

# **Komutabilita referenčních materiálů a bias měření v laboratorní medicíně**

**B.Friedecký, J.Kratochvíla,  
SEKK Pardubice**

## **Komutabilita-vlastnost RM**

- **Je podmíněna přiměřeností matrice RM a dostatečností její shody s matricí reálných biologických vzorků**

## Pojem komutability (matriční přiměřenosti)

- Schopnost **referenčního materiálu** poskytnout číselně stejné výsledky měření u téhož látkového množství analytu či parametru při použití více měřících postupů, jaké poskytují **reálné vzorky**

## Komutabilita ve slovníku VIM-3 (FDIS srpen 2006)

- Komutabilita je definována v odstavci 5-15 (*commutability of a reference material*)
- Autoři metrologického slovníku VIM -3 kladou důraz na
- ***Komutabilitu (matriční přiměřenost) kalibračních materiálů (kalibrátorů)***
- ***Její sledování s použitím referenčních měřících postupů***

## Používání referenčních materiálů (z pohledu komutability)

### ■ Ke kalibraci

Kalibrací se přenášejí referenční (konvenčně správné) hodnoty na výsledky rutinních měření

### kalibrátory

### ■ K hodnocení měřících procesů

Vyhodnocuje se bias měření jako rozdíl výsledku měření od referenční (konvenčně správné) hodnoty (kontrolní materiály)

## Bias/vychýlení a hodnocení

### ■ Hodnota bias umožní posoudit:

- ❖ návaznost výsledků měření
- ❖ způsobilost laboratoře
- ❖ validaci/verifikaci **pravdivosti**

### ■ Porovnává se hodnota stanoveného bias s hodnotou požadovaného bias

## **Nekomutabilita kalibrátorů**

- Nekomutabilní kalibrátor zvyšuje kalibrační systematickou chybu o chybu, pocházející z nevhodné matrice
- **Nekomutabilní kalibrátor je příčinou kalibrační chyby, i když má dobře určenou/přiřazenou vlastní hodnotu.**

## **Nekomutabilita kontrolních materiálů**

- Spolehlivě určená hodnota bias je hlavním kritériem návaznosti
- Nekomutabilní RM neumožní získat bezpečný závěr o návaznosti výsledků měření
- Nekomutabilní materiál při kontrole nerozpozná kalibrační chybu od matricového vlivu

## **Komutabilita a nové pojetí referenčních materiálů**

- **Nové (Pokyny ISO REMCO) pojetí zahrnuje do rodiny RM certifikované referenční materiály, kalibrátory a kontrolní materiály**
- **Požadavky na komutabilitu RM se rozumí vždy jako požadavky na všechny členy rodiny RM**

## **Komutabilita a norma ISO 17511**

- **Kalibrace IVD musí podle klíčové normy ISO 17511 splňovat (mimo jiné) to, že kalibrátor je komutabilní**
- **Explicitně uvedeno v odstavci 7.1 c)**
- **Komutabilita – matriční přiměřenost kalibrátoru IVD musí být prokázána**

## Hodnocení komutability referenčního materiálu

- Referenční postup měření
- Hodnocený referenční materiál
- Rutinní postup měření
- **Reálný biologický vzorek**
- Stanovení výtěžnosti hodnoty testovaného RM s výtěžností certifikovaného referenčního materiálu
- Komutabilní referenční materiál nesmí mít hodnotu této výtěžnosti významně odlišnou od hodnoty, dosažené u CRM

