

Dopis redakci

Měření HbA_{1c} přístroji POCT - výzva pro vyšší aktivitu odborníků klinické biochemie?

Friedecký B., Kratochvíla J.

Mnoholeté zkušenosti s prováděním programů externího hodnocení kvality (EHK) nás neochrání před znepokojivým pocitem, že jejich výsledky jsou brány stále více jako papírové doklady, potřebné pro provoz laboratoří a akreditaci, a že významná edukační kapacita programů EHK je často přehlížena. Příklad externího hodnocení kvality stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} systémy POCT jsme zvolili jako model situace, kdy úsilí o formální zisk dokumentu zcela přehluší analytické, klinické a ekonomické aspekty kontrolního programu. Součástí našeho názoru na věc je, že aktivita laboratorních pracovníků v procesu diagnostiky a péče o terapii pacienta je nepřiměřeně nízká.

V roce 2014 byl publikován zásadní poznatek, že výsledky stanovení HbA_{1c}, získané měřením na POCT systémech mívají vyhovující preciznost, ale často nemají potřebnou úroveň kalibračního nastavení, a tak i metrologickou návaznost na referenční metodu IFCC a následkem toho vykazují nevhodně vysoké hodnoty bias [1]. V uvedené práci byly vyhodnoceny jako akceptovatelné POCT přístroje Afinion, DCA Vantage, Cobas b101 a B-Analyst, jako neakceptovatelné pak Quo-test, Quo-Lab a InnovaStar. Další autoři v práci [2] prověřili v roce 2017 opět POCT systémy Cobas b101, B-Analyst a Afinion v porovnání s laboratorním HPLC systémem TOSOH G8. Všechny tři POCT přístroje vykazující odpovídající preciznost a metrologickou návaznost na referenční metodu IFCC. Doporučují výše uvedené přístroje jako vhodné pro kontrolu diabetu, ale již ne pro diagnostiku diabetu.

Organizace SKUP (Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health) vzniklá při norském systému EHK NOKLUS (Norwegian quality improvement in primary care laboratories) v Bergenu informuje dlouhodobě o výsledcích testování POCT systémů a vyhodnotila pro měření HbA_{1c} jako plně akceptovatelný systém DCA 2000 (ekvivalentní dnešnímu DCA Vantage), Afinion (2008) a In2It (2010), který se už nevyrábí, zatímco další testované systémy Quo-Test (2012) a InnovaStar (2014) nejsou hodnoceny kladně bez výhrady. I tam se jako kontroverzní jeví problém vyšších hodnot bias při akceptovatelné hodnotě preciznosti [3]. Od roku 2014 nejsou už na webu SKUP uvedeny žádné další výsledky testování nového systému POCT (<https://skup.org/>).

National glycohemoglobin standardization program (NGSP) v USA, poskytuje třikrát ročně vyhodnocená data externího hodnocení kvality, přičemž každá série obsahuje pět kontrolních vzorků plné krve s referenčními hodnotami [4]. Systematicky, úspěšně a dlouhodobě se účastní programu NGSP jen dva přístroje POCT, Alere Afinion a DCA Vantage Siemens. Program NGSP obsahuje i seznam certifikovaných přístrojů a laborato-

ří. Z přístrojů POCT lze na něm nalézt kromě zmíněných systémů Afinion a DCA Vantage i na imunochemickém principu založený A_{1c}-now (PTS Diagnostics), v ČR nepříliš obvyklý.

Velmi efektivní příklad použití POCT k stanovení HbA_{1c} je předmětem práce norských autorů z kontrolní instituce Nordkem [5]. POCT analýz bylo úspěšně použito souborem norských farmaceutů v lékárnách k vyhledávání nediagnostikovaných diabetiků. Podmínkou úspěchů bylo řádné a intenzivní zaškolení v odběru kapilárních vzorků, způsobu provádění interního a externího hodnocení kvality, obsluhy POCT přístroje a dále i účast farmaceutů v programu EHK. Přitom byl použit jediný typ měřicího přístroje - DCA Vantage. Jde tedy o podmínky, zcela rozdílné od běžných podmínek práce praktických lékařů a pediatri v České republice.

