

Problematika řízené POC glukometrie a zkušenosti se sítěmi glukometrů ve dvou fakultních nemocnicích

Část II. – Zkušenosti z provozu*

Schneiderka P.¹, Kajabová M.¹, Štern P.², Dohnal L.², Juklová M.², Zápecová M.¹, Benáková H.², Zima T.²

¹ Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN Olomouc

² Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LFUK a VFN Praha

4 Analytické vlastnosti systému Accu-Chek a jejich testování

4. 1 Údaje o analytických vlastnostech systému v uživatelské dokumentaci

4. 1. 1 Přístroj Accu-Chek Inform

Výrobce uvádí, že přístroj spolu s měřicími proužky Accu-Chek Sensor Comfort Pro je určen pro profesionální použití v režimu POC [32, 33]. Měřená veličina je látková nebo hmotnostní koncentrace glukózy v krvi (mmol/l nebo mg/dl). Objem vzorku je 4 µl. Doba jednoho stanovení je 40 s. Typy vzorku jsou krev kapilární, arteriální, plná venózní nebo novorozenecká. Měřicí rozsah glukometru je 0,6–33,3 mmol/l. Přípustné rozmezí hodnot hematokritu je 20–55 %. Interference s pO₂ nejsou známy. Principem je ampérometrické měření odezvy při přeměně glukózy na glukonolakton za katalýzy GDH. Uvolněné elektrony jsou přenášeny ferrikyanidem draselným, který se jimi redukuje na ferrokyanid. Ten přenese elektrony na měřicí elektrodu a regeneruje se zpátky na ferrikyanid.

Pracovní skupina IFCC v r. 2001 doporučila, aby glukometry bez ohledu na typ vzorku a použitou technologii udávaly koncentraci glukózy v plasmě [28]. Kompetentní zástupce výrobce potvrdil, že systémy Accu-Chek Inform, respektive jejich kalibrace, jsou v souladu s tímto doporučením.

4. 1. 2 Měřicí proužky Accu-Chek Sensor Comfort Pro

Výrobce uvádí, že přípustnými typy vzorků jsou čerstvá krev venózní, kapilární, arteriální nebo novorozenecká (včetně pupečnickové). Vhodné jsou i vzorky čerstvé venózní krve obsahující protisrážlivé prostředky – EDTA nebo heparin. Nedoporučují se jódacetát ani fluorid [34].

Mezi endogenní sloučeniny, které mohou zvýšit výsledek stanovení, patří galaktóza > 0,56 mmol/l, nekonjugovaný bilirubin > 0,34 mmol/l, triacylglyceroly

> 57 mmol/l, maltóza > 0,47 mmol/l a kyselina močová (koncentrace není uvedena). Je uvedeno varování, aby se proužky nepoužívaly pro pacienty, kteří jsou peritoneálně dialyzováni roztoky s icodextrinem.

Z výše uvedeného je zřejmé, že se patrně jedná o poměrně robustní techniku, která primárně měří aktivitu glukózy v plasmě [35, 36] a vydává výsledky jako hmotnostní nebo látkovou koncentraci glukózy v krvi.

4. 2 Provozní kontrola kvality podle výrobce

Tato kontrola zahrnuje ověření linearity v měřicím rozsahu přístroje, ověření funkčnosti přístroje a opakovatelnosti a reprodukovatelnosti jeho měření. K ověření linearity dodává výrobce sadu šesti roztoků Accu-Chek Glucose Linearity Kit Level 1 až 6. K ověření funkčnosti a opakovatelnosti a reprodukovatelnosti dodává sadu dvou kontrolních roztoků Accu-Chek Glucose Control Solution Level 1 a 2. U roztoků určených k ověření linearity jsou uvedeny cílové hodnoty bez tolerančních mezí, u roztoků pro kontrolu funkčnosti, opakovatelnosti a reprodukovatelnosti jsou uvedena povolená rozmezí výsledků, nikoliv explicitní cílové hodnoty (tab. 4 a 5).

Table 4. Declared values of glucose concentration for linearity control

LIN KIT	Test strips lot 449774		Test strips lot 449700	
	mg/100ml	mmol/l	mg/100ml	mmol/l
Level 1	38	2.1	35	1.9
Level 2	61	3.4	57	3.2
Level 3	139	7.7	129	7.2
Level 4	335	18.6	315	17.5
Level 5	506	28.1	475	26.4
Level 6	549	30.5	509	28.2

Table 5. Declared limits of glucose concentration for reproducibility control (mmol/l)

Control material	Lot of test strips 449774		Lot of test strips 449700	
	lower limit	upper limit	lower limit	upper limit
Control solution level 1	2.6	4.3	2.3	4
Control solution level 2	15.8	21.4	14.9	20.1

*Část I. byla publikována v Klin. Biochem. Metab., 18 (39), 2010, No. 3, s. 148–160.

V obou případech jsou cílové hodnoty i povolená rozmezí závislé na šarži použitých měřicích proužků, nikoliv na šarži použitých roztoků. Z výsledků vyplývá, že tentýž kontrolní roztok poskytuje různé výsledky podle toho, jaká šarže proužků byla použita.

Uživatelská příručka uvádí, že minimální četnost ověřování linearity, funkčnosti a přesnosti určuje metodika organizace, která systém Accu-Chek používá. Ve VFN provádí ověřování linearity supervizor systému jedenkrát ročně. Ověřování funkčnosti a přesnosti přístroje je nastaveno tak, aby je přístroj automaticky vyžadoval vždy po změření 55 proužků bez ohledu na časové relace nebo při prvním použití další šarže proužků. Tento počet může správce systému změnit. Systém též umožňuje místo počtu měření nastavit časový interval. Bohužel neumožňuje nastavit obojí, tedy aby byla kontrolní měření vyžadována jak po změření určeného počtu vzorků, tak po uplynutí určeného času podle toho, co nastane dříve. Samotné nastavení pouze počtu vzorků je nedostačující pro případy, kdy se na glukometru měří jen občas. Ve FN v Olomouci se linearita ověřuje rovněž jednou za rok, funkčnost a přesnost vždy po změření 50 proužků.

Pro správu výsledků včetně měření kontrolních materiálů od výrobce se používá originální software Cobas IT 1000, přičemž jako uživatelské rozhraní slouží Internet Explorer 7.0. Tento SW umožňuje pouze omezený export dat, nejvýše 5000 výsledků. Export provedený do formátu excel však nelze otevřít ani pomocí novějších tabulkových kalkulačků MS Excel 97 a OpenOffice.org Calc 2.1, ani pomocí staršího MS Excel 97 SR-1. Dobře použitelný je export do textového formátu, který poskytuje holý ASCII text s položkami na řádku oddělenými znakem „Tab“. Lze jej importovat do tabulkového kalkulačků jako soubor CSV (comma separated values) a uložit ve formátu xls. Jako modelový byl použit náhodně vybraný glukometr, který byl po dobu osmi měsíců v používání na jedné z interních klinik. Výsledky jeho kontrolních měření jsou na obrázcích 4 a 5. Z obrázků je mj. zřejmé, že toleranční meze se mění v závislosti na použité šarži proužků.