## Ideální reálný vzorek (v laboratorní medicíně)

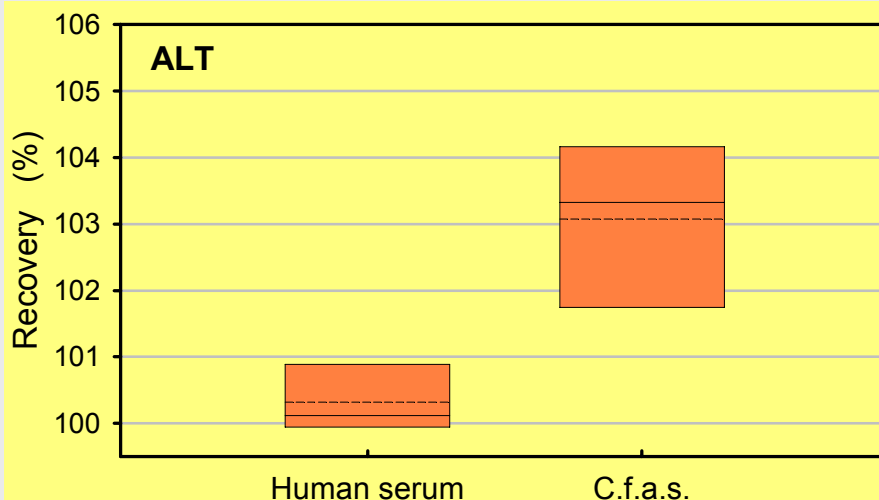
- Směs nativních lidských sér bez obsahu aditiv, skladovaná při  $-80^{\circ}\text{C}$
- Pro testování vyšších hodnot obsahů - koncentrací je nezbytné provést přídavek složek přímo do této směsi

## Hodnocení kalibrátoru Roche c.f.a.s

- **Měřené veličiny:** ALT, AST
- Provedeno Referenční laboratoří DGKL MH Hannover
- **Výtěžnost**
  - Reálný vzorek: ALT 100,3%;  
AST 103,5%
  - Testovaný kalibrátor: ALT 103,7%;  
AST 104,8%

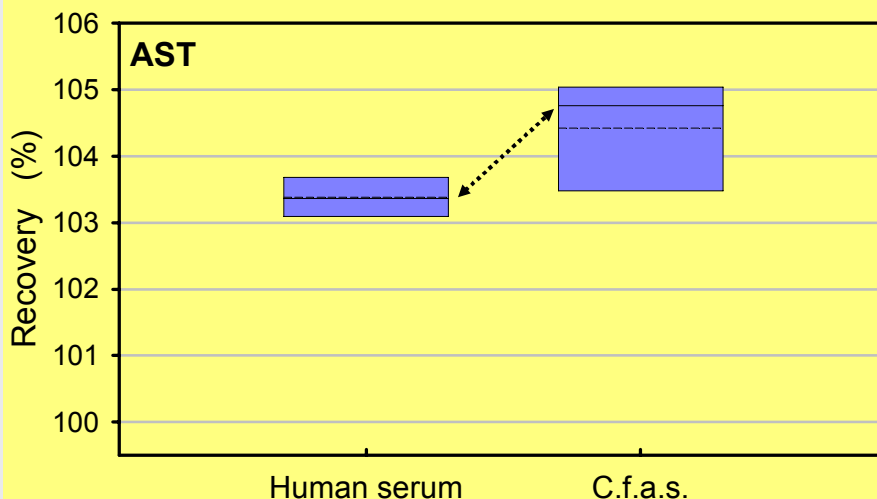
The routine procedure from Roche Diagn. for ALT is very good calibrated.

The commutability of the calibrator C.f.a.s. for ALT is not as good as for AST. (prof. G.Schumann MH Hannover)



The calibration of the routine procedure from Roche Diagn. should be adjusted.

The commutability of the calibrator C.f.a.s. for AST is very good. (*prof. G.Schumann MH Hannover*)



## Shrnutí vyhodnocení kalibrátoru Roche c.f.a.s

- pro stanovení k.k. ALT je hodnota kalibrátoru pravdivější, **ale jeho komutabilita není dostatečná**
- pro stanovení k.k. AST je komutabilita kalibrátoru perfektní, **ale pravdivost nižší**
- bylo by nutné původní hodnotu korigovat na použitý CRM (snížit o cca 4%)



## Zamaskovaná komutabilita

- Nová výrobní šarže XYZ vykazuje vůči dosavadní šarži ABC diferenci 15%
- Obě šarže jsou používány najednou a podrobeny EHK ve stejnou dobu
- Celková variabilita skupiny enormně vzroste
- **Vysvětlit nárůst nekomutabilitou kontrolního materiálu je lákavé.**

