

Standardizace stanovení glykovaného hemoglobinu

V 8. čísle *Clinical Chemistry* bylo publikováno mezinárodní doporučení ke standardizaci stanovení hemoglobinu A1c, klíčového analytu pro posuzování dlouhodobé hladiny glukózy v krvi [*Clinical Chemistry*, 2007, 53, 8, p. 1562–1564]. Zveřejnění dokumentu předcházela mnohaměsíční bouřlivá diskuse nad jeho návrhem a vznik řady pozměňovacích návrhů. Finální verze je výsledkem dohodovacího jednání, které se konalo v Miláně na jaře 2007. Přesto lze očekávat, že diskuze bude dále pokračovat i v nejbližší budoucnosti. Pro usnadnění představy o předmětu sporů jsme pro naši odbornou obec připravili úplný překlad doporučení.

Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement

American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), and International Diabetes Federation (IDF)

Stanovení hemoglobinu A1c je už více než dvě desetiletí zlatým standardem pro posouzení dlouhodobé glykémie. Vycházejíce z poznání, že vyšší hodnoty HbA1c zvyšují pravděpodobnost mikrovaskulárních (a pravděpodobně i makrovaskulárních) komplikací diabetu, používali kliničtí lékaři výsledky stanovení HbA1c při svých terapeutických rozhodnutích, a toto vyšetření se tak stalo základním kamenem určujícím diabetologickou péči.

V klinickém světě se předpokládalo, že výsledek stanovení HbA1c odráží průměrnou glykémii několika předchozích měsíců. Údaje potvrzující tento předpoklad však nejsou příliš stabilní [1–5]; koncentrace glukózy nebyly měřeny natolik často, aby mohl být vypočítán skutečný „průměr“. V zájmu lepšího porozumění a dokumentace vztahu mezi HbA1c a průměrnou koncentrací glukózy v krvi byla iniciována mezinárodní studie používající časté kapilární měření a kontinuální monitorování glukózy. Výsledky této studie budou známy přibližně v září 2007. Ačkoliv někteří kliničtí lékaři již poskytují pacientům informaci o jejich „průměrné glukóze v krvi“ na základě prostého převodu aktuálních výsledků HbA1c [6] na výraz bližší hodnotám získaným z pacientova self-monitoringu, výsledky studie slibují přinést přesnější algoritmus konverze.

Na základě práce National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) ve Spojených státech a podobných programů v jiných částech světa bylo harmonizováno stanovení HbA1c formou referenčních metod, které měří směs glykohemoglobinů [7–9]. Nicméně, k dosažení jednotnější standardizace je žádoucí mít referenční metodu, která měří pouze jeden dobře definovaný analyt.

Po několika letech práce tedy vyvinula Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC)

novou referenční metodu, která stanovuje koncentraci pouze jednoho druhu molekuly glykovaného HbA1c [10, 11]. Výsledky nové referenční metody byly také srovnány s výsledky stávajících metodologií [12] a vzájemný vztah lze vyjádřit jednoduchými regresními rovnicemi („master equations“). Nutno podotknout, že nová referenční metoda se používá jen pro standardizaci měření HbA1c a nemůže být používána v klinických laboratořích pro (rutinní, pozn. překl.) stanovení HbA1c.

V souladu se stanovením jiných analytů navrhla IFCC také vydávání výsledků ve vědecky správných jednotkách, tj. mmol/mol [13]. Následkem obou změn navrhovaných IFCC je změna numerických hodnot výsledků poskytovaných klinikům. Například hodnota 5 % by byla ~33 mmol/mol a hodnota 8 % by byla ~65 mmol/mol.

(Poznámka redakce: Uvedené příklady platí pro starou DCCT kalibraci. V České republice je od 1. 1. 2005 akceptována IFCC kalibrace, pro kterou platí, že výsledky v mmol/mol jsou desetinásobkem procentuálních hodnot – hodnota 5 % = 50 mmol/mol, 8 % = 80 mmol/mol apod.)