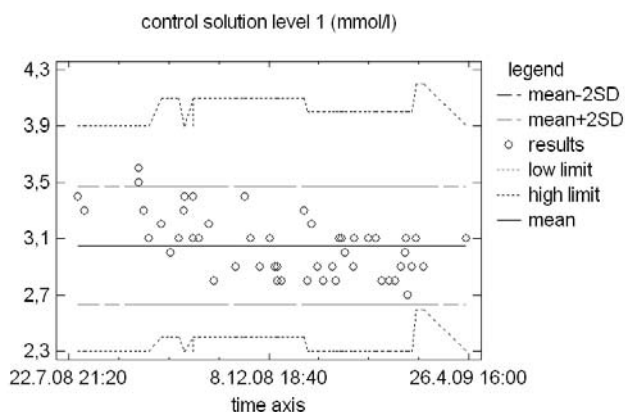


Fig. 4. Measurement of glucose in Control Solution Level 1 (n = 54)

4. 3 Nezávislá kontrola kvality

Předmětem je kontrola kvality pomocí algoritmů a materiálů nezávislých na výrobci. Ve VFN se v roce 2007 začala provádět u glukometrů externí kontro-

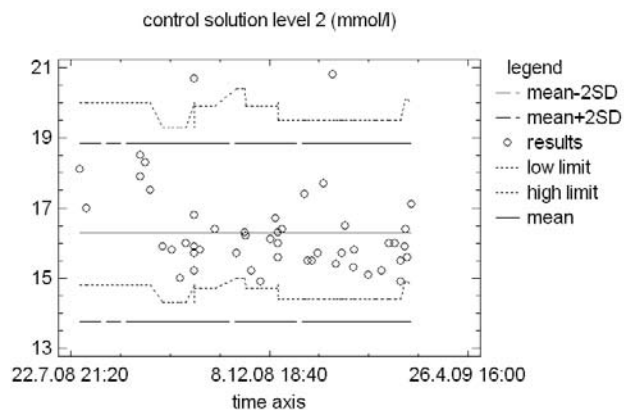


Fig. 5. Measurement of glucose in Control Solution Level 2 (n = 51)

la kvality pomocí MPZ firmy SEKK, s. r. o. Jedná se o kontrolní cykly označené GLC s názvem Stanovení glukózy včetně glukometrů, které obsahují vždy dva vzorky lyofilizovaného séra po 2 ml. Do r. 2009 bylo postupně takto prověřeno 55 glukometrů. Cílovým stavem by měla být externí kontrola každého používaného glukometru minimálně jednou za rok. Tabulka statistik výsledků ze zmíněných externích kontrol je uvedena v tabulce 6.

Z výsledků jednoznačně vyplývá, že hodnoty získané glukometrem jsou výrazně nižší než referenční hodnoty na hladině významnosti $p < 0,001$, tedy vysoce významně.

Výsledky uvedených mezilaboratorních porovnávacích zkoušek svědčí o tom, že systémy Accu-Chek Inform vykazují záporný bias od -23 % na úrovni 4 mmol/l a do -4 % na úrovni 12 mmol/l vzhledem k referenčním hodnotám, které uvádí organizátor cyklu a rovněž vzhledem k výsledkům laboratorních analyzátorů glukózy ve stejných mezilaboratorních cyklech.

4. 4 Meze, pravidla pro opakování stanovení a validace výsledků

Ve VFN, kde je v provozu 73 přístrojů, jsou v systému nastaveny referenční meze 3,5 mmol/l až 6,2 mmol/l, kritické meze 3,2 mmol/l až 25 mmol/l (s hlášením „Výsledek mimo kritický rozsah“) a meze zobrazení 3 mmol/l až 27 mmol/l. Rozmezí, ve kterém přístroj vydává výsledky, jsou 0,6 mmol/l až 33,3 mmol/l. „Opakované měření“ není v současné době v Cobas IT 1000 zavedeno [37].

Výsledky stanovení glukózy u pacientů jsou uloženy v databázi Cobas IT 1000 a po validaci jsou automaticky kopírovány do LIS a posléze do NIS. K jejich analýze v kontextu výsledků pacientů, např. pro určení či ověření vhodných kritických mezí, pro zjištění distribuce dat, četnosti patologických nálezů, četnosti nálezů neslučitelných se životem apod., je potřeba tato data vhodným způsobem exportovat z NIS. Z uvedeného vyplývá, že zpracování výsledků pacientů přesahuje rámec této práce.

Validaci všech výsledků provádí systém Cobas IT 1000 automaticky a každý výsledek označí jako potvrzený nebo nepotvrzený. Při tom používá řadu nastavených parametrů, např. referenční a kritické meze,

Table 6. Statistics of EQA*

Sample	n	RMV (mmol/l)	Mean (mmol/l)	Diff (%)	CV (%)	CI low (mmol/l)	CI high (mmol/l)
1_07_A	15	9.4	8.36	-11.1	4.3	8.16	8.56
1_07_B	15	4.91	3.91	-20.3	6.5	3.77	4.05
2_07_A	10	6.42	5.23	-18.5	4.8	5.05	5.41
2_07_B	10	12.29	11.75	-4.4	2.7	11.52	11.98
1_08_A	15	3.89	2.96	-23.9	11.2	2.78	3.14
1_08_B	15	7.91	6.89	-12.9	3.9	6.74	7.04
2_08_A	15	4.0	2.79	-30.3	4.9	2.71	2.86
2_08_B	15	9.16	8.01	-12.6	3.0	7.87	8.14

*RMV – reference method value, Diff – mean-RMV (% of RMV), CI low a CI high – 95% confidence interval of mean, upper and lower limit

a k výsledku do databáze též zapisuje tzv. alarmy. Tyto alarmy (hlášení) se dělí na tři typy: informace, výstraha, chyba. Je-li u výsledku přítomen alarm typu chyba, není výsledek validován automaticky a je možno jej validovat pouze manuálně. U konkrétního alarmu může správce změnit jeho typ. To v praxi znamená, že pokud chceme pro daný alarm, např. TPH (výsledek vyšší než horní kritická mez), vypnout automatickou validaci, tj. zabránit tomu, aby takové výsledky byly automaticky přeneseny z Cobas IT 1000 do LIS, pak se u alarmu TPH nastaví typ „chyba“ a všechny výsledky s takovým příznakem zůstanou v systému Cobas IT 1000. Pracovník, který má příslušná přístupová práva, např. správce systému, může pak s takovými výsledky pracovat a manuálně je přijmout, odmítnout nebo pozastavit.

Příklady různých tříd alarmů:

a) informace

TH (TL) = výsledek je vyšší než horní (nižší než dolní) referenční mez

TPH (TPL) = výsledek je vyšší než horní (nižší než dolní) kritická mez

TNR = nejsou definovány referenční meze

FRS = výsledek pacienta byl změřen ve statimovém režimu

b) výstraha

OU = neznámý operátor

c) chyba

TANR = výsledek je alfanumerický, avšak všechna použitelná rozmezí definovaná pro toto měření jsou číselná

QCOR = kontrolní výsledek je mimo povolené rozmezí.

4. 5 Porovnatelnost a návaznost výsledků

4. 5. 1 Hodnoty stanovení glukózy glukometrem a hodnoty získané referenční hexokinázovou metodou

Provedli jsme ověření srovnatelnosti výsledků stanovení glukózy glukometrem z nesrážlivé krve a stanovení glukózy referenční hexokinázovou metodou v Li-heparinátové plasmě ze stejné krve [38]. Accu-Chek Inform byl testován v RL již v r. 2004. Na 78 vzorcích pacientů byly porovnány výsledky z nesrážlivé krve (Li-heparinát) a z ní odvozené plasmy. Glukometr dával výsledky dobře srovnatelné, avšak statisticky významně nižší (hladina významnosti 0,05), a to v průměru o 7,5 % vzhledem ke

srovnávací metodě (glukóza v plasmě hexokinázou/glukóza-6-P-dehydrogenázou) [39], jejíž výsledky byly navázány na SRM 909 a SRM 917a (CLSI). V roce 2009 byla znovu ověřována porovnatelnost výsledků na 23 vzorcích pacientů stejným způsobem (obr. 6 a 7).

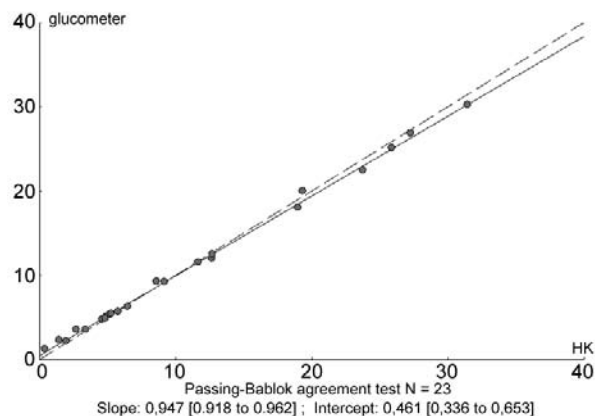


Fig. 6. Comparison of glucometer and hexokinase method results – Linear regression acc. Passing-Bablok [40–43] Results by Accu-Chek glucometer in blood (x-axis, mmol/l) vs. hexokinase method (y-axis, mmol/l) in plasma. N = 23, mean of 2 parallel estimations, dashed line – ideal, solid line – regression.

