

Teoretické podklady doporučení k použití, výběru a kontrole glukometrů

B. Friedecký, D. Springer, J. Kratochvíla, J. Škrha, T. Zima

Schváleno 26.3.2014 výborem České společnosti klinické biochemie ČLS JEP.

Obsah

1	Norma EN ISO 15197:2013 - nástroj posuzování kvality glukometrů	1
1.1	Preanalytické aspekty kvality měření glukometrů	1
1.2	Analytická kritéria kvality měření glukometrů	2
1.3	Opakovatelnost (preciznost za podmínek opakovatelnosti).....	2
1.4	Mezilehlá preciznost.....	2
1.5	Pravdivost měření	2
1.6	Testování interferencí, uživatelských vlastností a informací od výrobce	4
2	Testování glukometrů	4
2.1	Testování glukometrů v České republice	4
2.2	Testování glukometrů v Německu.....	5
2.3	Testování glukometrů ve Skandinávii	5
2.4	Obsah testování SKUP	6
3	Glukometry u pacientů v kritickém stavu.....	6
4	Externí hodnocení kvality (EHK).....	7
4.1	Účel a provedení	7
4.2	Program EHK SEKK (Česká republika)	7
4.3	Program EHK RfB (Německo).....	7
4.4	Program EHK EQUALIS (Švédsko)	7
5	Pacienti a jejich edukace v oblasti selfmonitoringu diabetu	8
6	Přehled zkratk.....	8
7	Literatura.....	9
Příloha 1	11
Příloha 2	11
Příloha 3	12

1 Norma EN ISO 15197:2013 - nástroj posuzování kvality glukometrů

Norma EN ISO 15197 se zabývá požadavky na testování POCT systémů pro měření koncentrace glukózy v krvi, prováděné u selfmonitoringu diabetiků. Vyšla v roce 2013 v novém znění, které se od předchozí normy ISO 15197:2003 liší některými zpřísněnými kritérii, která vychází z nových možností, které přináší technologický pokrok (2). **Samotná norma přímo stanoví, že testování glukometru v souladu s normou s pozitivním výsledkem musí provést výrobce před uvedením POCT systému na trh. Splnění v normě uvedených požadavků je tedy podmínkou pro uvedení glukometru na trh v zemích EU.**

Norma se zabývá bezpečností výrobku, jeho stabilitou v nejrůznějším prostředí, od vlhkosti po teplotu, obvykle jde soulad s dalšími mezinárodními normami. Definuje i postup uživatelského hodnocení výrobku a to školenými osobami i laiky. Jedna z kapitol se věnuje analytické evaluaci, která zahrnuje vliv interferujících látek, požadavky na stabilitu reagentů a samozřejmě i požadavky na analytiku. Definuje, jaké vzorky je možné použít pro testování, jak postupovat a kritéria, kterým má testovaný přístroj vyhovět.

1.1 Preanalytické aspekty kvality měření glukometrů

Dokumentace dodávaná výrobcem ke glukometru musí obsahovat jasně uvedené vyhodnocení těchto vlivů.

- Hematokrit - vysoký hematokrit falešně snižuje, nízký falešně zvyšuje naměřenou hladinu glukózy
- Hypotenze u pacienta – snížení průtoku krve v perifériích
- Interference xylózy, maltózy případně dalších redukujících látek
- Teplota, nadmořská výška a vlhkost prostředí – vliv na koncentraci kyslíku v prostředí
- Hyperlipidémie – vysoký cholesterol a triacylglyceroly mohou změnit naměřený výsledek

1.2 Analytická kritéria kvality měření glukometru

Ukazateli kvality jsou preciznost a pravdivost měření a jejich kombinace - přesnost měření. Jde o vyhodnocení základního požadavku na uvedené přístroje, kterým je jejich schopnost poskytnout výsledky měření, lišící se od pravdivých výsledků o povolený nebo nižší rozdíl. Testování glukometrů podle této normy vyžaduje zejména určit:

- Opakovatelnost – preciznost měření za souboru podmínek opakovatelnosti měření
- Mezilehlou preciznost
- Pravdivost měření

Postupy přípravy vzorků, jejich požadované koncentrace, postup proměrování, počty proměřovaných vzorků a další podrobnosti jsou v normě obsáhle popsány a je nutné je přesně dodržovat.

1.3 Opakovatelnost (preciznost za podmínek opakovatelnosti)

Podmínka opakovatelnosti měření zahrnuje stejný postup, obslužný personál, stejný měřicí systém, stejné místo i pracovní podmínky a opakování měření na stejném nebo podobných objektech v kratším časovém úseku. Pro testování opakovatelnosti doporučuje norma využití žilní krve odebrané do antikoagulantu, kterou je možné konzervovat vhodným antiglykolytikem doporučeným výrobcem (fluorid, monoiodacetát, maleinimid apod.). Testuje se vždy pět hladin koncentrace glukózy na 10 glukometrech za použití 3 šarží testovacích proužků. Každý vzorek je změřen 10krát a to na každém glukometru a každou šarží. To znamená celkem 1500 stanovení.

Tabulka 1: Koncentrační rozpětí testovaných vzorků pro stanovení opakovatelnosti

Vzorek	Koncentrace glukózy [mmol/l]
1	1,7 až 2,8
2	2,9 až 6,1
3	6,2 až 8,3
4	8,4 až 13,9
5	14 až 22,2

Stabilitu používaného vzorku je třeba ověřit stanovením glukózy srovnávací metodou před začátkem a po skončení série. Vyhovující kritéria je třeba si předem nastavit; např. rozdíl v naměřené koncentrační hladině menší než 4% pro koncentrace > 5,55 mmol/l a pro koncentrace <5,55 mmol/l $\pm 0,22$ mmol/l. K vyhodnocení je třeba vypočítat průměry, SD a CV pro jednotlivé šarže proužků a pro všechna měření dohromady.