Jaké jsou důsledky uvedených aktivit?

Nástup nové referenční metody pro standardizaci výsledků stanovení HbA1c spolu s předjímanou dokumentací toho, že stanovení opravdu ukazuje průměrnou koncentraci glukózy v krvi, vedl celosvětově k návrhům mnoha změn ve vykazování výsledků stanovení HbA1c. Pro získání shody na dalším postupu se 4. května 2007 konalo setkání v italském Miláně a na něm byla uzavřena konsenzuální dohoda. Představitelé Americké diabetologické asociace, Evropské asociace pro studium diabetu, Mezinárodní diabetologické federace a IFCC přijali následující prohlášení:

1. Stanovení HbA1c by mělo být celosvětově standardizováno včetně referenčního systému a sdělování výsledků.
2. Nový referenční systém IFCC pro HbA1c představuje jediný validní základ pro standardizaci tohoto stanovení.
3. Výsledky stanovení HbA1c se musí celosvětově vyjadřovat v jednotkách IFCC (mmol/mol) a v odvozených jednotkách NGSP (%) za použití převodní rovnice IFCC-NGSP (master equation).
4. Jestliže probíhající studie „average plasma glucose study“ splní předem určená kritéria, bude za vhodnou interpretaci výsledků HbA1c považována také průměrná hodnota glukózy vypočítaná z výsledku HbA1c (A1c-derived average glucose, ADAG).
5. Cíle glykemické kontroly, objevující se v klinických směrnících, by se měly vyjadřovat v jednotkách IFCC, v odvozených jednotkách NGSP a jako ADAG.

Všechny organizace souhlasící s tímto konsenzuálním prohlášením navrhuje, aby tato doporučení byla zavedena globálně a co nejdříve. Věříme, že tato dohoda přispěje k celosvětové srovnatelnosti výsledků

HbA1c v souladu s pokrokem vědeckého poznání analytických a biochemických aspektů stanovení HbA1c. Vyjadřování výsledků stanovení ve vědecky správných jednotkách spolu s jejich klinicky relevantní interpretací není ničím neobvyklým (např. kreatinin a vyjadřování rychlosti glomerulární filtrace). Pro klinické pracovníky to bude příležitostí převést koncept dlouhodobé glykémie do termínů a jednotek, které jsou nevhodnější pro pacienty, o něž pečují.

Consensus Committee

- za IFCC: Jocelyn Hicks, PhD, Mathias Müller, MD, Mauro Panteghini, MD, PhD, Garry John, PhD,
- za ADA: Larry Deep, MD, John Buse, MD, PhD, David M. Nathan, MD, Richard Kahn, PhD,
- za EASD: Ele Ferrannini, MD, Robert Heine, MD,
- za IDF: Martin Silink, MD, Jean-Claude Mbanya, MD.

Literatura

1. Koenig, B. S., Peterson, C. M., Kilo, C., Cerami, A., Williamson, J. R. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*, 1976, 25, p. 230–232.
2. Svendsen, P. A., Lauritzen, T., Soegaard, U., Nerup, J. Glycosylated hemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1982, 23, p. 403–405.
3. Nathan, D. M., Singer, D. E., Hurxthal, K., Goodson, J. D. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, p. 341–346.
4. Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H. M., Little, R. R., England, J. D., Tennil, A., Goldstein, D. E. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2002, 25, p. 275–278.
5. Murata, G. H., Hoffman, R. M., Duckworth, W. C., Wendel, C. S., Shah, J. H. Contributions of weekly mean blood glucose values to hemoglobin A1c in insulin-treated type 2 diabetes: the diabetes outcomes in veterans study (DOVES). *Am. J. Med. Sci.*, 2004, 327, p. 319–323.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care-2007. *Diabetes Care*, 2007, 30, suppl 1, S10.
7. Goldstein, D. E., Little, R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D. M., Peterson, C. M. et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, p. 1761–1773.
8. Little, R. R., Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H. M., Myers, G. L., Sacks, D. B., Goldstein, D. E. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin. Chem.*, 2001, 47, p. 1985–1992.
9. Mosca, A., Paleari, R. Standardization schemes for hemoglobin A1c determination. In: John, W. G. (ed.) *Monitoring Glycaemic Control in the Diabetic Patient*. London: Hartcourt Health Communication, Mosby International Ltd 2001, p. 137–150.
10. Kobold, U., Jeppsson, J., Dulffer, T., Finke, A., Hoelzel, W., Miedema, K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin. Chem.*, 1997, 43, p. 1944–1951.
11. Jeppsson, J. O., Kobold, U., Barr, J., Finke, A., Hoelzel, W., Hoshino, T. et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, 40, p. 78–89.
12. Hoelzel, W., Weykamp, C., Jeppsson, J. O., Miedema, K., Barr, J. R., Goodall, I. et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin. Chem.*, 2004, 50, p. 116–174.
13. Nordin, G., Dybkaer, R. Recommendation for term and measurement unit for HbA1c. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, In press.