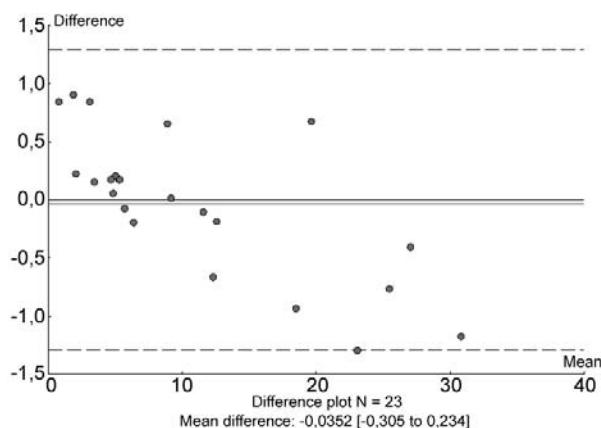


Fig. 7. Comparison of glucometer and hexokinase method results – Difference plot acc. Altman & Bland [44] Data as in Fig. 6. Differences between glucometer results in blood and hexokinase method results in plasma (y-axis, mmol/l). Means of double results by glucometer in blood and the results by hexokinase method in plasma (x-axis, mmol/l). Solid horizontal line – mean value of differences, dashed lines – mean value of differences ± 2 SD (limits of agreement).

Z obrázků je zřejmé, že v nízkých hodnotách jsou výsledky glukometrem vyšší než hexokinázovou metodou v plasmě a naopak ve vyšších hodnotách jsou výsledky glukometrem v krvi nižší. V oblasti 5 mmol/l jsou výsledky shodné.

Orientačně na 9 vzorcích pacientů byly porovnány výsledky z glukometru při měření v plné krvi s výsledky z glukometru v odpovídající plasmě (obr. 8 a 9).

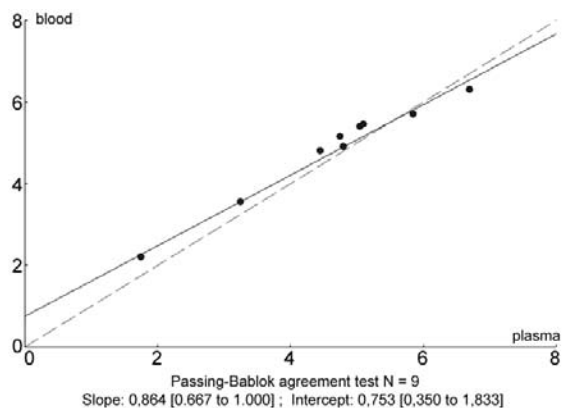


Fig. 8. Estimation of glucose concentration in blood and plasma – Linear regression acc. Passing-Bablok [40–43] Glucometer Accu Chek Inform. Glucose results in blood (y-axis, mmol/l), and in plasma (x-axis, mmol/l). N = 9, means of 2 parallel estimations, dashed line – ideal, solid line – regression.

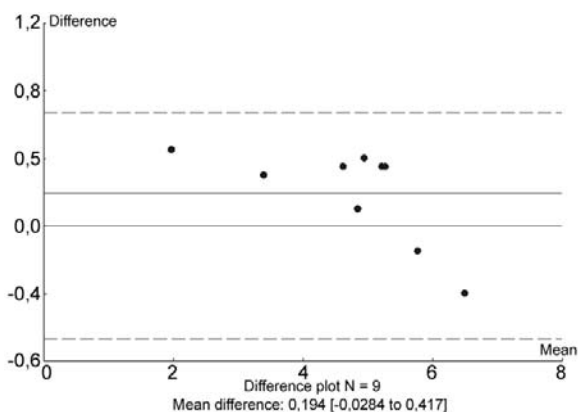


Fig. 9. Estimation of glucose concentration in blood and plasma – Difference plot acc. Altman & Bland [44] Data as in Fig. 8. Differences between glucose results in blood and plasma (y-axis, mmol/l), and means of double results in blood and plasma (x-axis, mmol/l). Solid horizontal line – mean value of differences, dashed lines – mean value of differences \pm 2 SD (limits of agreement).

Tyto obrázky dokumentují, že v nízkých hodnotách jsou výsledky glukometrem v krvi vyšší než glukometrem v plasmě a naopak, ve vyšších hodnotách jsou výsledky glukometrem v krvi nižší než glukometrem v plasmě. Kolem koncentrace 5 mmol/l jsou výsledky shodné. Jedná se o analogickou situaci, jako při porovnání stanovení POC-glukometrem v krvi a hexokinázovou metodou v plasmě.

Dále jsme orientačně zkoušeli pomocí POC-glukometru stanovit glukózu v komerčních kontrolních sérech používaných pro vnitřní kontrolu rutinní hexokinázové metody. V kontrolním séru LyoHum N (Pliva-Lachema, šarže 138308, exp. 2010) s deklarovanou hodnotou 5,21 mmol/l jsme glukometrem naměřili 4,25 mmol/l (diferen-

ce 18,4 %) a v kontrolním séru LyoHum P (Pliva-Lachema, šarže 125608, exp. 2010) s deklarovanou hodnotou 14,1 mmol/l jsme glukometrem naměřili 14,2 mmol/l.

Při pokusu o měření POC-glukometrem v kontrolních sérech Lyphochek 1 (Bio-Rad, šarže 14181, exp. 2011) s deklarovanou hodnotou 5,44 mmol/l a Lyphochek 2 (Bio-Rad, šarže 14182, exp. 2011) s deklarovanou hodnotou 16,4 mmol/l jsme opakovaně dostávali odezvu „high“. Takový výsledek je nesprávným oznámením, že koncentrace glukózy je vyšší než 33,3 mmol/l a svědčí o nepoužitelnosti těchto sér pro kontrolu systému Accu-Chek-Inform/Accu-Chek Sensor Comfort Pro.

4. 5. 2 Hodnoty stanovení glukózy glukometrem a hodnoty získané primární metodou

Výsledky stanovení glukózy glukometrem byly navázány primární (definitivní) metodou ID/GC/MS [42] na SRM 909 (NIST) a jednotku SI. Srovnání ukazují obrázky 10 a 11.

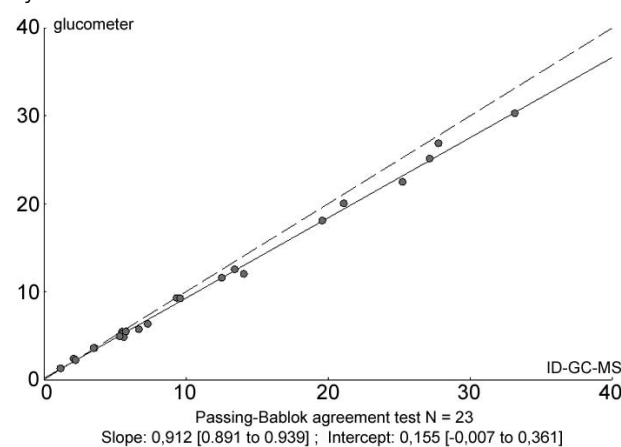


Fig. 10. Glucose concentration values measured by Glucometer and primary method (ID/GC/MS) – Linear regression acc. Passing-Bablok [40–43] Glucometer results in blood (y-axis, mmol/l), and ID/GC/MS results in plasma (x-axis, mmol/l). N = 23, means of two parallel estimations. Dashed line – ideal, solid line – regression.