1.4 Mezilehlá preciznost

Podmínka mezilehlé preciznosti měření zahrnuje stejný postup měření, stejné místo a opakování měření na stejném nebo podobných objektech v rozšířeném časovém úseku.

Jde o testování shody výsledků měření získaných glukometrem během delšího časového období, které se sleduje během celého testování jako vnitřní kontrola kvality (minimálně 10 dní) a to na 10 glukometrech, třech šaržích měřicích proužků a na třech koncentračních hladinách glukózy. Používá se kontrolní materiál, aby byla zajištěna dlouhodobá stabilita koncentrace glukózy. Simulují se hypoglykémie (1,7 až 2,8 mmol/l), euglykémie (5,3 až 8 mmol/l) a hyperglykémie (15,5 až 23,3 mmol/l). Celkem to znamená provést minimálně 900 stanovení.

Výsledky se prezentují jako průměry, SD a CV pro každý vzorek a šarži měřicích proužků a jako průměry, SD a CV všech měření.

Statistické vyhodnocení opakovatelnosti i mezilehlé preciznosti se provede zvlášť pro hladiny nižší a vyšší než 5,55 mmol/l.

1.5 Pravdivost měření

Pravdivost měření je definována těsností shody mezi aritmetickým průměrem nekonečného počtu opakovaných naměřených hodnot veličiny a referenční hodnotou veličiny. Stanovení pravdivosti se provádí na čerstvých krevních vzorcích v porovnání s referenční metodou validovanou pomocí certifikovaného RM SRM NIST 965. V případě potřeby je nutno korigovat výsledek měření na nulovou hodnotu bias. K testování je potřeba kapilární krev 100 dobrovolníků. Z jednoho vpichu je odebrána krev pro další testování referenční metodou, poté se provede test na dvou glukometrech se třemi šaržemi testovacích proužků. Celkem je provedeno minimálně 600 měření na daném glukometru. Vzorky musí být rozděleny do skupin podle koncentrace glukózy, minimálně 5 musí mít hladinu pod 2,77 mmol/l a 5 nad 22,2 mmol/l.

Tabulka 2: Procentní rozložení vzorků použitých k měření glukózy glukometry a rutinní/referenční metodou

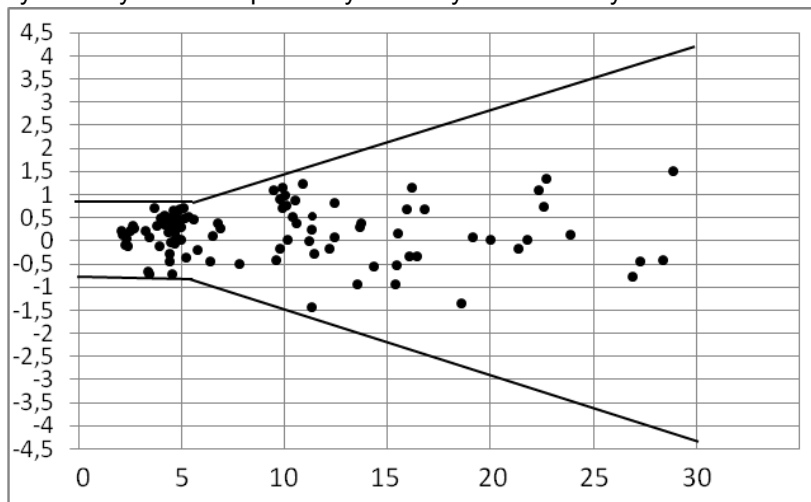
Četnost v % (přibližně)	Koncentrace glukózy [mmol/l]
5	do 2,477
15	2,477 – 4,44
20	4,44 – 6,66
30	6,66 – 11,1
15	11,1 – 16,65
10	16,65 – 22,2
5	nad 22,2

Pro vyhodnocení se užívá dvojí kritérium.

Kritérium A

Více než 95% výsledků měření glukózy se pro koncentrace < 5,55 mmol/l nesmí lišit od referenční metody o více než $\pm 0,83$ mmol/l a pro koncentrace > 5,55 mmol/l se nesmí lišit o více než $\pm 15\%$ (Obr. 1).

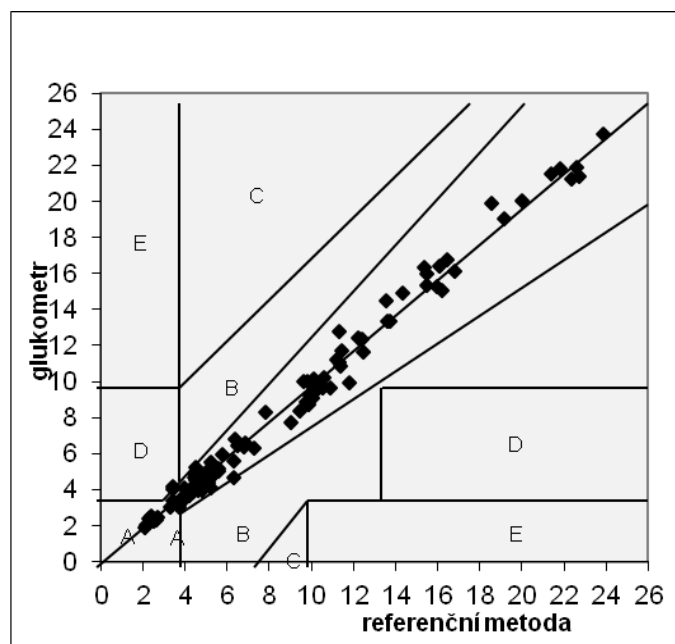
Obrázek 1: Odchylka výsledku získaného glukometrem od hodnoty naměřené hexokinázovou metodou s vyznačenými liniemi povolených odchylek dle normy ISO 15197:2013



Kritérium B

Zároveň musí být 99 % výsledků měření v zónách A a B chybové mřížky (gridu), která je uvedena na Obr. 2. Kritérium platí pro směs výsledků všech tří šarží měřicích proužků. Tento požadavek je upřednostňován pro splnění v případě použití glukometru u diabetiků s diabetem mellitus 1. typu.