Petr Schneiderka
OKB FN Olomouc

Chyby ve statimové laboratoři

V červencovém čísle *Clinical Chemistry* byla publikována práce autorů Paolo Carraro a Mario Plebani o chybách ve statimové laboratoři [Carraro P., Plebani M. Errors in a stat laboratory: Types and frequencies 10 years later. *Clin. Chem.*, 2007, 53, 7, p. 1338–1342]. Tento krátký článek nás může inspirovat k řadě úvah. Mohli bychom třeba s jistotou závistí poukázat na fakt, že laboratorní pracovníci Univerzitní nemocnice v Padově se takovou problematikou zabývali už před 10 lety a dnes už mohou konstatovat některé změny k lepšímu. Nebo můžeme litovat toho, že vlastně nemáme žádné srovnání. Vždyť kolik laboratorních a klinických pracovišť v nestabilních poměrech našeho zdravotnictví uplynulých let mohlo věnovat pozornost tomuto tak velice závažnému tématu? Pozdě je ale přece jen lépe než nikdy! Tímto stručným výtahem bychom rádi znovu vzbudili zájem o fenomén chybovosti v (nejen statimové) laboratoři a o systematické řízení chyb (*Poznámka redakce: Domníváme se, že namísto výrazu*

„systematické řízení chyb“ je vhodnější použít výrazu *management rizika zdravotní péče.*) včetně nezbytné spolupráce s klinickými uživateli laboratorních služeb.

Už v úvodu zmíněného článku konstatují autoři, že výsledky laboratorních vyšetření mají přímý vliv na péči o pacienta a v diskusi posléze zdůrazňují rostoucí závislost současných zdravotních systémů na službách klinických laboratoří. Tím větší ohrožení pacienta potom plyne z chyb, které se v laboratorních službách mohou vyskytnout. Citují zde různé strategie na omezení chyb, aniž by rozlišovali mezi chybami systematickými, náhodnými atd. Chyby se přesto vyskytují prakticky v každém bodě „laboratorního cyklu“. O jejich racionální systematizaci se v posledních letech snaží např. odborná skupina tvořící mezinárodní normu ISO 22367 (*ISO/PTDS 22367:2005 Medical laboratories: Reducing error through risk management and continual improvement: Complementary element*).

Se sledováním chyb v laboratorních výsledcích začali v Univerzitní nemocnici v italské Padově už v r. 1996 a sledování zopakovali v r. 2006. Laboratoře

v Padově jsou velkým konsolidovaným laboratorním oddělením pokrývajícím klinickou chemii, hematologii a koagulaci, imunologii a molekulární biologii. Ročně produkuje přes 8 milionů vyšetření, z toho pouze 30 % pro nemocniční žadatele. Oddělení je držitelem certifikátu systému řízení jakosti podle ISO 9001:2000.