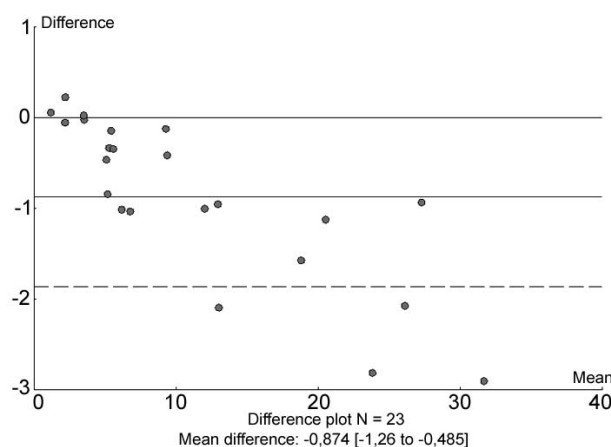


Fig. 11. Glucose concentration values measured by glucometer and primary method (ID/GC/MS) – Difference plot acc. Altman & Bland [44] Data as in Fig. 10. Differences between results by glucometer in blood and ID/GC/MS results in plasma (y-axis, mmol/l), and means of double results by glucometer in blood and ID/GC/MS in plasma (x-axis, mmol/l). Solid line – mean value of differences, dashed lines – mean values of differences \pm 2 SD (limits of agreement).

Z obrázků je zřejmé, že v hodnotách nad 5 mmol/l vykazují výsledky glukometrem v krvi oproti primární metodě ID/GC/MS v plasmě výraznou proporcionální zápornou odchylku, cca -12 %.

Na obrázku 12 pak můžeme vidět v grafu závislost výsledků v krvi glukometrem a v plasmě ID/GC/MS oproti stanovení hexokinázovou metodou v plasmě.

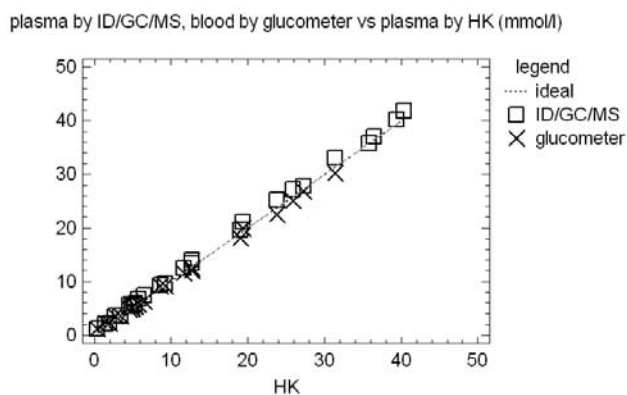


Fig. 12. Glucose concentration values by glucometer, hexokinase method and ID/GC/MS compared
Comparison of glucose concentration values measured by glucometer (whole blood) and ID/GC/MS (plasma) vs. hexokinase method (plasma). 23 samples, means of two parallel measurements.

Z tohoto diagramu je vidět, že hexokinázová metoda je jakousi „střední cestou“. Oproti hodnotám stanoveným hexokinázovou metodou v plasmě vycházejí výsledky primární metodou ID/GC/MS v plasmě poněkud vyšší a výsledky glukometrem v plné krvi (a jak vyplývá z obrázků 8 a 9 i glukometrem v plasmě) poněkud nižší.

4. 5. 3 Stanovení glukózy glukometrem a rutinní metodou laboratorním analyzátozem

Porovnali jsme výsledky stanovení glukózy ze vzorků kapilární nesrážlivé heparinizované krve rozdělené na tři porce. Vzorky o objemu 200 µl byly odebrané z břicha prstu do heparinizovaných mikrozkrumavek. K získání nízkých hodnot byly některé vzorky odebrá-

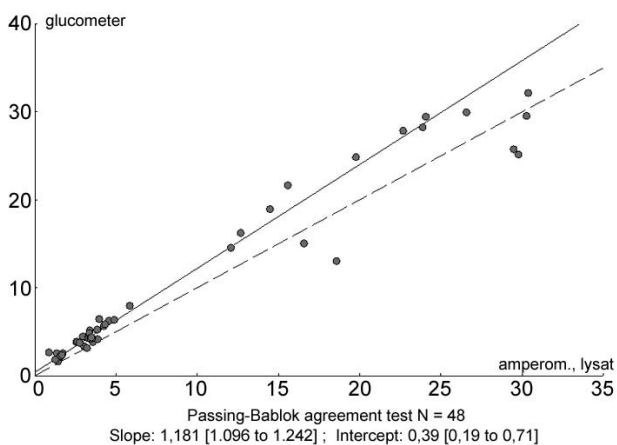


Fig. 13. Glucose concentration measured by glucometer and amperometric method – Linear regression acc. Passing-Bablok [40–43]
Glucometer results in blood (y-axis, mmol/l), and amperometry in haemolysate (x-axis, (mmol/l)). Dashed line – ideal, solid line – regression.

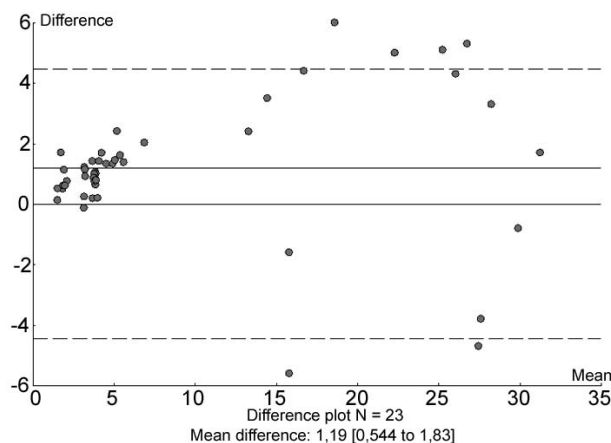


Fig. 14. Glucose concentration measured by glucometer and amperometric method – Difference plot acc. Altman & Bland [44]
Data as in Fig. 13. Differences of glucometer results and amperometry (y-axis, mmol/l), means of double results by Glucometer and amperometry (x-axis, mmol/l). Solid line – mean value of differences, dashed lines – mean values of differences ± 2 SD (limits of agreement).

ny den předem a spontánní glykolýzou při laboratorní teplotě ochuzeny o glukózu. K získání vysokých hodnot byly některé vzorky obohaceny přidavkem 10% vodného roztoku glukózy.

V první porci celé nesrážlivé krve byla stanovena glukóza glukometrem. V hemolyzátu druhé porce (1 + 50) celé nesrážlivé krve byla glukóza stanovena ampérometrickou metodou s použitím enzymového systému GOD/POD na analyzátoru SensoStar G (DiaSys GmbH) postupem podle výrobce. V plasmě získané ze třetí porce byla glukóza stanovena fotometrickou metodou GOD/POD bichromaticky při 505 a 700 nm end-point na analyzátoru Modular (Roche) postupem podle výrobce. Celkem bylo analyzováno 63 vzorků kapilární nesrážlivé krve ve třech sériích (každá série v jiném dni).

Z obrázků 13 a 14 je zřejmé, že výsledky glukometrem jsou ve střední hodnotě vyšší asi o 18 %. Průměrný rozdíl je přibližně +1 mmol/l a rozptyl je značný – meze shody jsou průměrný rozdíl ± 4 mmol/l.

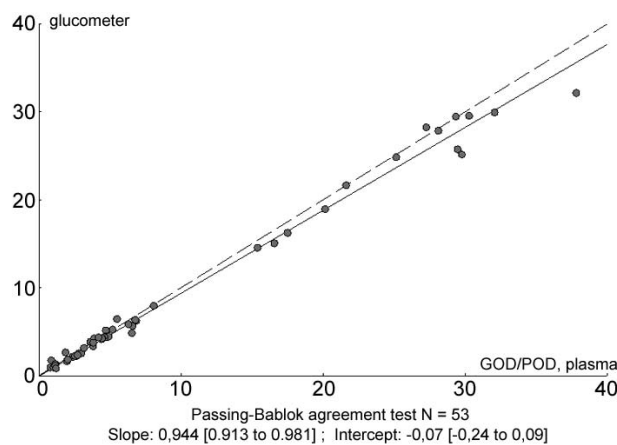


Fig. 15. Glucose concentration measured by glucometer and GOD/POD method – Linear regression acc. Passing-Bablok [40–43]
Glucometer results in blood (y-axis, mmol/l) vs. GOD/POD method in plasma (x-axis, (mmol/l)). 53 samples, dashed line – ideal, solid line – regression.