## Stanovení $pO_2$ – lze vysvětlit rozdíly nekomutabilitou?

- V cyklu ABR306 pracovalo  **$n = 58$  ABR systémů** jednoho výrobce ABR (*jednalo se o  $n_{syst} = 16$  jeho různých anal. systémů ABR*)
- **$n = 18$**  byl počet jednoho a téhož anal. systému výrobce - značen **Y**
- Přitom výsledky **Y** byly rozdílné (ale vzájemně velmi homogenní) od zbývajících 15 systémů ABR - **X**
  - To snížilo úspěšnost z **90% na 62%**

## Nekomutabilita nebo jiná chyba?

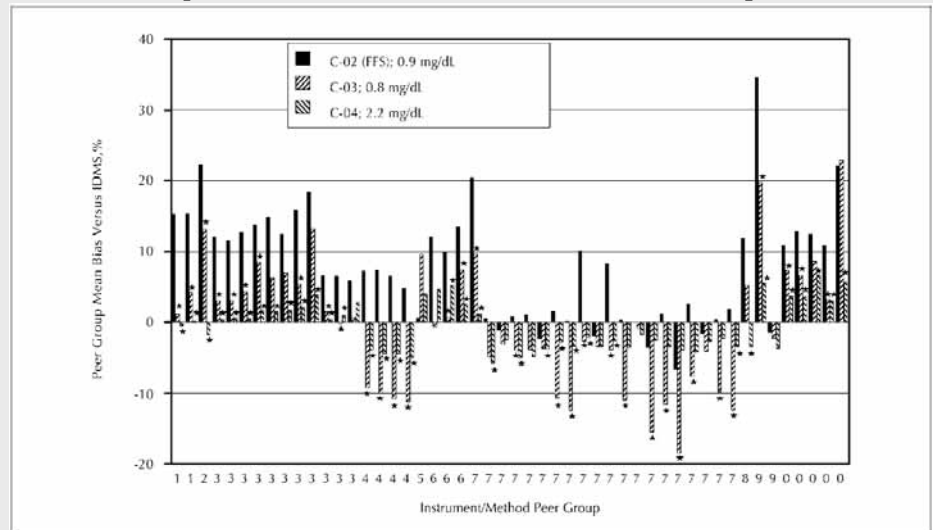
- Všechny výsledky stanovené pO<sub>2</sub> daného anal. systému ABR v CR i Nizozemí byly přibližně stejné
- Jen jedna česká peer group Y skupina n = 18 se výrazně od těchto všech výsledků měření odchylovala
- **Jedná se zřejmě o dostatečně komutabilní kontrolní materiál**
- **Problém lze vysvětlit chybnou kalibrací či jinou chybou výrobce/distributora IVD v CR a NE nekomutabilitou!**

## Bias nebo nekomutabilita? Kreatinin

- Pokus CAP USA cca 1500 účastníků
- 50 metodických skupin
- Kontrolní vzorky s koncentrací, stanovenou referenční metodou GC/MS:
  - Nativní sérum C-02 79,6 mmol.l<sup>-1</sup>*
  - Lyofilizované sérum C-03 s hodnotou 70,7 mmol.l<sup>-1</sup>*
  - Lyofilizované sérum C-04 s hodnotou 194,5 mmol.l<sup>-1</sup>*

# Grafické zobrazení výsledků CAP

(Arch Pathol Lab Med 2005)



## Interpretace grafu

- Přítomnost významné kalibrační chyby (bias) u 75% výsledků „komutabilního“ nativního séra
- Není podstatný rozdíl mezi různými rutinními metodami stanovení kreatininu
- Výsledky vzorku C-04 demonstrují **přítomnost proporcionální systematické chyby víc, než nekomutabilitu**
- Nejpodstatnějším problémem je **vysoká hodnota bias**, problémy s nekomutabilitou jsou zde až druhořadé