Důležitá metaanalýza dat pochází z roku 2017 [6]. Zpracovává výsledky 105 studií u 13 POCT přístrojů. Zahrnuje také přístroje, používané v ČR. Hodnotí zejména rozdíly při srovnání POCT s laboratorními metodami s metrologickou návazností na referenční metodu IFCC a preciznost měření. Hodnoty rozdílů od srovnávacích laboratorních metod se pohybovaly v širokém intervalu od -7 mmol/mol až 4 mmol/mol HbA_{1c}, šíře 95% intervalu spolehlivosti pak byla od 2,6 do 14,2 mmol/mol HbA_{1c}.

Tabulka 1 shrnuje výsledky dvou kontrolních cyklů EHK SEKK, ve kterých byly použity k měření vzorky plné krve dvou diabetiků s vyhodnocením za použití referenčních hodnot stanovených referenční metodou IFCC k výpočtu chyb měření jednotlivých účastníků. Jeden (T08/17) byl určený pro klinické laboratoře a je v něm hodnoceno 84 laboratoří, používajících metodu HPLC. Druhý (GHP 3/17) byl rozeslán pro kontrolu kvality přístrojů POCT a měl 71 účastníků. Výsledky dovolují udělat si výmluvný obraz o vícenásobně vyšší efektivitě sledování stavu diabetiků měřením HbA_{1c} v klinické laboratoři ve srovnání se současným stavem měření POCT u nás. Zatímco výsledky měření laboratorních metod HPLC (T08/17) jsou v dobrém souladu s kritérii kvality NGSP [4], tedy s hodnotou CV ≤ 3,5 % a hodnotou bias ≤ 2,2 mmol/mol HbA_{1c}, významně vyšší hodnoty bias (rozdílů od referenční hodnoty) a 95% intervalu spolehlivosti u POCT výsledků měření výmluvně ilustrují skutečnost velmi problematického, klinického hodnocení. Rozdíly mezi hodnotami, dosaženými různými přístroji a šíře hodnot 95% intervalů spolehlivosti jsou pro klinické hodnocení u systémů POCT neúnosné. Dále jsou tyto zjevně silně závislé na typu použitého přístroje, na kvalitě obsluhy měření, údržby a úrovni vnitřní a externí kontroly kvality (často o nízké úrovni a omezeném přístupu dat o ní). To je zřejmé i z Tabulky 2, ukazující, že měření vzorku o hodnotě

Table 1. EQA programs for assessment of HbA_{1c} in HPLC method in laboratories with using the native blood samples T08/17 and GHP 3/17 in POCT systems

	Reference value (mmol/mol)	Bias (mmol/mol)	CV (%)	95% confidence interval (mmol/mol)
T0 8/17 survey for laboratories				
Sample A	73.8	0.9 (1.2 %)	3.5	5.2
Sample B	52.8	1.0 (1.9 %)	3.8	4.0
GHP 3/17 survey for POCT				
all				
Sample A	72.6	5.9 - 8.1	7.8	12.2
Sample B	48.1	3.3 - 6.9	6.0	3.2
POCT systems: Infopia / Quo-Test				
Sample A	72.6	7.9-12 / -2.5 - -3.4	3.7 / 6.2	6.0 / 8.8
Sample B	48.1	4.4 - 9.1 / -0.9 - -1.9	3.9 / 3.6	4.0 / 3.4

Table 2. Clinical interpretation of EQA results in program GHP 3/17; sample B SEKK; CRV = 48.1 mmol/mol (POCT systems only).

Results of measurement	Number of results		
	Infopia Clover	Quotient Quo-Test	Alere Afinion
≤ 48 mmol/mol	1	6	1
49 - 53 mmol/mol	35	2	2
54 - 59 mmol/mol	12		
≥ 60 mmol/mol	2		

odpovídající hodnotě kompenzovaného diabetika bylo možné interpretovat od nepřítomnosti diabetu (HbA_{1c} ≤ 48 mmol/mol), přes jeho uspokojivou kompenzaci až k varovně nízké úrovni kompenzace a terapie (HbA_{1c} ≥ 60 mmol/mol).

Publikované studie ukazují dobrou, ke klinické interpretaci dostačující úroveň měření glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} přístroji POCT pouze pokud jsou dobře validované a průběžně kontrolované v programech EHK, založených na použití plných krví jako kontrolních vzorků a sledování rozdílů výsledků měření od referenční metody IFCC jako kritéria kvality (hodnot bias). Prakticky je však nutné poznamenat, že problém validace a kontroly kvality není vyřešen a že ani v takových zemích jako je USA a Německo není zatím po uživateli systémů POCT účast v programech externího hodnocení kvality vyžadována důsledně a pravidelně, respektive tyto programy někde nejsou zavedeny [7, 8].