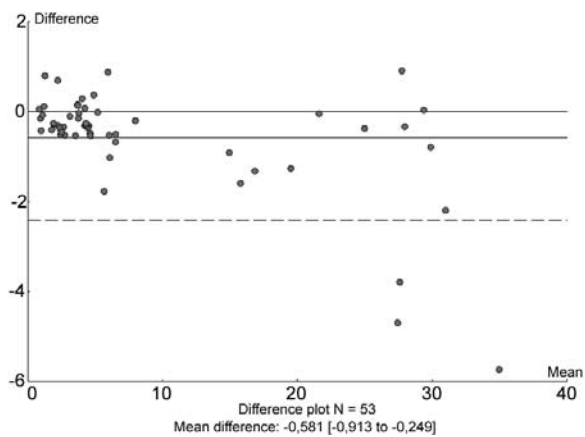


Fig. 16. Glucose concentration measured by Glucometer and GOD/POD method – Difference plot acc. Altman & Bland [44] Data as in Fig. 15. Differences of glucometer results and GOD/POD method (y-axis, mmol/l), means of double results by glucometer and GOD/POD method (x-axis, mmol/l). Solid line – mean value of differences, dashed lines – mean values of differences ± 2 SD (limits of agreement).

Obrázky 15 a 16 dokumentují, že výsledky glukometrem jsou ve střední hodnotě nižší o zhruba 5 % vzhledem k výsledkům GOD/POD amperometrií v lyzátu. Průměrný rozdíl je přibližně -0,5 mmol/l. Meze shody mají průměrný rozdíl $\pm 2,5$ mmol/l.

lysate by amperometry, blood by glucometer vs plasma by GOD/POD (mmol/l)

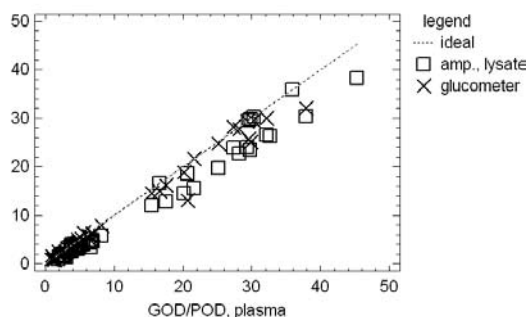


Fig. 17. Glucose concentration values measured by amperometry, glucometer, and GOD/POD method compared Amperometry results in haemolysate (y-axis, mmol/l) vs. glucometer results in blood and GOD/POD method in plasma (x-axis, mmol/l).

Na obrázku 17 je graficky vyjádřena závislost výsledků v krvi glukometrem a v hemolýzátu krve ampérometricky proti bichromatickému stanovení GOD/POD v plasmě. Vzhledem ke stanovení hexokinázovou metodou jsou výsledky ampérometricky v lyzátu významně nižší, jak se dalo očekávat, a výsledky glukometrem v plné krvi jsou (až na 3 vzorky) srovnatelné a podobně jako na obrázku 9 s tendencí k nižším hodnotám při vyšších koncentracích.

5 Praktické zkušenosti z dlouhodobého provozu

5. 1 Školení v obsluze glukometru, úkoly a metody supervize

5. 1. 1 Školení

Školení a instruktáže je možno rozdělit do několika kategorií. Zahnují školení laboratorního supervizora,

úvodní a periodická školení uživatelů-správčů a školení v obsluze a práci s výsledky včetně praktického zácviku na místě instalace POC glukometru.

Nejobsáhlejší a nejpodrobnější je školení laboratorního supervizora nebo raději, z důvodu zastupitelnosti, dvou a více supervizorů. Provádí ho výrobce/dodavatel systému. Součástí školení může být návštěva pracoviště, kde je podobný systém už nějakou dobu provozován. V případě FNOL čerpali pracovníci informace během několika návštěv Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN.

Dodavatel či výrobce spolu se supervizory nebo supervizory samotní potom zajišťují další stupeň školení, které se týká uživatelů – správčů glukometrů, tj. většinou zdravotních sester. Jejich úvodní školení bylo prováděno etapově v přibližně desetičlenných skupinách. Byla zvolena forma praktické instruktáže, kdy každý školenec měl k dispozici jeden glukometr a glykémii si účastníci vyšetřovali navzájem. Součástí školení byla mj. identifikace obsluhy a pacienta, správný odběr kapilární krve, zacházení s kontrolním materiálem a analytickými proužky apod. Uživatelé-správci systému si následně na každém pracovišti zaškolili vybranou obsluhu v počtu osob a složení podle svých specifických podmínek provozu.

Pro obvykle velkou fluktuaci osob je třeba druhý i třetí stupeň instruktáží a školení opakovat podle potřeby, nejméně však jednou za rok. O každém školení se vede příslušná dokumentace a účastníci obdrží osvědčení o jeho absolvování.

5. 1. 2 Supervize

Glukometry jsou identifikovatelné svým názvem a sériovým číslem a jsou inventární součástí každého pracoviště. Laboratorní supervizor na vyhrazeném počítači distančně sleduje a řídí funkci celé sítě glukometrů pomocí software Cobas IT. Denně kontroluje např. připojení glukometrů a zkoumá příčiny stavu off-line. Pohotově má připraveno několik rezervních přístrojů. Při výskytu poruchy odebere vadný přístroj a vymění jej za náhradní. Je-li vadný přístroj uživatelsky opravitelný, provede opravu, vrátí ho na místo a vše zaznamená do protokolu. Jestliže přístroj není vlastními silami opravitelný, instaluje rezervní, vypíše protokol o instalaci a původní glukometr odešle dodavateli/výrobci. Pracoviště vyřadí vadný a doplní nový glukometr do svého inventáře. Supervizor přepíše náhradní glukometr v OpenLIMS na to pracoviště, kam byl umístěn.

K významným úkolům supervizora patří (převážně telefonické) dohledávání a opravy chybných rodných čísel včetně příslušných záznamů spolu s označením oddělení a jménem sestry do deníku neshod. Dále je na supervizorovi, aby akceptoval nízké (pod 2 mmol/l) a vysoké (nad 27,8 mmol/l) hodnoty glykémii před jejich exportem do LIS a následně do NIS. Laboratorní supervizor spravuje na dálku prostřednictvím datové sítě nastavení jednotlivých glukometrů a řeší problémy přenosu výsledků, např. fungování MOXA serverů přenášejících data z glukometrů. Postupem času vzniká řada problémů, které se týkají komunikace glukometrů s laboratorním informačním systémem. Proto je třeba, aby laboratorní

supervizor a jeho zástupce byli v kontaktu nejen s koncovými uživateli glukometrů, ale též s útvarem, který ve zdravotnickém zařízení zajišťuje provoz datových sítí.

5. 2 Systém kontroly kvality

5. 2. 1 Vnitřní kontrola kvality

K denním povinnostem supervizora patří průběžné sledování výsledků analýz kontrolních roztoků L1 a L2 (kap. 4), které se analyzují vždy po 50 vyšetřených vzorcích krve pacientů a po změně čipu, tj. při otevření nové krabičky proužků. Vodítkem může být i grafické zpracování kontrol, které umožňuje Cobas IT. Povinností supervizora je centrální zadávání šarže proužků a kontrolních roztoků, avšak oboje lze zadávat i manuálně na jednotlivých přístrojích. U testů linearity se vkládá nová šarže testu, hodnota koncentrace glukózy v mmol/l a rozmezí $\pm 15\%$.