Obrázek 2: Příklad rozložení výsledků získaných měřením na glukometru v hodnotící síti dle publikace Parkes JL 2000 (6) a vyžadovaném normou ISO 15197:2013



Toto testování analytických vlastností systému glukometr – měřicí proužek zahrnuje minimálně 3000 analýz. Takový rozsah testování výrobce provede při uvádění výrobku na trh, ale nové testování proběhne i vždy u téhož systému při provedení nějaké zásadní inovace (nové generace systému/glukometru).

1.6 Testování interferencí, uživatelských vlastností a informací od výrobce

Další část normy popisuje testování glukometrů na vliv hematokritu, interferujících látek a stabilitu používaného materiálu v závislosti na způsobu skladování a okolní teplotě. Je vyhodnocena i příkládaná pracovní dokumentace, zda jsou uvedeny všechny podstatné informace a zda jsou i srozumitelné. Nedílnou součástí testování je i hodnocení úrovně obsluhy systému. Jde o hodnocení snadnosti obsluhy, rizikovosti vzniku chyb při zacházení s ním a to jak při použití nového systému zkušenou obsluhou, tak při užívání zcela novým uživatelem. V normě je stanoven minimální počet těchto laických hodnotitelů na 100 osob.

2 Testování glukometrů

Testování glukometru dle normy ISO 15197:2013 je podmínkou uvedení na trh v Evropské unii. Přesto se provádí velmi často další testování na nezávislých odborných pracovištích (Institut für Diabetes-Technologie in Ulm, SKUP apod.). V odborném tisku je možné najít celou řadu testovacích a srovnávacích studií, které se zabývají testováním systémů glukometr – měřicí proužek a hlavně vyhodnocováním shody naměřených výsledků s referenční metodou. Krom těchto studií se objevují i práce, kde se hodnotí kvalita a způsob, jakým se testování provádělo a kdo má pravdu a v čem.

2.1 Testování glukometrů v České republice

Testování glukometrů se v Referenční laboratoři pro klinickou biochemii při ÚLB LD VFN Praha provádí od roku 1987, po otevření evropského trhu se dařilo provádět kontrolu všech dovážených glukometrů. V současné době je Referenční laboratoř pro klinickou biochemii pracovištěm akreditovaným dle normy ISO 17025, která je registrovaná pod č. 1250.3. u Českého institutu pro akreditaci o.p.s. Při testování systému glukometr – měřicí proužek dle akreditovaného postupu se využívá jako referenční metoda stanovení glukózy hexokinázovou metodou.

Požadavek na testování glukometrů, které jsou nabízeny pro selfmonitoring diabetiků i pro ambulance diabetologů a praktických lékařů v České republice, vzešel ze společného jednání České diabetologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. Prováděné hodnocení osobních glukometrů je vypracováno s ohledem nejen na normu EN ISO 15197 (2), ale i doporučení NACB „Summary Guidelines and Recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus“ (1, 3) a české doporučení „Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů“ (4). Testování je prováděno **akreditovaným postupem „Stanovení glukózy systémem glukometr – měřicí proužek pro ověření funkce glukometru“**, kdy jsou srovnávány výsledky měření získané glukometrem s hexokinázovou metodou ve venózní krvi.

Výsledné hodnocení je zaměřeno na uživatele systému a jeho metodika zahrnuje úsporný systém hodnocení dle normy ISO 15197:2013 cenově dostupný a proveditelný v podmínkách testovací laboratoře. Vychází se přitom z toho, že každý testovaný glukometr před uvedením na trh již prošel řádným testováním dle ISO 15197:2013 u výrobce.

K testování v RL se přijímají systémy glukometr – měřicí proužek, žadatel o posouzení dodá 2 glukometry a minimálně 400 proužků ze dvou šarží. Součástí testování je i srovnání výsledků naměřených glukometrem z kapilární a ze žilní krve, které se provádí v duplikátu u 10 dobrovolníků, kteří jsou v době odběru na lačno. Posouzení opakovatelnosti se provádí stanovením z venózní krve na třech koncentračních hladinách v duplikátu (2 šarže, 2 glukometry) 10krát za sebou v jednom dni jedním operátorem. Mezilehlá preciznost se vyhodnocuje ze stanovení, které se provádí po dobu 5 dní na třech koncentračních hladinách kontrolního materiálu, a to měřením v duplikátu při použití jedné šarže proužků na jednom glukometru. Pravdivost se hodnotí srovnáním výsledků naměřených glukometrem s referenční hexokinázovou metodou. Biologický materiál se získává od dobrovolných dárců po podpisu informovaného souhlasu. Navíc je provedeno srovnání výsledků získaných měřením glukózy glukometrem ve vzorcích ze současného odběru kapilární a žilní krve u dobrovolníků, kteří jsou v době odběru na lačno. Vyhodnocení výsledků měření je pak obdobné jako v normě ISO 15197:2013. Souhrnné protokoly dosud úspěšně testovaných glukometrů je možné najít na webové stránce RL (<http://ulbld.lf1.cuni.cz/referencni-lab>).

Tento zkrácený postup používaný RL pro klinickou biochemii v Praze je schopen posoudit, zda glukometr odpovídá požadavkům na použití glukometru v podmínkách českých klinických laboratoří i s přihlédnutím k tomu, zda výrobce provedl vlastní testování (dle ISO 15197:2013) před uvedením na trh v EU tak, jak je povinen.

