty získané stejným analytickým postupem při použití materiálu, který daný analyt či složku neobsahuje.

Mez detekce je výsledek měření, získaný určeným měřicím postupem, pro který platí, že pravděpodobnost a výskytu falešně negativního výsledku je rovna pravděpodobnosti ~ výskytu falešně pozitivního výsledku. IUPAC doporučuje užít pro tento vztah hodnot  $a = b = 0,05$ . Stanovení meze detekce ( $L_D$ ): podle IUPAC se určí mez detekce obecně podle vztahu:

$$L_D = 3,29 \cdot s_{b1}$$

kde je:  $s_{b1}$  ... směrodatná odchylka blanku – slepého pokusu

### Mez stanovitelnosti ( $L_Q$ )

(Limit of quantification)

Mez stanovitelnosti metody je nejnižší množství analytu ve vzorku, které může být stanoveno jako exaktní hodnota s požadovanou hodnotou nejistoty.

*Poznámka:* Mez stanovitelnosti, vyjádřená jako koncentrace  $c_L$  nebo množství  $q_L$ , je odvozena od nejnižšího signálu  $x_L$ , který ještě může být stanoven pro daný analytický postup s přijatelnou pravděpodobností:

$x_L = x_{b1} + k s_{b1}$ , kde  $x_{b1}$  je střední hodnota stanovení blanku,  $s_{b1}$  jejich směrodatná odchylka a  $k$  je numerická konstanta odpovídající zvolené hladině spolehlivosti. Obecně se uvažuje mez stanovitelnosti jako  $6s_{b1}$  (či  $10s_{b1}$ ) nebo 6krát poměr signál/šum.

### **Robustnost metody**

(Robustness, ruggedness)

Schopnost metody poskytovat přijatelné výsledky měření i v případě, že dojde k malým odchylkám od měřicího postupu či složení vzorku. Udává její spolehlivost při běžném používání.

### **Nejistota měření**

(Uncertainty of measurement)

„Parametr přidružený k výsledku měření, který charakterizuje míru rozptýlení hodnot, které by mohly být důvodně přisuzovány měřené veličině“ [2, 5].

### **Externí hodnocení kvality (EHK)**

(External Quality Assessment – EQA)

Systém objektivního hodnocení laboratorních výsledků externí nezávislou organizací k tomu pověřenou. Provádí se pravidelným porovnáváním výsledků měření hodnocených laboratoří navzájem a porovnáním s referenčními hodnotami měření. Hlavním cílem je stanovení míry pravdivosti, porovnatelnosti a úrovně návaznosti výsledků měření.

*Poznámka:* V podstatě ekvivalentním termínem k EHK a EQA je i termín "zkoušení způsobilosti" (proficiency testing – PT).

### **Kontrolní materiál**

(Control material)

Materiál používaný pro účely operativního řízení kvality, a to jak k vnitřní kontrole, tak k externímu hodnocení kvality. Je podroben stejnému měřicímu postupu (nebo jeho části) jako analyzované vzorky s cílem efektivního monitorování analytického procesu.

### **Certifikovaný referenční materiál (CRM, v USA SRM®)**

(Certified Reference Material)

„Referenční materiál, doprovázený certifikátem, jehož jedna nebo více hodnot vlastností jsou certifikovány postupem, který vytváří návaznost na správnou realizaci

jednotky, v níž jsou hodnoty vlastností vyjádřeny a pro kterou je každá certifikovaná hodnota doprovázena nejistotou při uvedené konfidenční úrovni“ [podle 2 a 5].

### **IVD**

(In Vitro Diagnostic)

### **CE označení shody**

**Pozitivní a negativní kontrolní vzorek** – vzorek používaný v systému vnitřní kontroly kvality

**NTC vzorek** (no template control) – vzorek používaný v systému vnitřní kontroly kvality pro kontrolu možné kontaminace. Vzorek neobsahuje DNA.

## **Literatura**

1. **Suchánek, M., Friedecký, B., Kratochvíla, J., Budina, M., Bartoš, V.** Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14 (36), No. 1, p. 43–53.
2. **Barek, J. et al.** Metrologická terminologie v chemii. *Chem. Listy*, 2000, 94, s. 39–444.
3. ČSN EN ISO 9000:2001. Systémy managementu jakosti. Základy, zásady, slovník.
4. **Vessman, J. et al.** Selectivity in analytical chemistry. *Pure Appl. Chem.*, 2001, 73, p. 1381–1386.
5. ČSN 01 0115:1996. Mezinárodní slovník základních a všeobecných termínů v metrologii.
6. ČSN EN 45 020. Normalizace a související činnosti – všeobecný slovník.

*Adresa pro korespondenci:*

*Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.*

*Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku*

*Ústav hematologie a krevní transfuze*

*U Nemocnice 1*

*128 20 Praha 2*

*e-mail: rbrdicka@uhkt.cz*