5. 2. 2 Externí kontrola kvality

Obě FN se zúčastňují mezilaboratorních porovnávacích zkoušek od firmy SEKK, s. r. o., a to výsledky vybraného počtu konkrétních glukometrů. OKB FNOL se v r. 2009 zúčastnilo EQA s pěti glukometry a mělo 100% celkovou úspěšnost. VFN se ve stejném roce se zúčastnila EQA se 60 glukometry a měla úspěšnost 97%, viz též kap. 4.3 a tabulka 6.

Pro účely EQA byly v těchto kontrolních cyklech použity materiály německé DGKL a cílové hodnoty stanoveny jako konsenzuální. Výhodou je v tomto případě relativně velký počet glukometrů AccuChek Inform v dané skupině účastníků.

5. 3 Průměrné počty vyšetření a zkušenosti po implementaci

Vyšetření na jednotlivých uživatelských stanicích se provádějí na podkladě požadavku lékaře vlastního pracoviště. Sestra obsluhující glukometr se identifikuje svým identifikačním (čárovým) kódem a v případě informačního systému NIS Medea může být také pro vyšetřovaného pacienta na místě generován a snímačem vložen čárový kód. Získané výsledky se cestou Cobas IT, NIS Medea a Open LIMS elektronicky předávají do pacientovy dokumentace a ukládají do archivu laboratorních výsledků. Výsledky získané POC glukometrií jsou svým názvem odlišitelné od glykemií stanovených v laboratoři. Pracoviště, která mají se zdravotními pojišťovnami nasmlouvaný kód 01441 „Stanovení glykémie“ (23 bodů + 2 min, omezení A), vykazují tyto výkony samostatně.

Software Cobas IT 1000 ve spojení s LIS umožňuje velmi snadné získání podkladů o vytíženosti jednotlivých stanic, o využití systému podle klinik a sledování provozu řízené POC-glukometrie v čase.

Za období 2 let (srpen 2007 až srpen 2009) bylo systémem POC ve FNOL provedeno celkem 174 113 stanovení glukózy. Přitom je třeba zmínit pozvolný nárůst počtu vyšetření ve druhé polovině roku 2007, který tuto statistiku poněkud zkresluje.

Celkové počty v jednotlivých měsících tedy zpočátku vzrůstaly, ale prakticky od ledna 2008 až do současnosti se jejich počet ustálil mezi 7 000 až 9 000 měsíčně, tj. přibližně na 270 denně, nevyjímaje letní prázdniny (obr. 18 a 19). Ve VFN v Praze

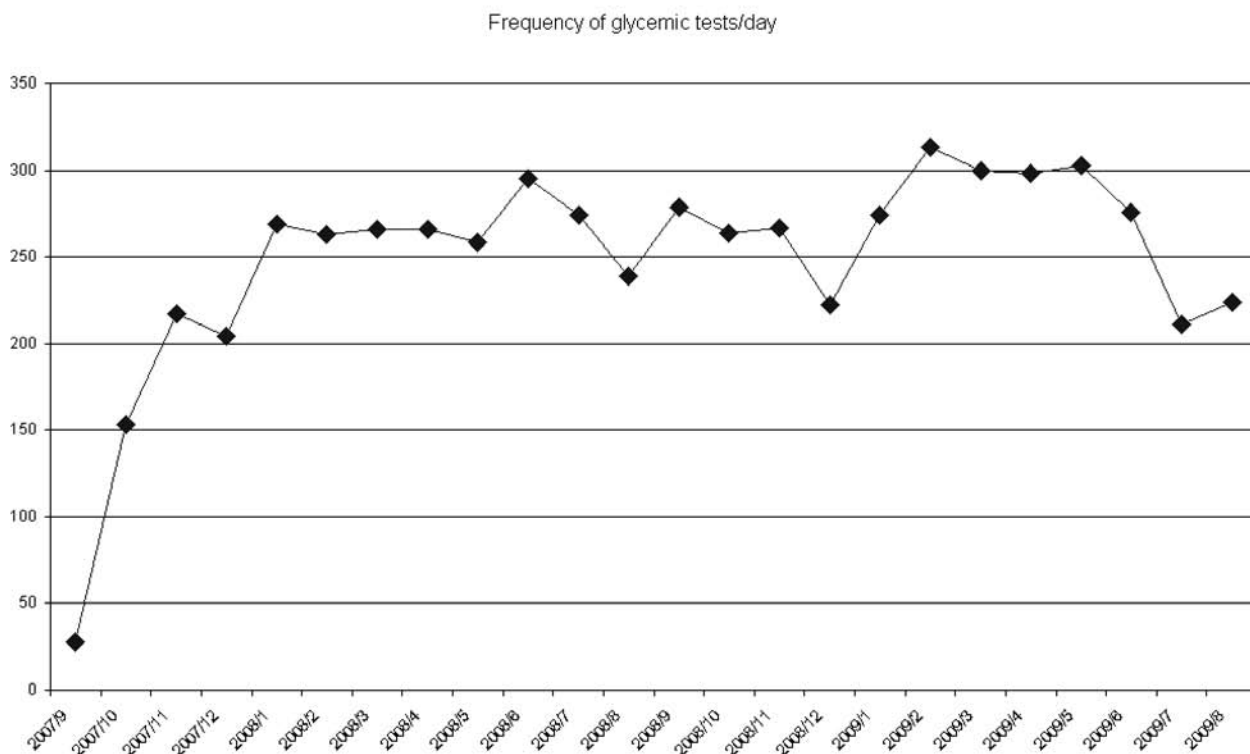


Fig. 18. Frequency of POC glycemic tests per day (FNOL)

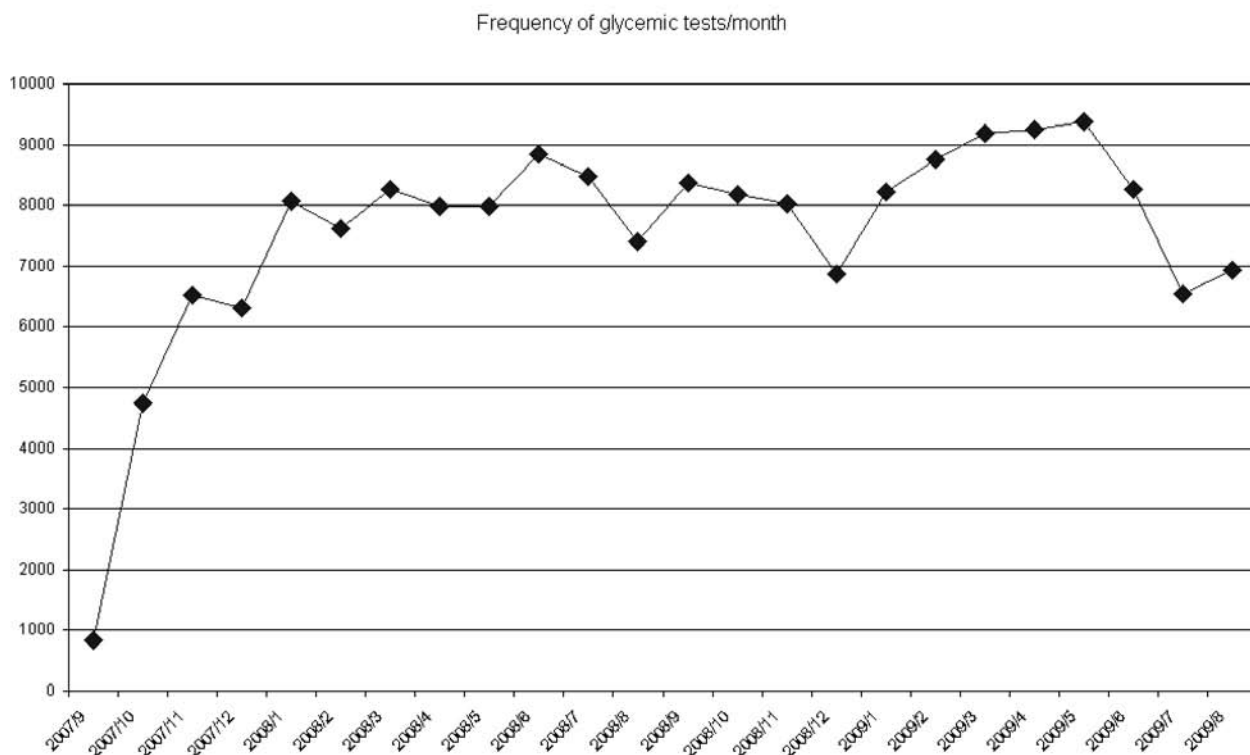


Fig. 19. Frequency of POC glycemic tests per month (FNOL)