Je publikováno poměrně dost prací o spolehlivosti měření HbA_{1c} některými přístroji POCT. V určitých geografických oblastech je jejich použití jediným reálným způsobem monitorování stavu dlouhodobého glykemického profilu diabetiků [9]. Úspěch je však vždy podmíněný volbou kvalitního přístroje, kalibrovaného s respektováním metrologické návaznosti na referenční systém IFCC, pojištěný obvykle i unifikací přístrojového vybavení dané geografické nebo profesionální oblasti. Takovou unifikací se vyznačuje již dlouho fungující systém POCT pro diabetiky v regionu Severní Austrálie [9] a již zmíněný systém služeb, poskytovaných ve Skandinávii farmaceuty [5]. Oba jsou založené na přístrojích

(DCA 2000 a DCA Vantage). Nezbytné jsou přitom procesy zacvičení a kontinuální edukace, zohledňující skutečnost, že analýzy vykonávají laboratorní neprofesionálové [10].

I v případě používání s úspěchem validovaných POCT přístrojů je třeba brát v úvahu, že validace obvykle probíhají v prostředí testovacích laboratoří, příznivém k dosažení maximálně spolehlivých výsledků, zatímco běžná rutinní měření jsou v lékařských ordinacích v rukách neprofesionálů, pracujících často za ztížených a stresem více či méně poznamenaných podmínek [10]. Nedávná studie na Michiganské univerzitě, která srovnávala výsledky skoro 2000 měření u pacientů s výsledky centrální laboratoře, našla u 33,5 % výsledků měřených POCT diferencii od laboratorní metody (HPLC) vyšší než požadovaná hodnota celkové chyby u programu NGSP. A to za podmínky, že veškerá POCT měření byla prováděna stejným přístrojem DCA Vantage [11].

V červnu 2016 po náročném testování certifikovala FDA dokonce přístroj POCT Alere Afinion Dx k možnému použití k diagnostice diabetu, nejen tedy k sledování stavu diabetiků [12]. Nicméně Americká asociace diabetu (American Diabetes Association; <http://www.diabetes.org/>) zatím nezměnila názor na to, že k diagnóze diabetu se používá pouze laboratorních metod, prováděných akreditovanými laboratořemi s pravidelnou účastí v programech EHK [7]. Ani názory německých autorů, tedy země s příkladně důsledným systémem kvality, ukotveným spolkovým zákonem (RiliBÄK [13]) nehodnotí stav kvality měření HbA_{1c} systémy POCT jinak, než rozpačitě [14, 15]. Ostatně právě v letošním

roce 2018 dochází v Německu ke kompletní revizi Ri-
liBÁKu zejména ve vztahu k vnitřní a externí kontrole
měření POCT systémy.

V systému EHK byly donedávna velkým problé-
mem používané kontrolní vzorky. Přístroje POCT k sta-
novení HbA_{1c} jsou mimořádně citlivé na jejich matici
a běžné komerční vzorky nelze efektivně použít ani
v případech, kdy jsou bez velkých problémů používa-
né u laboratorních metod stanovení HbA_{1c}. Proto jsme
ve zde uváděných programech SEKK uvedli výsledky
získané pomocí vzorků plných krví diabetiků (elimina-
ce matricových vlivů) a srovnání s referenční metodou
IFCC (zajištění metrologické návaznosti na ni). Tím se
stala kvalita dosažených výsledků měření HbA_{1c} pří-
stroji POCT na rozdíl od dřívějších cyklů, realizova-
ných lyofilizovanými komerčními materiály, objektivně
a efektivně dobře vyhodnotitelná. Navzdory faktu, že
za určitých podmínek vykazuje měření HbA_{1c} přístroji
POCT dobrou kvalitu, výsledky dosažené v programu
SEKK zatím nevyhovují obecným kritériím kvality for-
mulovaným NGSP (viz výše). Hlavní příčiny shrnujeme
následovně:

- Izolovanost uživatelů POCT systémů od aktuálních
poznatků laboratorní medicíny.
- Výběr přístrojů POCT bez koncepce a mnohdy pre-
ference finančně přístupnějších produktů, bez ohle-
du na jejich kvalitu.
- Nerespektování poznatků o kvalitě POCT systémů
publikovaných v literatuře a prověřených v praxi.
- Nedostatky v edukaci obsluhy, spojené s prodejci
často zdůrazňovanou nenáročností obsluhy a cel-
kovou atraktivností přístroje.
- Podceňování vnitřní i externí kontroly kvality měření
POCT.