2.2 Testování glukometrů v Německu

Touto prací se dlouhodobě zabývá pracovní skupina (Arbeitsgruppe) DGKL pro vedením prof. P. Luppy (7). Vedle toho bohatý a komplexní přehled informací, získaných o kvalitě glukometrů představuje soubor prací Institutu pro diabetes a technologie v Ulmu (Německo; <http://www.idt-ulm.de/>). Již v roce 2010 publikovali pracovníci Institutu výsledky testování 27 typů glukometrů, určených pro selfmonitoring pacientů podle postupů a kritérií normy EN ISO 15197:2003. Byly použity vzorky 100 pacientů v šíři koncentrací 1,11 až 33,3 mmol/l glukózy. Více než 40 % testovaných glukometrů požadavkům kvality nevyhovělo (8). V roce 2012 opakovali studii autoři ze stejného Institutu již na 43 typech glukometrů. Kritérium (ještě dle staré normy ISO 15197:2003, tedy povolená odchylka $\pm 20\%$ od referenční hodnoty u vyšších koncentrací) nesplnilo 31 % systémů. U těch POCT systémů, které vyhověly kritériu, se rozdíly od referenční hodnoty pohybovaly v intervalu -14% až 12% (9). Podobně nastavenou studii uskutečnili i pracovníci z Diabetesinstitutu v Heidelbergu. Ani v jejich práci nevyhovělo více než 50% z 19 testovaných glukometrů (10). V současné době testovali pracovníci ulmského Institutu 12 glukometrů již s použitím nové normy EN ISO 15197:2013, tedy s přísnějšími kritérii (odchylka $\pm 15\%$). 83% (10 z 12 glukometrů) vyhovělo kritériu $\pm 15\%$. Přitom reprodukovatelnost určená variačním koeficientem byla u všech glukometrů vždy $CV < 5\%$.

Podle uvedených výsledků se zdá, že dochází postupně zejména u globálních výrobců k zlepšení kvality glukometrů tak, jak se zvýšily nároky na jejich kvalitu (11). Ulmský kolektiv však také testoval variabilitu mezi šaržemi měřících proužků a výsledky dost zchladily případně vznikající optimismus. Předmětem testování bylo pět glukometrů a u každého vždy čtyři šarže měřících proužků. Studie ukázala, že kvalita různých šarží je silně proměnlivá a může být velmi silným zdrojem chyb a omylů. Maximální rozdíly mezi šaržemi různých proužků kolísaly od velmi dobré hodnoty 1 % až k 13 %. Jen dva z pěti systémů vyhověly požadavkům normy ISO 15197:2003 u všech čtyř měřících proužků (12).

I jiní autoři pozorovali při aplikaci přísnější normy ISO 15197:2013 pokles úspěšnosti často používaných testovaných systémů (ze sedmi na tři) a zejména pak potvrdili vysokou variabilitu různých šarží reagentů, kdy u všech tří šarží byl úspěšný jen jeden systém ze sedmi (13).

V příloze 1 jsou uvedeny výsledky aktuálního testování glukometrů skupinou AG POCT DGKL pro účely využití těchto přístrojů pro sledování koncentrace glukózy u gestačního DM.

2.3 Testování glukometrů ve Skandinávii

SKUP (Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care, www.skup.nu) je organizace vzniklá při norském systému externího hodnocení kvality systémů POCT NOKLUS (14, 15) v Bergenu. Věnuje se testování POCT přístrojů v Norsku, Dánsku a Švédsku. Úspěšné testování touto organizací podmiňuje uvedení POCT systému na tamní trhy, do praxe lékařů a hlavně proplácení selfmonitoringu zdravotními pojišťovnami. Většina výsledků je publikována a veřejně přístupná na jejich webu. Některé, většinou negativní výsledky testování, však nejsou při nesouhlasu výrobce veřejně publikovány. Hlavním cílem testování je poskytnout objektivní a na výrobcích a dodavatelích nezávislé informace o kvalitě POCT měřících systémů a jejich analytických a metrologických charakteristikách. SKUP je integrální součástí institucí pro zajišťování analytické kvality ve zdravotnických laboratořích a v linii prvního kontaktu s pacientem Norska (NOKLUS), Dánska (DAK-E - Danish Quality Unit of General Practice) a Švédska (EQUALIS - External quality assurance in laboratory medicine in Sweden). Ty si udržely rozsáhlé

pravomoci při rozhodování a doporučování přístrojů POCT pro zdravotnické účely. Před vlastním testováním se rozhoduje nejprve jaké analyty a parametry jsou vhodné pro POCT stanovení v linii prvního kontaktu s pacientem. Tato rozhodnutí jsou realizována na vládní úrovni za účasti odborných lékařských společností z oblasti laboratorní medicíny, příslušné výše uvedené organizace (NOKLUS, DAK-E a EQUALIS) a odborných lékařských společností praktických lékařů a pediatrů. Teprve pro tyto dohodnuté a na vládní úrovni schválené analyty a parametry (jejichž vyšetření jsou pak také zároveň hrazena zdravotními pojišťovnami) se na základě nabídky firem hodnotí jednotlivé vhodné systémy POCT. SKUP plánovitě testuje POCT systémy pro analyty a parametry schválené pro použití v POCT režimu ve Skandinávii (16). Od roku 2013 má SKUP/NOKLUS smlouvu o spolupráci s italským centrem CIRME (The Centre of Metrological Traceability in Laboratory Medicine) v Miláně. CIRME se zabývá referencí a metrologickými aspekty laboratorní medicíny ze všech jejích hledisek ve spolupráci s BIPM/JCTLM. Účelem spolupráce SKUP a CIRME je zajistit standardizaci měření POCT, pravdivost a srovnatelnost výsledků jejich měření na úrovni srovnatelné s klinickými laboratořemi. To je přesně ten problém, který není ani firmami, ani řadou odborníků dostatečně zdůrazňován a naopak je často bagatelizován a zanedbáván zejména z důvodů obchodní politiky.

2.4 Obsah testování SKUP

Průběh testování je dán normou ISO 15197:2003 do konce roku 2012 a normou ISO 15197:2013 od roku 2013. Preciznost se posuzuje jako hodnota opakovatelnosti měření na třech koncentračních hladinách.