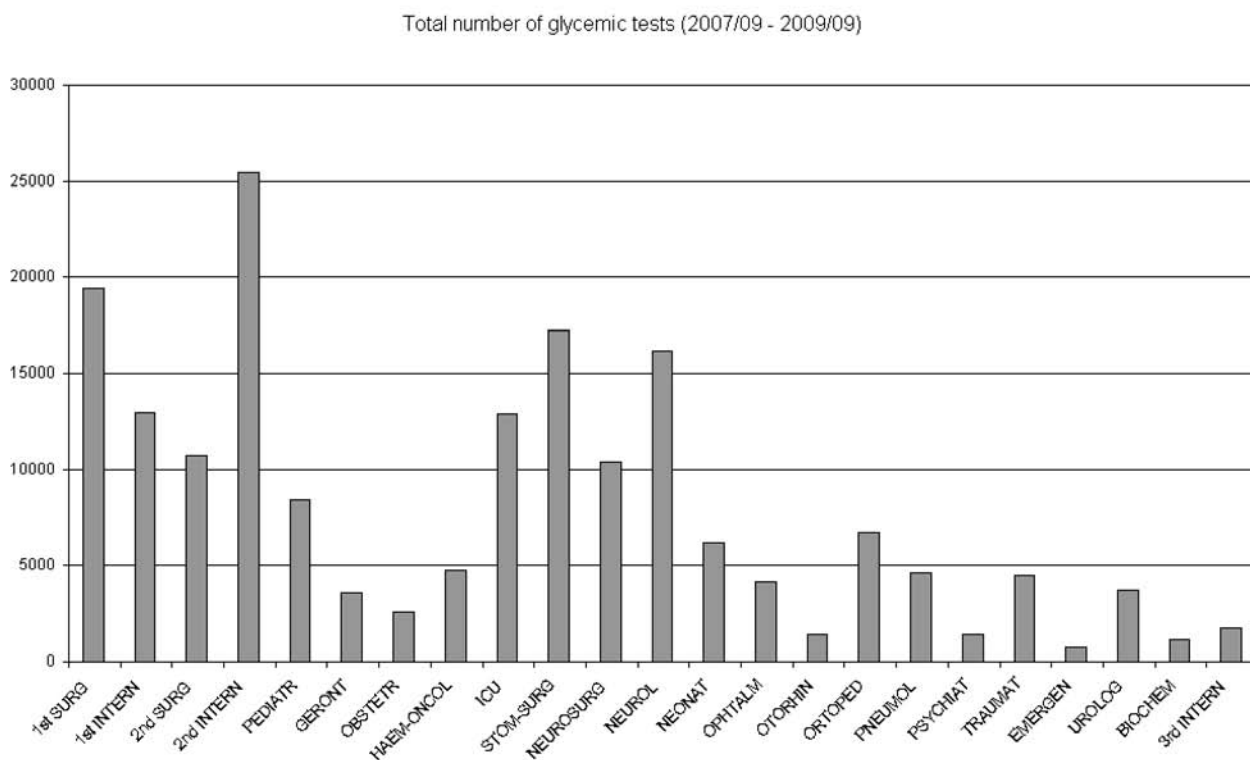


Fig. 20. Total number of POC glycemic tests in clinical departments (FNOL, 2007/09 through 2009/09)

jsou počty mnohem vyšší. V r. 2009 byl denní průměr POC glukometrií 450, měsíčně tedy cca 13 000 vyšetření.

Rozdělení vytiženosti systému příliš nerespektuje odbornosti. Mezi největší uživatele ve FNOL patří v sestupném pořadí 2. interna, neurologie, 1. chirurgie,

kardiochirurgie, jednotka intenzivní péče chirurgických oborů, 1. interna, 2. chirurgie, pediatrie a neurochirurgie. K minoritním uživatelům se naopak řadí psychiatrie, oddělení urgentní péče a ORL (obr. 20). Ve VFN se nejvíce vyšetření provádí na všech čtyřech interních klinikách, následují chirurgické kliniky, urologie a nefrologie.

Významnou informací z dlouhodobého provozu jsou dále např. počty závad a servisních zásahů. Za období 5 let (2004–2009) bylo ve VFN v Praze dodavateli odesláno k opravě či výměně 18 glukometrů. Supervizor zde denně řeší 2–3 technické problémy nebo telefonicky odpovídá na stejný počet dotazů.

Ve FNOL bylo za pouhé 2 roky provozu nutno odeslat výrobci k opravě nebo vyměnit 17 glukometrů. Ve stejném intervalu bylo supervizorem provedeno na 200 konzultací a/nebo drobných servisních zásahů. Softwarové problémy v obou FN řešily zdravotní sestry přímo s pracovníky dodavatele a s příslušnými odbory informatiky.

Uživatelé hodnotí kladně elektromechanickou odolnost, stejně jako design a ergonomické vlastnosti tohoto typu glukometrů a příslušenství. Všeobecně se vysoce cení rychlá odezva vyšetření. Ve VFN oceňují krátký TAT zvláště uživatelé na pracovištích, která nejsou vybavena potrubní poštou.

Diskuse a závěr

Z validace analytických vlastností systému shrnujeme tyto závěry:

- a) Originální roztoky Control solution level 1 a 2 obsahují koncentraci glukózy alespoň o 15 % vyšší, než je jejich „cílová hodnota“. Tato analyticky pozoruhodná skutečnost by měla být v dokumentaci uvedena a vysvětlena. Roztoky jsou dobře použitelné pouze pro kontrolu funkčnosti glukometru a proužků a kontrolu opakovatelnosti a reprodukovatelnosti měření. Z výsledků získaných pomocí těchto kontrolních roztoků nelze vyvozovat závěry o vychýlení (bias) měření. Při použití Westgardových pravidel, která jsou v systému Cobas IT 1000 implementována, mohou tyto kontrolní roztoky sloužit též ke kontrole trendu.
- b) Výrobce deklaruje, že zmíněné kontrolní roztoky dávají rozdílné výsledky podle šarže proužků. To je analyticky i metrologicky nepřijatelné a představuje to vážný nedostatek v systému kontroly kvality. Používání vhodné kalibrační závislosti pro příslušnou šarži měřicích proužků má zaručit, že cílové hodnoty jednoho kontrolního materiálu budou pro všechny šarže měřicích proužků stejné. Za předpokladu, že 99 % výsledků z kontrolních roztoků při stanovení funkčnosti, opakovatelnosti a reprodukovatelnosti má ležet v uváděných mezích (z dokumentace výrobce to nevyplývá), jsou tyto meze hranicemi intervalu „střední hodnota výsledků ± 3 SD“. Z tabulky 5 je zřejmé, že střední hodnoty určené výrobcem jsou 3,4 mmol/l a 3,15 mmol/l pro koncentraci 1, respektive 18,6 mmol/l a 17,5 mmol/l pro koncentraci 2 pro dvě různé šarže proužků. Maximální tolerovaná relativní odchylka od střední hodnoty při stanovení v kontrolních roztocích za podmínek reprodukovatelnosti je podle výrobce pro koncentraci 1 rovna 27 % a pro koncentraci 2 činí 15 %. Takto určené maximální tolerované odchylky sice ještě odpovídají normě ISO 15197 [36], ale pouze za předpokladu, že systematická chyba kvantifikovaná vychýlením (bias) bude nulová, což je

prakticky nedosažitelné. Meze pro přijetí výsledků z měření kontrolních roztoků jsou tedy příliš volné.

