

Kvalita měření glukózy v krvi osobními a POCT glukometry

Friedecký B.

Masivní soudobý průnik POCT technologií do ordinací, ambulancí a na nemocniční oddělení přináší akutní potřebu harmonizovat jejich výsledky s klinickými laboratořemi. Současný stav, tuto harmonizaci postrádající, je z mnoha důvodů (úroveň péče, finance, etické faktory) neudržitelný. Není asi lepší příklad provést tuto harmonizaci než stanovení glukózy v plasmě a krvi.

Práce, hodnotící výsledky externího hodnocení kvality, uveřejněná v tomto čísle časopisu *Klinická biochemie a metabolismus* [1] došla k závěru, že běžně pozorované diference mezi různými glukometry nejsou jen důsledkem rozdílnosti charakteru (matrice) kontrolních vzorků a vzorků pacientů, jak se obvykle usuzuje, ale podstatným zdrojem jsou i rozdíly mezi glukometry samotnými. Můžeme se ptát, zda je analytická kvalita glukometrů vzhledem k závažnosti účelů jejich používání (stavu diabetu a diabetiků) dostatečná [2].

Kritéria analytické kvality glukometrů jsou definována formou maximální akceptovatelné diference mezi výsledkem glukometru a klinické laboratoře. Pro selfmonitoring diabetiků je v normě ISO 15197 velikost kritéria požadované kvality $\pm 20\%$ nebo $< 0,83$ mmol/l pro glukózu $< 4,2$ mmol/l. V doporučeních pro laboratorní sledování a diagnózu diabetu (AACC 2011, ADA 1996, ČSKB 2012) [3] jsou nověji uvedena přísnější měřítka: 15% nebo $0,8$ mmol/l pro glukózu $< 5,6$ mmol/l.

Splňují glukometry nabízené na trhu tato kritéria? Práce z roku 2010 [4] uvádí, že z 27 testovaných osobních glukometrů více než 40% testovaných nevyhovělo požadavku ISO 15197. Watkinson a kol. (2012) nedávno testovali dva osobní glukometry POCT a jeden stolní analyzátor POCT od tří velmi renomovaných a velmi čteně používaných výrobců (Medisense, HemoCue, Radiometer 700) na dvou jednotkách intenzivní péče [5]. Jen u jednoho z nich nebyly výsledky významně ovlivněny hematokritem, pH nebo pO_2 krve. Problém dostatečné kvality glukometrů je tedy opravdu aktuální.

Ovlivnění hematokritem, pO_2 a pH přicházejí do úvahy ani ne tak u selfmonitoringu diabetiků, jako především u pacientů v kritickém stavu. U těchto pacientů se glukometry používají často. Pacienti v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče trpí častou hyperglykemií v důsledku stresu a vyžadují léčbu inzulínem. Při udržování hodnot glykémie během léčby pod $6,1$ mmol/l u nich významně klesá mortalita [6], ale roste riziko hypoglykemií. Jak působí chyba měření glukometrů na dávkování inzulínu? Chyba nad 20% vede k významnému zvýšení chyb dávkování inzulínu a k frekvenci vážných chyb s možným poškozením pacienta nad $0,2\%$ [7]. Podle Karona (2010) a jeho modelových výpočtů by to mohlo být dokonce až $6,1\%$ chyb dávkování s možnými hypoglykemickými následky [8]. Bezpečnost pacientů vůči riziku hypoglykémie zajistí teprve chyba glukometrů $\leq 12\%$.

Glukometry se používají ve velkém (a neznámém) množství v domácnostech pacientů, ordinacích lékařů, na odděleních a klinikách. Je otázkou, zda se úměrně k jejich používání a významu sleduje také jejich kvalita jak při nákupu, tak při používání. Odpověď zřejmě není optimistická. Ve Skandinávii jsou glukometry, které chtějí jejich výrobci uvést na trh, testovány institucí SKUP (Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Primary Health Care). Testování podléhají i různé typy stejného výrobce. Data získaná testováním jsou volně dostupná na adrese www.skup.nu a mohou významně pomoci zákazníkovi při pořizování vhodné instrumentace, poskytnout znalosti, co může zákazník od ní očekávat a poskytnout informace, které se vždy nedají od výrobců získat. Testuje se preciznost (její požadovaná hodnota $CV\% \leq 5$) a diference od referenční laboratorní hodnoty podle ISO 15197 ($\pm 20\%$ nebo $0,83$ mmol/l) [9]. Testují se vždy tři různé šarže čipů-proužků. (Problém stability různých šarží reagentů je podstatným a dosud nedoceňovaným ukazatelem kvality). Během 11 let testování bylo ve SKUP vyhodnoceno kolem 25 různých glukometrů. Není bez zajímavosti, že řada běžně u nás používaných glukometrů ve Skandinávii testována nebyla.