Chyby vyhledávali mezi vyšetřeními relativně samostatné statimové laboratoře, jež se na celkovém počtu vyšetření podílela zhruba 20 %. Postupovali tak, že po dobu 3 měsíců monitorovali statimové výsledky pro internu, chirurgii, JIP a nefrologii. Kliničtí pracovníci písemně registrovali veškeré sporné výsledky a laboratorní pracovníci zase zaznamenávali analytické chyby podle předem dohodnutých kritérií. Denně se spolu scházeli a chyby analyzovali.

Předmětem zkoumání bylo 51 746 výsledků, mezi nimiž našli 160 chyb (frekvence 0,309 %). Z toho nejčastější byly chyby preanalytické (62 %), méně časté postanalytické (23 %) a nejméně časté analytické (15 %). Ze srovnání 1996/2006 vyplynulo, že za 10 let se statisticky významně snížil celkový počet nalezených chyb, ale relativní podíly preanalytických, postanalytických a analytických chyb zůstaly po této době prakticky stejné. Změnil se druh preanalytických chyb tak, že např. ubylo špatných odběrů krve, ale naopak zase přibýly nesprávné identifikace vzorku.

Klasifikace podle ISO 22367, která před 10 lety ještě nebyla k dispozici, potvrdila silně převažující externí zdroje chyb a navíc odhalila, že 73 % z nich jsou chyby, které lze předvídat, a tudíž jim i předcházet (preventable). Nejvážnějším zjištěním však bylo, že více než 24 % chyb přímo ovlivnilo diagnostickou či léčebnou péči o pacienta.

Během 10letého intervalu mezi studiemi se v padovské Univerzitní nemocnici také udála řada změn. Mezi těmi, které se dotkly laboratoří, nutno jmenovat změnu strategie lůžkové péče s redukcí lůžek o 1000, zavedení elektronické žádanky a vybudování potrubní pošty. Informační technologie eliminovaly např. problémy se špatnými jmény pacientů, odstranily nesprávné názvy oddělení, zabránily provedení nesprávných nebo nevyžádaných vyšetření apod. Autoři se ale zmiňují mj. i o tom, že ani zavedení systému elektronické žádanky nevyloučilo možnost záměny vzorků pacientů. Zdůrazňují, že implementace IT v nemocnici není pouhou technickou záležitostí, ale že představuje složitější sociálně technologický problém. Jejich zkušenost potvrzují nedávno publikované výsledky Valensteina et al., kteří referují o identifikačních chybách zjištěných na 120 pracovištích v USA [Valenstein P. N., Raab S. S., Walsh M. K. Identification errors involving clinical laboratories. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2006, 130, p. 1106–1113].

Co říci závěrem? Třeba to, že „laboratorní“ chyby vůbec nemusí vzniknout v laboratoři. Toto prosté konstatování, které je pro mnoho klinických žadatelů o laboratorní vyšetření stále ještě obtížně přijatelné, je tím nejdůležitějším poselstvím. Spolu s řadou předcházejících sdělení na toto téma autoři potvrzují a objektivně dokládají vysoké procento neshod pramenících z nesprávných preanalytických a postanalytických postu-

pů. Skutečností je, že o znehodnoceném materiálu nebo výsledku se laboratoř nemusí vůbec dovědět.

Autoři, renomovaní laboratorní pracovníci, celkem pochopitelně nenavrhují žádná zázračná řešení problému, který se ve většině případů evidentně nachází mimo laboratoř. Zdůrazňují však, že spolehlivý a validní výsledek laboratorního vyšetření přesto stále zůstává eminentním zájmem pacienta. Z logiky věci tedy plyne, že na řízení procesu v jeho preanalytické části musí spolupracovat všichni zúčastnění.

V preanalytické fázi se dodržování postupů *lege artis* nevyhne jak samotný žadatel, tak jeho spolupracovníci (ordinace vyšetření a odběr biologického materiálu, identifikace vzorku, jeho adjustace, eventuálně úprava, skladování a odeslání) a správné postupy musí splňovat i pracovníci nebo systémy dopravy vzorků do laboratoře.