Celková chyba se hodnotí jako diference hodnot naměřených testovaným POCT přístrojem, od hodnot verifikovaných a kontrolovaných laboratorních metod s prokázanou metrologickou návazností pracujících za užití referenčních materiálů CRM, ERM a SRM. Ty mají verifikovanou hodnotu své preciznosti a v případě glukózy jsou navíc adjustované (rekalibrované) pomocí certifikovaného referenčního materiálu SRM NIST (v posledních letech jde o SRM 965 b). Standardní součástí testování glukometrů je vyhodnocení vlivu hematokritu. Analyzují se vzorky pacientů (cca 80 až 100), pro vnitřní kontrolu kvality se používá kontrolních materiálů výrobců nebo doporučených výrobců. Při testování uživatelského komfortu bývají někdy pacienti rozdělováni do dvou skupin. Jedna z nich podstupuje školení v obsluze, druhá nikoliv.

Nedílnou součástí testování je i hodnocení úrovně obsluhy (user-friendliness) POCT systému. Jde o hodnocení snadnosti obsluhy, rizika vzniku chyb při zacházení s ním (stabilita reagentii, způsob skladování, vliv teploty aj.), možnosti provádění VKK a EHK a také velikost a vzhled přístroje. Na tomto hodnocení se aktivně podílejí přímí uživatelé testovaných glukometrů. Součástí hodnocení je i vlastní komentář výrobce/dodavatele.

Testování se provádí zásadně na objednávku výrobce. U testovaných POCT systémů (zejména glukometrů) je výrobcem někdy i specifikováno, zda jsou určeny výhradně pro selfmonitoring, práci v ordinaci lékaře, nebo také k použití v laboratořích.

Pokud není testování úspěšné, zůstávají výsledky důvěrné a nepublikují se. V seznamu mohou také samozřejmě chybět POCT systémy, které nebyly zejména z výše uvedených důvodů (neschválení na vládní úrovni) vůbec ve SKUP testované nebo například nebylo testování objednané výrobcem. V příloze 2 jsou uvedeny všechny publikované výsledky testování provedené v posledních letech. Starší testování není uvedeno, obvykle jde o již morálně zastaralé a nepoužívané typy.

3 Glukometry u pacientů v kritickém stavu

Pacienti v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče vyžadují léčbu inzulinem k léčbě hrozící hyperglykémie. Při udržování hodnot glykémie pod 6,1 mmol/l během léčby u nich významně klesá mortalita (17,18,19,20), ale souběžně i významně roste riziko hypoglykemií. Chyba měření koncentrace glukózy glukometry TE > 20 % vede k významnému zvýšení chyb v dávkování inzulinu (> 0,2%) s možným poškozením pacienta (21).

Sledování glukózy u pacientů v kritickém stavu má tři faktory, které je nutné uvažovat ve vzájemné souvislosti (17):

- hyperglykémie (důsledek stavu a jeho řešení dávkováním inzulinu)
- hypoglykémie (důsledek chybného dávkování inzulinu)
- variabilita výsledků měření glukózy (důsledek nedostatečné kvality použitých glukometrů).

Je tedy jádrem problému a bezpečnosti péče o pacienta úzké provázání klinického a technického (analytického) přístupu. Požadavky na analytickou kvalitu glukometrů, pokud se používají ke kontrole pacientů v kritickém stavu, se liší. V doporučeních ADA a NACB a normě ISO 15197 je uvedena maximální chyba TE ≤ 15 %, Karon (22) uvádí TE < 12%, někteří další autoři uvádí dokonce 8 %. Scott uvádí, že glukometry nejsou k takovému účelu vůbec určeny a vhodné (23). Experti mezinárodní společnosti intenzivní péče a urgentní medicíny došli na kongresu v Bruselu 2012 k závěru, že **glukometry nejsou vhodným nástrojem péče o kriticky nemocné pacienty**. Nové doporučení pro použití glukometrů v kritické péči zpracovávají pracovní skupinou IFCC do problému snad brzy vnese světlo.

Řešením pro sledování koncentrace glukózy u pacientů v kritickém stavu je měření koncentrace glukózy návazné na referenci (bez signifikantní hodnoty bias) (19).

- zvýšení počtu měření, nejlépe přechodem na kontinuální sledování koncentrace glukózy (CGM), kalibrovaného bez signifikantního bias
- vědeckější pojetí problému (validace používaných algoritmů, orientace v problémech analytické kvality a metrologické návaznosti měření).

4 Externí hodnocení kvality (EHK)

4.1 Účel a provedení

EHK (EQA) je součástí procesů monitorování kvality výsledků měření. Principem EHK je provádění mezilaboratorních porovnávání zkoušek. Je organizováno a vyhodnocováno poskytovateli EHK a požadavky na akreditaci EHK upravuje mezinárodní norma ISO 17043.

EHK vhodně doplňuje jiné prvky procesu zajištění kvality, kterými jsou validace, verifikace, interní kontrola kvality, měření dostupných referenčních materiálů a zajištění metrologické návaznosti výsledků měření (24). Vyhodnocení výsledků měření v rámci EHK umožní účastníkovi detekci případných neočekávaných zdrojů chyb/nejistot, usnadní odstranění analytických problémů, vede ke zlepšování kvality měření a tím i péče o pacienty. Programy EHK poskytují rovněž srovnání kvality obsluhy a údržby systémů. Poskytují i informace o úrovni edukace a výcviku personálu a data o trendu reprodukovatelnosti v čase. Dovolují sledovat i stabilitu měření při výměně šarží měřicích proužků. Níže je uveden popis 3 poskytovatelů EHK akreditovaných podle výše uvedené normy.