Požadavek SKUP na hodnotu preciznosti $\leq 5\%$ je v souladu s doporučeními ISO, AACC a ČSKB a také je konzistentní s hodnotou požadované maximální odchylky 20% . Při přístupu six sigma a při pozorované hodnotě bias z testovacích protokolů SKUP kolem 5% je zapotřebí právě takové preciznosti k dosažení potřebné hodnoty, indikující dostatečnou kvalitu ($\sigma > 3$). V kontrolních programech SEKK a RfB (Německo) není zatím ani polovina glukometrů ($35 - 47\%$), které této hodnoty dosahují. Reprodukovatelnost měření glukometrů byla v recentních cyklech velmi různá u různých glukometrů ($3 - 12\%$). Data externího hodnocení kvality ukazují jednak na rozdílnou kvalitu různých glukometrů, jednak na možnost nedostatečné kvality jejich obsluhy. Pro ilustraci reprodukovatelnost v cyklu AKS 2/12, určeném pro základní analyty séra, byla $2,7\%$ a hodnoty bias mezi skupinami metod byly nižší než 1% . To ukazuje analytickou nadřazenost laboratorních metod a zdůvodňuje, proč jsou vůči glukometrům používány jako referenční.

Vzájemné diference výsledků glukometrů v programech externích hodnocení (běžně i nad 50%) se vysvětlují jednoduše velkými rozdíly matric používaných kontrolních vzorků od vzorků pacientů. Autoři sdělení [1] a také přímá testování [4] však ukazují, že nezanedbatelná část těchto diferencí má ještě jiné důvody - samotné rozdíly mezi glukometry a jejich reagenčními proužky. To je ostatně ve shodě s výše již uvedenými poznatky.

Je velmi pozoruhodné, že už třetím rokem jsou na trhu a účastní se programů externího hodnocení kvality dva glukometry, vykazující dlouhodobě excelentní sho-

du s referenčními hodnotami. Systém Nova StatStrip má v programech SEKK a RfB (Německo) difference od referenční hodnoty 0,9 a 1,2 %, systém Roche Performa Nova 0 až 1,3 %. Jsou tedy možné a dokonce již v prodeji glukometry, schopné poskytovat měření o vysoké pravdivosti, nevýznamné hodnotě bias a návazně na referenční systém měření glukózy?

Rozdíly mezi kvalitou různých glukometrů jsou evidentně značné a bylo by užitečné je brát při pořizování instrumentace v potaz. Nespokojovat se s údaji firemní dokumentace, ale hledat i jiné zdroje informací. Programy externích hodnocení kvality a případné porovnání s klinickými laboratořemi mezi takové údaje rozhodně patří [10, 11].

Podle současných stanovisek expertů ve světě není význam glukometrů při diagnostice diabetu žádný, při jeho screeningu omezený (AACC 2011, ČSKB 2012, DGKL 2012) [12, 13]. Těžiště významu glukometrů je třeba hledat v selfmonitoringu diabetiků a při sledování kritických pacientů léčených inzulinem. I tam jen za předpokladu dosažení potřebné analytické kvality.

Glukometry a obecně zařízení POCT je třeba pořizovat, validovat a kontrolovat podle účelu použití, v zájmu pacientů a s ohledem na významná rizika, která jsou v jejich použití skryta a bez ohledu na jiné faktory (přehnaný důraz na finance, osobní a obchodní).

Za zmínku stojí i fakt, že role, kterou hrají a budou v budoucnu hrát glukometry při kalibraci kontinuálního monitorování glukózy (CGS) naléhavou potřebu věnovat velkou pozornost jejich kvalitě zvyrazňuje. Domnívám se, že v současné době nezbytné podmínky pro řízení kvality glukometrů v této zemi nejsou vytvořeny.

Literatura

1. **Springer, D., Omastová, K., Budina, M., Zima, T.** Který kontrolní materiál je vhodný pro externí hodnocení kvality glukometrů? *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20 (41), No. 3, p. 145–153

2. **Sacks, D. B. Ed.** Tight glucose control in critically ill patients. *Clin. Chem.*, 2009, 55, p. 1580-1583.
3. **Doporučení ČSKB ČLS JEP a ČDS ČLS JEP.** Diabetes mellitus-laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. <http://www.cskb.cz>
4. **Frenckmann, G., Baumstark, A., Jendrike, N. a spol.** System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN ISO 15197. *Diabetes Technol. Ther.*, 2010, 12, p. 221-231.
5. **Watkinson, P. J., Barber, V. S., Amira, E. a spol.** The effects of precision, haematocrit, pH and oxygen tension on point-of-care glucose measurement in critically ill patients: a prospective study. *Ann. Clin. Biochem.*, 2012, 49, p.144-151.
6. **Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. a spol.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1359-1367.
7. **O'Kane, M. J.** The accuracy of point-of-care glucose measurement. *Ann. Clin. Biochem.*, 2012, 49, p. 108-109.
8. **Karon, B. S., Boyd, J. C., Klee, G. G.** Glucose meter performance criteria for tight glycaemic control estimated by simulation modelling. *Clin. Chem.*, 2010, 56, p. 1091-1097.
9. In vitro diagnostic test systems-requirement for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2003, Genève
10. **Friedecký, B.** Glukometry v rukou pacientů, praktických lékařů a na jednotkách intenzivní péče. *Prakt. Lék.*, 2011, 10, p. 581-585
11. **Koschinsky, T., Luppá, P. B.** Neues und kontroverses zur Blutglukosemessung bei der Diabetesdiagnostik: Konsequenzen der aktualisierten DDG-und AWMF-leitlinien. *J. Lab. Med.*, 2012, 36, p. 159-163.
12. **Sacks, D. B., Arnold, M., Baktris, G. L. a spol.** Executive summary:guideliness and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem.*, 2011, 57, p. 793-798.
13. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practical Guidelines.Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. NACB 2011