V postanalytické fázi se dále vyžaduje součinnost odborníků z oblasti IT a dalších. Je třeba vycházet z požadavku, aby používané IT sloužily zdravotnickým pracovníkům, nikoli naopak. Termínem „služba“ se zde myslí maximální přívětivost a přizpůsobení práci uživatele. Mnoho postanalytických problémů stále ještě pramení z vysokých nároků na obsluhu a s tím spojeného nedostatečného zaškolení a/nebo z provozních poruch užívaných SW a HW. Stále ještě velké škody a komplikace působí např. absence nebo nedostatečná funkčnost záložních systémů při výpadku LIS/NIS atd. Jedná se tedy o typicky multioborovou spolupráci a koordinaci, která má dosud značné rezervy.

Menší, přesto však nezanedbatelný podíl mají také analytické chyby. Jedná se o takové, které se vymkly propracovaným systémům IQA a EQA, tedy převážně o chyby z kategorie nahodilých. Mezi lidskými zdroji těchto chyb bývají náhodná osobní selhání pod vlivem nekompetentnosti, přepracovanosti a stresu, nebo chyby v komunikaci a v organizaci práce. Daleko častější bývají náhodné poruchy analytické techniky. Výjimkou, bohužel, nejsou ani takové situace, kdy renomovaná firma dodá laboratoři nedostatečně ověřené činidlo nebo diagnostickou soupravu.

Hodnocený článek v *Clinical Chemistry* však přináší i řadu dalších podnětů k zamyšlení. Práce především vyzdvihuje jeden vážný aspekt „laboratorních“ chyb, a to možný dopad na péči o pacienta. Zkoumání důsledků chyby na diagnostickou a léčebnou činnost musí být prvořadou a nedílnou součástí každé analýzy laboratorních chyb. Tento postup je zakotven jak ve zmíněné normě ISO 22367, tak ve známé ČSN EN ISO 15189:2004.

Velmi významná je informace o spoluúčasti pracovníků zmíněných klinik Univerzitní nemocnice v Padově na analýze chyb a jejich důsledků. Práce naznačuje nesmírně náročnou, racionální, dlouhodobou a všestranně prospěšnou kooperaci laboratoře a kliniky, která v našich podmínkách nebývá obvyklá. Jak často naopak slyšíme neadresné a někdy emotivní stížnosti na chyby, omyly a nedostatky laboratoře, které se přihodily „někdy“ před týdnem, měsícem či rokem. Lze jen doufat, že šířící se akreditační nebo certifikační pro-

cesy v naší laboratorní medicíně napomohou k opuštění této neblahé tradice.

Pozoruhodný je také uváděný podíl statimových požadavků z celkového počtu vyšetření (20 %). Ve srovnání s poměry v našich lůžkových zařízeních je neobyčejně nízký. Vždyť v mnoha našich nemocnicích překračuje podíl statimů (v klinické biochemii) 50 %. O důvodech tak velkého rozdílu můžeme zatím jen spekulovat.

Nakonec si lze ještě všimnout drobné poznámky o elektronické žádance. Je zajímavá hlavně pro ty z nás, kteří usilují o zavedení elektronické žádanky ve svých zdravotnických zařízeních a vkládají do tohoto kroku velké naděje směrem k lepší identifikaci vzorku, pacienta a žadatele, urychlení příjmu biologických ma-

teriálů na vyšetření, odstranění duplicit, apod. Autoři nás částečně zbavují takových iluzí a na základě svých zkušeností konstatují, že ani elektronická žádanka nezabrání administrativním chybám a nedostatkům.

Použité zkratky: EQA – external quality assessment, HW – hardware, IQA – internal quality assurance, ISO – International Organization for Standardization, IT – information technology, LIS – laboratorní informační systém, NIS – nemocniční informační systém, SW – software, TAT – turn around time.

*Petr Schneiderka
OKB FN Olomouc*