- c) Některé komerční kontrolní materiály mohou být pro měření na glukometru Accu-Chek Inform s proužky Accu-Chek Sensor Comfort Pro nepoužitelné. Podle našeho zjištění to jsou např. kontrolní séra Lyphochek 1 a 2 (Bio-Rad). Obecně lze doporučit předběžné vyzkoušení, zda konkrétní kontrolní materiál je pro daný systém vhodný.
- d) U vzorků z MPZ (tab. 6) se při koncentracích kolem 4 mmol/l zvětšuje odchylka výsledků měřených glukometrem až k -30 %. Z obrázku 8 je zřejmé, že v oblasti hypoglykemií vykazuje glukometr odchylku až -50 %. Pro měření v oblasti hypoglykemií je tedy systém nevhodný, a proto doporučujeme revizi udávaného rozsahu měření 0,6–33,3 mmol/l. Jeho dolní mez není reálná a je vhodné ji posunout na hodnotu 2,5 mmol/l. Výsledky mezilaboratorních porovnávacích zkušek je třeba interpretovat opatrně. Střední hodnoty v jednotlivých metodických skupinách se často vzájemně velmi liší a málokterá z těchto středních hodnot je dostatečně blízko referenční hodnotě získané pomocí referenční nebo primární metody s použitím certifikovaného referenčního materiálu, která by byla nejlepší cílovou hodnotou.
- e) Porovnatelnost výsledků „glukóza glukometrem v krvi“ a „glukóza hexokinázovou, respektive primární metodou v plasmě“ je přijatelná až na opakovaně zjištěný negativní bias. Výsledky externích kontrol kvality v porovnání s referenční hexokinázovou metodou a primární metodou ID/GC/MS svědčí o tom, že glukometr Accu-Chek Inform dává výsledky ve střední hodnotě cca o 6–15 % nižší.
- f) Ze značného rozptylu výsledků uvedených v oddílu 4. 5. 3 vyplývá nízká spolehlivost stanovení glukózy ve vzorcích dělené kapilární krve. Ověřili jsme si, že tento způsob je z technických důvodů nevhodný jak ke kalibraci glukometru a její kontrole, tak pro testování glukometru. Přesto bývá k tomuto účelu používán, a to zvláště v případech, kdy výrobce vylučuje používání jiné krve než kapilární. Pokud by však výrobce obecně negarantoval použití glukometru pro venózní krev, mohlo by to znamenat, že výsledky glukometrem nejsou dostatečně robustní vůči rovnovážnému parciálnímu tlaku kyslíku v krvi. Takové glukometry pak nelze doporučit [35], viz též kap. 2. 5.
- g) Bylo by vhodné revidovat meze týkající se výsledků pacientů, které jsou implicitně nastavené výrobcem, a provést potřebné korekce. Týká se to především tzv. meze zobrazení (reportable range). Současně je třeba zajistit, aby výsledky mimo tyto meze nebyly odesílány dál do LIS nebo NIS a byly nahrazeny vhodným upozorněním.
- h) V případě použitého principu měření (PQQ-GDH/ferrikyanid) je známa značná pozitivní interference manózy. Přístroj Accu-Chek Inform je tedy zcela nevhodný např. pro pacienty peritoneálně dialyzované roztokem obsahujícím derivát škrobu icodextrin, což potvrzují i nedávná upozornění FDA [46], viz také kap. 2. 5.

V mnoha zdravotnických zařízeních je dosud stále zavedenou praxí používat pro potřeby POC glukometrie nejrůznější osobní glukometry, ačkoliv to odporuje zásadám správné klinické i laboratorní praxe, jak jsou formulovány v řadě norem, směrnic, doporučení a dalších dokumentů. Používání některých typů glukometrů je také v rozporu se současnými možnostmi analytické techniky a může představovat nepřímé ohrožení zdraví pacienta. S ohledem na rostoucí počet nových a aktualizaci starších mezinárodních dokumentů o POCT obecně a také o POC glukometrii zvláště se ukazuje, že je vhodný čas i na revizi příslušného doporučení ČSKB z r. 2006 [4].

V naší práci jsme se snažili popsat systematické kroky, které byly ve dvou fakultních nemocnicích nezávisle na sobě podniknuty pro implementaci POC glukometrie. Stěžejní postavení v tomto procesu měla skupina kompetentních pracovníků označovaná v normách jako tým POCT. Formální ustavení a/nebo pracovní návaznost odborníků pro tento účel nejsou dosud v podmínkách našich ZZ pravidlem. Ačkoliv mezi hlavní úkoly tohoto kolektivu patří komunikace s budoucími uživateli POCT, poskytování informací a úzká spolupráce s uživateli při zavádění systému, jeho role tím nekončí. Může se transformovat tak, aby jeho členové mohli zastávat stejné úkoly v jiných oblastech POCT nebo plnit úlohu koordinace, kontinuální kontroly, vnitřního servisu a pokračujícího školení v již zavedené POCT.

Popsaný způsob implementace řízené POC glukometrie může být modelem pro zavádění a provoz jiných POC technologií, zvláště ve velké nemocnici. V našem případě tuto myšlenku podporuje mj. i možnost připojení POC acidobazických analyzátorů k síťovému softwaru Cobas IT.

Literatura

32. **Majorová, P., Andonov, G.** Standardizace stanovení glukózy v nestandardních – nelaboratorních podmínkách. *Labor. Aktuell.*, 2005, 2, s. 34–38.
33. *Accu-Chek Inform, systém pro monitorování glykémie.* Uživatelská příručka, Roche 2006.
34. *Accu-Chek Sensor Comfort Pro, testovací proužky.* Příbalový leták, Roche, poslední aktualizace srpen 2006.
35. **Dohnal, L., Štern, P.** Stanovení glukózy glukometrem – mýty a skutečnost. *FONS*, 2008, 4, s. 36–38.

36. *ČSN EN ISO 15197:2003 Systémy diagnostických zkoušek in vitro – Požadavky na systémy monitorování glykémie pro sebekontrolu pacientů s diabetes mellitus.*
37. *Cobas IT 1000, návod k obsluze, verze 2.5,* Roche Diagnostics, 2007.
38. **Dohnal, L.** *Algoritmus testování systému glukometr-měřicí proužek.* Sborník IV. celostátního sjezdu klinické biochemie, Hradec Králové 26–28. 9. 1999, s. 139.
39. **Kunst, A., Draeger, B., Ziegenhorn, J.** UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In Bergmeyer, H. U. ed. *Methods of enzymatic analysis.* Weinheim, *Verlag Chemie*, 1984, vol. 4, p. 163–172.
40. **Passing, H., Bablok, W.** A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for methods comparison studies in clinical chemistry. Part I. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1983, 21, p. 709–720.
41. **Passing, H., Bablok, W.** Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample size. Application of linear regression procedures for methods comparison studies in clinical chemistry. Part II. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1984, 22, p. 431–445.
42. **Dohnal, L. Passing-Bablok a ti druzí. In Gaško, R. et al.** *Štatistické metódy pre klinickú epidemiológiu a laboratóriu prax.* Aprilla: Košice 2008, s. 33–36, ISBN 978-80-89346-00-4.
43. **Dohnal, L.** Porovnání výsledků dvou metod stanovení – lineární regresí nebo jinak? *FONS*, 1998, 2, s. 27–31.
44. **Altman, D. G., Bland, J. M.** Measurement in medicine: The analysis of comparison studies. *Statistician*, 1983, 32, p. 307–313.
45. **Magni, F., Paroni, R., Bonini, P. A., Kienle, M. G.** Determination of Serum Glucose by Isotope Dilution Mass Spectrometry: Candidate Definitive Method. *Clin. Chem.*, 1992, 38, p. 381–385.
46. FDA Medical Device Public Health Notifications dostupné na adrese: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/default.htm>.

Práce vznikla za podpory výzkumných záměrů MSM 0021620807 a MZO 00064165 (MZOVFN 2005)

Do redakce došlo 9. 3. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.
OKB Fakultní nemocnice
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: petr.schneiderka@fnol.cz