4.2 Program EHK SEKK (Česká republika)

V naší republice je organizováno EHK stanovení glukózy pro POCT systémy tak, že dvakrát ročně dostává přihlášený účastník EHK dva vzorky o neznámé koncentraci glukózy, u nichž stanoví koncentraci glukózy svým systémem a odešle výsledky měření zpět poskytovateli s přesnou specifikací použitého systému/glukometru. Jako vzorky EHK se používá lyofilizované sérum s hodnotami glukózy určenými referenční metodou ID-MS v akreditované referenční laboratoři a paralelně též vztažnými hodnotami, určenými jako robustní průměr výsledků dosažených stejnorodou skupinou systémů (glukometrů). Pracoviště, která nedisponují potřebným laboratorním vybavením, si mohou objednat jednoduchou soupravu určenou pro správné odměření rekonstituentu. Kritériem hodnocení je rozdíl výsledků měření účastníka od této hodnoty robustního průměru, který by měl být $\pm 10\%$ (D_{max}). Celkové výsledky jsou k dispozici na stránkách poskytovatele EHK (www.sekk.cz v sekci EHK) pod označením GLC – Stanovení glukózy (včetně glukometrů). Vzhledem k tomu, že používaný vzorek nemůže být z důvodu stability shodný s kapilární krví je možné, že se naměřené výsledky budou lišit od hodnot stanovených referenční metodou, ale rozhodně by se neměly lišit v rámci jednotného používaného systému glukometr – měřicí proužek. Každý účastník si v rámci tohoto programu může otestovat až 10 glukometrů. Reprodukovatelnost (i opakovatelnost) moderních systémů dosahuje běžně hodnot $CV \leq 5,0\%$. V případě, že stejný výrobce vyrábí (vyráběl) více typů glukometrů, umožňují výsledky EHK posoudit, zda dochází k trendu zvýšení/snížení kvality v čase.

Na grafu v příloze 3 jsou uvedeny je vidět, že stejné systémy poskytují v čase podobné výsledky, ačkoliv se naměřená koncentrace glukózy může značně lišit od referenční hodnoty uváděné pro kontrolní vzorek.

4.3 Program EHK RfB (Německo)

Podobá se programu EHK SEKK. Zde ale probíhají 4 cykly ročně, každý se 2 vzorky. Vzorky jsou opět lyofilizované krevní vzorky. Jejich koncentrace glukózy je stanovena referenční metodou ID-MS v akreditované referenční laboratoři. I zde jako vztažné hodnoty pro účastníky EHK slouží průměry výsledků měření jednotlivých stejnorodých skupin glukometrů, stejně jako v SEKK. V dlouhodobém časovém horizontu dosahují tyto výsledky srovnatelných hodnot reprodukovatelnosti s výsledky SEKK. Podrobnosti jsou na webové adrese: <http://www.dgkl-rfb.de/> v oblasti „Ringversuche“ a cyklů „GL“.

4.4 Program EHK EQUALIS (Švédsko)

Vzorky EHK jsou tvořeny nativní kapilární krví. Velmi pozoruhodný je malý počet typů používaných POCT systémů/glukometrů. Přes 90 % účastníků EHK pracuje s přístroji HemoCue, maximálně 0,6 % účastníků pracuje s glukometry, které nejsou prokazatelně testovány v programu SKUP. Nižší počet typů používaných glukometrů při jejich vysoké kvalitě příznivě působí na úroveň péče. Reprodukovatelnost výsledků měření jednotlivých glukometrů se pohybovala (listopad 2013) v intervalu 3,1 % až 9,6 %, tedy na srovnatelné úrovni jako u EHK SEKK a RfB. Použití kapilární krve o shodné matici se vzorky krve pacientů umožňuje odhad hodnot bias. Problémem ale je získání, stabilita a expedice takových vzorků. Interval bias se pohyboval v zmíněném cyklu v rozmezí -2,1 až 5,3 %. I zde je prokázáno, že není standardizace kalibrace u jednotlivých výrobců glukometrů zatím dostatečná. Je možné se zúčastnit až 10 cyklů ročně, avšak veškerá

dokumentace je výhradně ve švédštině. Podrobnosti jsou na webové adrese:
<http://www.equalis.se/en/start.aspx>

5 Pacienti a jejich edukace v oblasti selfmonitoringu diabetu

Podrobný rozbor publikovaných dat, zejména pak dat randomizovaných studií umožnil dojít k závěru, že selfmonitoring glukózy je efektivním nástrojem péče u diabetu 1. typu a u diabetu 2. typu, pokud je pacient léčen inzulínem. U pacientů s diabetem 2. typu neléčených inzulínem je po 12 měsících selfmonitoring jen málo efektivní a nezvyšuje kvalitu života pacienta nebo jeho komfort (25). V případě diabetu 2. typu, léčeného orálními antidiabetiky, se doporučuje provádět selfmonitoring jen na počátku léčby a také při její případné změně. V ostatních případech se připouští možný pozitivní vliv selfmonitoringu glukometry například vlivem psychických faktorů, ale přímý efekt na prevenci choroby a kvalitu života nelze zatím prokázat.

Už v roce 2005 až 2007 byl v Austrálii (kde je nutnost POCT dána charakterem a nízkou hustotou osídlení) vládou financován rozsáhlý projekt výcviku a vzdělávání pacientů a kontroly analytické způsobilosti pracovníků v ordinacích praktických lékařů. Součástí programů byly audiovizuální pomůcky, praktická školení, vyhodnocování kvalifikace. Tedy přístup komplexní a cílený na péči o pacienta (26).