Literatura

1. **Lenters-Westra, E., Singerland, R. J.** Three of 7
hemoglobin A_{1c} point-of-care instruments do not meet
generally accepted analytical performance criteria. *Clin.
Chem.*, 2014, 60, s. 1062-1072.
2. **De Toro-Crespo, M., Sánchez-Mora, C., Fern-
ández-Riejos, P., Maesa-Márques, J. M., Gonzáles-
Rodríguez, C.** Evaluation of 3 Hemoglobin A_{1c} point of
care instruments. *Clin. Lab.*, 2017, 63/7, s. 1107-1112.
3. **Friedecký, B., Kratochvíla, J.** SKUP – cesta ke zvýšení
kvality péče o pacienty. *Prakt. Léč.*, 2012, 92/10, s. 540-
543.
4. National Glycohemoglobin Standardization Program
USA. Dostupné na: <http://ngsp.org>

5. **Risoy, A. J., Kjome, R. L. S., Sandberg, S., Solvik, U.
O.** Risk assessment and HbA_{1c} measurement in Norwe-
gian community pharmacies to identify people with un-
diagnosed type 2 diabetes-A feasibility studies. *PLoS
ONE* 2018, 13/2, e0191316. [https://doi.org/10.1371/
journal.pone.0191316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191316).
6. **Hirst, J. A., McLellan, J. H., Price, C. P., English, E.,
Feakins, B. G., Stevens, R. J. et al.** Performance of
point-of-care HbA_{1c} test devices: implications for use in
clinical practice - a systematic review and meta-analysis.
Clin. Chem. Lab. Med., 2017, 55/2, s. 167-180.
7. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes
Care* 2018, 41, Supplement 1.
8. **Freckmann, G.** HbA_{1c}-POC-Systeme zur Therapiekon-
trolle und Diagnostik des Diabetes: Ausreichende Qua-
lität und Qualitätskontrolle? *J Lab. Med.*, 2017, 41/5, s.
263-267.
9. **Shephard, M., Shephard, A., Watkinson, L., Mazzoti,
B., Worley, P.** Design, implementation and results of the
quality control program for the Australian government's
point of care testing in general practice trial. *Ann. Clin.
Biochem.*, 2009, 46/5, s. 413-419.
10. **Shephard, M., Mazzochi, B., Watkinson, L., Shep-
hard, A., Laurence, C., Gialamos, A., Bubner, T.**
Evaluation of a training program for device operators
in the Australian government's point-of-care testing in
general practice trial. Issues and implications for rural
and remote practices. *Rural Remote Health*, 2009, 9/3,
10.08.2009.
11. **Manthei, D. M., Wesener, N., Twarkowski, D., Gia-
cherio, D. A., Schroeder, L. F.** Retrospective accuracy
study of point-of-care hemoglobin A_{1c} in field conditions.
Clin. Chem., 2017, 63/3, s. 780-783.
12. FDA public advisory meeting Alere Afinion HbA_{1c} Dx. Food
and Drug Administration July 2016. <http://www.fda.gov>
13. Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Quali-
tätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchun-
gen. *Deutsche Ärzteblatt* 2013, 110/39, A1822.
14. **Heinemann, L., Freckmann, G.** Quality of HbA_{1c} mea-
surement in the practice: The German perspective. *J Dia-
betes Sci. Technol.*, 2015, 9, s. 687-695.
15. **Heinemann, L., Kaiser, P., Freckmann, G., Grote-Ko-
ska, D., Kerner, W., Landgraf, R. et al.** Positionspapier
der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie
der DGKL und der DDG. HbA_{1c} – Messung in Deutsch-
land: Ist die Qualität ausreichend für Verlaufskontrolle und
Diagnose? *Diabetologie* 2018, 13, s. 46-53.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 19. 3. 2018

Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Střelnická 1680
182 00 Praha 8
e-mail: friedecky@sekk.cz