## **NORIP 2000**

### **test kalibrátorů kreatininu**

- Kalibrátory výrobců IVD byly použity v mezilaboratorním experimentu (**49 laboratoří**)
- Jejich bias hodnocen pomocí dvou CRM - nativního a lyofilizátu
- Počet měření s bias kalibrátoru nad **4,7%** ( $\geq 0,375 \cdot CV_{\text{biol. celková}}$ ) byl **54%** u nativního a **55%** u lyofilizovaného CRM, **tedy stejný!**

## **Studie NORIP 2005**

### **test kalibrátorů - Kreatinin**

- Mezi jednotlivými pracovními kalibrátory byly nalezeny rozdíly, které nebyly menší, než difference mezi nativním a lyofilizovaným kontrolním materiálem pokusu CAP USA

## **Albumin NORIP – testování pracovních kalibrátorů IVD 2005**

- 5 hlavních skupin IVD, 49 účastníků
- Bias počítán pomocí dvou CRM - nativního a lyofilizovaného (prázdné a plné čtverečky)
- Rozsah bias: **-2% až 10%**
- Počet naměřených bias nad hodnotu  $0,375 \cdot CV_{\text{biol}}$ :  
**68%** u nativního CRM, **66%** u lyofilizovaného CRM (červené čáry)

## **Studie NORIP 2005 test kalibrátorů - Ca**

- **5** hlavních skupin IVD, **49** účastníků
- Bias vypočten pomocí dvou CRM-  
nativního a lyofilizovaného
- Rozsah bias pro šest dominantních  
výrobků IVD **-7% až +8%**
- Vyšší hodnota bias než  $0,375 \cdot CV_{\text{biol}}$  byla  
u **47%** výsledků CRM nativního a **47%**  
výsledků CRM lyofilizovaného (červené  
čáry)

## Poznatky z experimentu NORIP

- **Lze připravit kontrolní materiály lyofilizované a přitom plně komutabilní!**
- Většina kalibrátorů IVD je dodávána rovněž v lyofilizované formě
- Není dostatek informací a průkazů jejich potřebné komutability
- Hodnoty bias, které lze připsat diferencím mezi kalibrátory jsou vysoké

## Nekomutabilita a bias u thyroidních hormonů

- Analyty: TSH, tT4, fT4, tT3
- Experiment : CAP USA 2005
- Materiály
  - Zmrazená směs nativních sér*
  - Standardní lyofilizované kontrolní materiály*
- Bias – difference průměru výsledků měření laboratoře od průměru výsledků měření všech účastníků

## Počet účastníků a počet anal. měřících systémů

- tT4 18 systémů, 1727 účastníků
- fT4 13 systémů, 1964 účastníků
- TSH 19 systémů, 2580 účastníků

## Bias srovnaných analytických systémů

\*  
Následující tabulka uvádí  
bias/vychýlení  
srovnávaných analytických  
systémů měření  
thyroidálních markerů  
\*

<b>Analyt Bias</b>	<b>Nativní séra ~[%]</b>	<b>Kontrol.séra standardní ~[%]</b>	<b>Srovnání bias</b>
<b>tT4</b>	-9,4 až 11,4	-8,4 až 5,2	SHODA
<b>fT4</b>	-21,7 až 15,8	-25,3 až 45,2	NESHODA
<b>TSH</b>	-13,4 až 21,0	-12,6 až 23,7	SHODA

## **Bias u thyroidních hormonů**

- Nápadná shoda mezi úrovní komutability a standardizace (T4 je standardizován nejlépe, fT4 zatím nejhůře)
- Přítomnost významných kalibračních chyb u různých měřících systémů je zřejmá



## Komutabilita - souvislosti

- Problémy s nekomutabilitou jsou větší u metod, založených na málo specifických principech měření (*non-SI traceable*)
- Problémy s nekomutabilitou jsou větší při nižší úrovni standardizace
- Od EHK se často vyžaduje téměř nemožné: objektivně hodnotit málo specifické metody měření
- Navzdory požadavku ISO 17511 **nejsou data o validaci komutability kalibrátorů výrobcí uváděna**