V souladu se závažností péče o diabetiky a s požadavky na její komplexnost je standardem edukace pacientů při selfmonitoringu glukózy v krvi vypracovaná experty americké asociace pro diabetes (ADA) v USA v roce 2012. (27). Předpokládá intenzivní a souvislou činnost, směřující k léčbě diabetu, kvalitě života diabetiků, k jejich soustavné edukaci, ale i k prevenci stupně rizika diabetu. Součástí tohoto standardu jsou činnosti expertů, lékařů, sester, pacientů, instruktorů, diabetologů, farmaceutů a dietologů. Obsáhlý, na internetu volně přístupný materiál britských diabetologů Diabetes UK (Care, Connection, Campaign) www.diabetes.org.uk, řeší problémy diabetu zcela komplexně a na vysoké úrovni EBM medicíny. Informace jsou rozděleny pro laiky, pacienty a zdravotní profesionály. K dispozici je přístup k informačním materiálům, informační e-mailové adresy, řešení problémů s inzulínovými pumpami, kontinuálním měřením hladiny glukózy a konektivitou (propojení se smartphony, tablety, notebooky atd.). Obsáhlý materiál k informaci a edukaci diabetiků poskytuje také Německá společnost pro diabetes na volně přístupných stránkách <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>.

V České republice jsou informace pro pacienty k dispozici na adrese www.diab.cz.

Využívání internetu a vzdělávání pacientů pomocí e-learningu bude mít velký význam pro efektivní uplatnění překotně se rozvíjejících prvků konektivity glukometrů.

6 Přehled zkratk

AACC	American Association for Clinical Chemistry (USA) Americká společnost pro klinickou chemii
ADA	American Diabetes Association (USA) Americká diabetologická společnost
Bias	Vychýlení měření – míra systematické chyby měření
BIPM	Bureau international des poids et mesures Mezinárodní úřad pro váhy a míry
CGM	Continuous glucose monitoring Kontinuální monitorování glukózy
CIRME	The Centre of Metrological Traceability in Laboratory Medicine (Itálie) Centrum studia metrologické návaznosti v laboratorní medicíně
CRM	Certified Reference Material Certifikovaný referenční materiál
CV	Coefficient of variation Variační koeficient – relativní směrodatná odchylka
DAK E	Danish Quality Unit for General Practice Dánský systém kontroly kvality pro praktické lékaře
DM	Diabetes Mellitus
EBM	Evidence based medicine Medicína založená na důkazech
EHK	Externí hodnocení kvality
EN	European Standard (Europäische Norm), Evropská norma
EQUALIS AB	External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden Poskytovatel EHK v laboratorní medicíně ve Švédsku
ISO	International Organization for Standardization

	Mezinárodní organizace pro normalizaci – vydává mezinárodní normy
JCTLM	Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (BIPM) Mezinárodní společná komise pro návaznost v laboratorní medicíně
LMPG	Laboratory Medicine Practice Guideline
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry (USA) Americká národní akademie klinické biochemie
NIST	National Institute of Standards and Technology (USA) Americký Národní ústav pro normalizaci a technologie (dříve NBS)
NOKLUS	Norwegian Quality Improvement of Primary Care Laboratories Skandinávské centrum EQA pro řízení kvality v oblasti první linie kontaktu s nemocným (POCT)
POCT	Point of Care Testing Testování u lůžka nemocného či v přímém kontaktu s ním
RfB	Referenzinstitut für Bioanalytik Poskytovatel EHK pro laboratorní medicínu v Německu
Rilibäk	Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde Německý zákon, předpis Spolkové lékařské komory k zajištění kvality v klinických laboratořích (nová verze je platná od 1.4.2008)
RL	Referenční laboratoř pro klinickou biochemii při ÚLBDL 1.LF UK a VFN Praha
RM	Referenční materiál
SD	Standard deviation, Směrodatná odchylka
SKUP	Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care Skandinávské testovací a vývojové centrum pro laboratorní přístroje v primární péči
SRM	Standard Reference Material (obdoba CRM) (USA) Standardní referenční materiál NIST
Target value	Vztažná hodnota
ÚLBDL VFN	Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice

7 Literatura

- 1 The National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines and Recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Ed. D.B.Sacks. January 2011. Dostupné na: http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/diabetes_update/Documents/DiabetesEntireLMPG.pdf
- 2 EN ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneve 2013.
- 3 Sacks DB, Arnold M, Baktris GL, Arnold M, Bruns DE, Horvath AR at al.: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011,57:793-798.
- 4 Friedecký B, Zima T, Kratochvíla J, Springer D.: Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů, dostupné na <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni>
- 5 Bernstein R, Parkes GL, Goldy A, Brown D, Harrison B at al.: A new test strip technology platform for self-monitoring of blood glucose. J Diabetes Sci Technol 2013,7:1386-1399.
- 6 Parkes J.L. et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood-glucose. Diabetes Care. 2000, 23 (8) pp. 1143–1148.
- 7 Koschinsky T. at al.: Sind POCT-Systeme für die Diagnostik des Gestationsdiabetes geeignet? Kongress DGKL Dresden 23 – 26. 10. 2013. Clin Chem Lab Med 2013,51/10:eA1 – eA85.
- 8 Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S at al.: System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther 2010,12,3:221-231.
- 9 Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M at al.: System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. J Diabetes Sci Technol 2012,1,6:1060-1075.
- 10 Hasslacher C, Kulozik F, Platten I: Accuracy of self monitoring blood glucose systems in

a clinical setting: application of new planned ISO-standards. *Clinical Laboratory* 2013;59(7-8):727-33

11 Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Link M, et al.: Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement repeatability. *Diabetes Technol Ther* 2014,16(2):113-122.

12 Baumstark A, Pleus S, Schmid C, Link M, Haug C.: Lot-to lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol* 2012,6/5:1076-1086.

13 Brazg RL, Klaff LJ, Partin CC.: Performance variability of seven commonly used self-monitoring of blood glucose systems: clinical consideration for patients and providers. *J Diabetes Sci Technol* 2013,7:144-152.

14 Friedecký B, Kratochvíla J.: SKUP – cesta ke zvýšení kvality péče o pacienty. *Prakt Lék* 2012 92/10 492-495.

15 Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care. (Dostupné na: www.skup.nu)

16 Sandberg S, Nordin G.: Osobní sdělení

17 Krinsley JS.: Understanding glycemic control in the critically ill: 2011 update. *Hosp Pract* 2011,39/2:47-55.

18 Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devedra AN, Schuetz P, Maurer PM et al.: Diabetic status and the relation of three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multi-center cohort study. *Crit Care* 2013 Mar 1;17(2):R37.

19 Gielen M, Vlaselaers D, Van den Berghe G.: Glucose in the ICU-evidence, guidelines and outcomes. *N Engl J Med* 2012,20:2451-2453.

20 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 Nov 8;345(19):1359-67.

21 O’Kane MJ.:The accuracy of point-of-care glucose measurement. *Ann Clin Biochem* 2012,49:108-109

22 Karon BS, Boyd JC, Klee GG.: Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modelling. *Clin Chem* 2010,56/7:1091-1097.

23 Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB.: Tight glucose control in the intensive care unit. Are glucose meters up to the task? *Clin Chem* 2009,55:18-20.

24 Friedecký B, Kratochvíla J, Budina M, Jabor A, Zima T.: Doporučení ČSKB k systému externího hodnocení kvality (dále jen EHK). 2006 Dostupné na <http://www.cskb.cz> v oddíle Doporučení.

25 Malanda UL, Velschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, et al.: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012,18 CD 005060.

26 Shephard MD, Mazzachi BC, Watkinson L, Shephard AK, Laurence C et al.: Evaluation of a training program for device operators in the Australian Governants Point-of-Care Testing in General Practice trial: issues and implications for rural and remote practices. *Rural Remote Health* 2009,9:1189.

27 Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P et al.: National Standard for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2012,35,2393-2401.

Příloha 1

Glukometry splňující kvalitativní kritéria pro sledování gestačního DM v Německu (2013)

Glukometr	Výrobce
Accu-Chek Aviva; Performa Nano	Roche Diagnostics
Contour XT	Bayer Vital
Free Style Freedom Lite; FreeStyle Lite	Abbott
HemoCue Glucose 201 RT	HemoCue
StatStrip	Nova Biomedical

Příloha 2

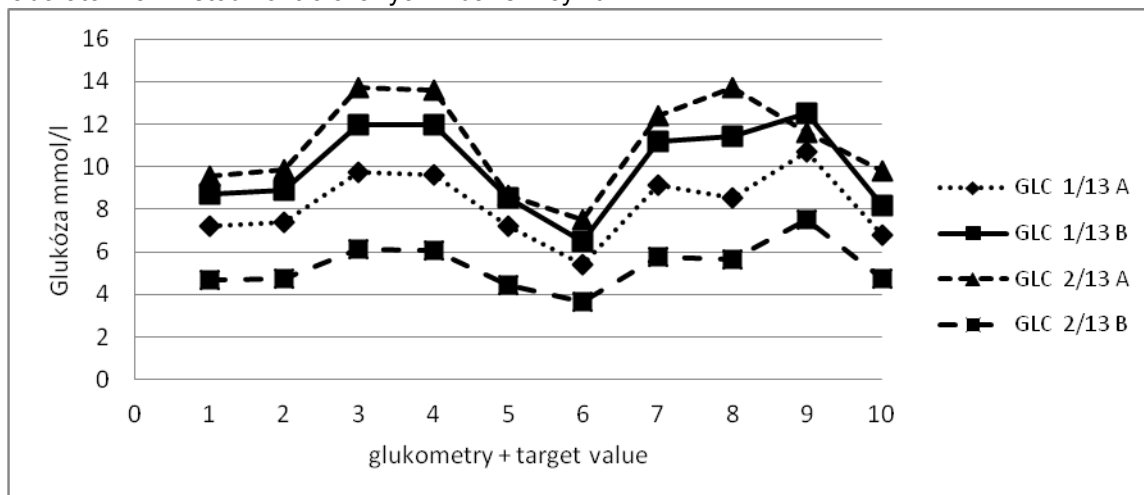
Seznam úspěšně testovaných glukometrů ve SKUP od roku 2006 do roku 2014

Glukometr	Použití *)	Rok testování	Kdo požadoval
Wellion Calla Light	SM	2014	Med Trust GmbH
Mylife Unio	SM + LP	2013	Bionime Corp.
Accu-Chek Mobile	SM + LP	2013	Roche Diagnostics
Accu-Chek Aviva	SM + LP	2013	Roche Diagnostics
StatStrip	SM + LP	2013	Nova Biomed.Corp.
Mendor Discreet	SM	2012	Mendor Oy
Contour XT	SM + LP	2012	Bayer
Accu-Chek Performa	SM + LP	2011	Roche
OneTouch Verio	SM + LP	2011	LifeScan
Free Style LITE	SM + LP	2010	Abbott
Contour	SM + LP	2009	Bayer
Accu-chek Mobile	SM	2009	Roche Diagnostics
Gluko Men LX	SM	2009	Menarini
DANA Diabecar IISG	součást inzulínové pumpy	2009	Medical Home
Free Style LITE	SM	2007	Abbott
Ascensia Breeze	SM	2007	Bayer
HemoCue Monitor (HemoCue glucose)	SM + LP	2006	HemoCue

*) SM = selfmonitoring; LP = ordinace lékařů, klinické laboratoře

Příloha 3

Přehled průměrů výsledků měření pro 9 glukometrů v cyklech GLC1/13 aGLC2/13. Target value je hodnota získaná referenčním měřením kontrolního materiálu, ke které se vztahují výsledky všech klinických laboratorních metod kontrolovaných v daném cyklu.



1 – Accu-Chek Performa, Nano, 2 – Accu-Chek Inform II, 3 - One Touch Vita, 4 - One Touch Ultra, 5 - Nova StatStrip, 6 – Contour, 7 - Optium Xceed, 8 - Glucocard Arkray, 9 – Element, 10 - target value