

HARMONIZACIJA U ANALITIČKOJ FAZI: DEKLARACIJE PROIZVOĐAČA

Dr. sc. Nora Nikolac
Klinički zavod za kemiju
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

8. kongres HDMBLM-a s međunarodnim sudjelovanjem
22. – 26. rujan 2015. Rijeka, Hrvatska

Deklaracija proizvoda

2

- Dokument priložen uz proizvod koji sadrži sve tehničke i ostale relevantne informacije o proizvodu, opisuje njegove karakteristike i specifikacije.

Uputstvo proizvođača za IVD



4

- *Directive on in vitro diagnostic medical devices – IVD 98/79/EC*



- *...**proizvođači** su dužni provesti **validaciju** svih metoda i analitičkih sustava namijenjenih za dijagnostičke svrhe. Odgovornost je **korisnika verificirati** da se karakteristike metode dokazane postupkom validacije mogu primijeniti u praktičnome svakodnevnom radu laboratorija...*



ISO 15189

5

Dokumentacija IVD
proizvoda mora
sadržavati ove
podatke o mjernom
postupku.

□ 5.5.3. Dokumentacija mjernih postupaka

- a) svrha ispitivanja;
- b) načelo metode;
- c) rezultati verifikacije postupka;
- d) vrsta uzorka
- e) priprema bolesnika;
- f) tip spremnika i aditiva;
- g) oprema i reagensi;
- h) uvjeti okoliša;
- i) kalibracija (sljedivost);
- j) postupak izrade;
- k) kontrola kvalitete;
- l) interferencije;
- m) postupak izračuna rezultata;
- n) biološki referentni intervali i razine kliničke odluke;
- o) interval izvještavanja;
- p) upute za izračun rezultata ako je vrijednost izvan mjernog intervala;
- q) kritične vrijednosti;
- r) interpretacija rezultata;
- s) izvori varijabilnosti;
- t) literatura.

Kako to izgleda u praksi?

6



Deklaracije proizvođača IVD

7

- ❑ Neharmonizirane deklaracije
- ❑ Nepotpuni podaci
- ❑ Netočni podaci
- ❑ Nemogućnost potvrde navoda proizvođača



Neharmonizirane deklaracije

8

Position Statement

AACC

Better health through laboratory medicine

HARMONIZATION OF CLINICAL LABORATORY TEST RESULTS

November 2013

Laboratoriji, stručna društva, ministarstva, proizvođači IVD i referentnih materijala

DE GRUYTER

DOI 10.1515/cclm-2013-0075 — Clin Chem Lab Med 2013; 51(4): 741–751

Review

Mario Plebani*

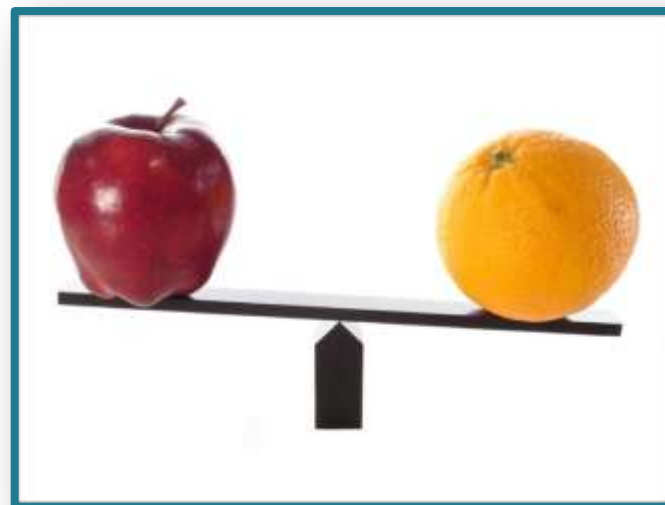
**Harmonization in laboratory medicine:
the complete picture**



Deklaracije reagensa

9

- Usporedba deklaracija različitih proizvođača



Usporedba specifikacija

10



Oznaka	Proizvođač	CE	Reagens
A	Abbott (Abbott Park, IL, USA)	DA	Glucose
B	Beckman Coulter (Brea, California, USA)	DA	Glucose
C	Roche (Penzberg, Germany)	DA	GLUC
D	AMS Diagnostics (Weston, FL, USA)	NE	Glucose reagent
E	Pointe Scientific (Canton, MI, USA)	DA	Glucose Hexokinase Reagent Set
F	Teco Diagnostics (Anaheim, CA, USA)	NE	Glucose U.V. Method for TC matrix
G	Thermo Scientific (Waltham, MA, USA)	DA	Enzymatic Glucose Reagent

Prigodan, a ne reprezentativan uzorak!

Što sve sadrži deklaracija proizvođača?

11

	A	B	C	D	E	F	G
Načelo testa	x	x	x	x	x	x	x
Stabilnost reagensa	x	x	x	x	x	x	x
Uzorak	x	x	x	x	x	x	x
....							
Linearnost	x	x	x	x	x	x	x
Granica detekcije	x	x	x	x			x
Interferencije	x	x	x	x	x	x	x
Preciznost	x	x	x	x	x	x	x
Točnost (bias)	x						
Usporedba metoda	x	x	x	x	x	x	x

Deklaracija o interferencijama - hemoliza

12

Proizvođač	Konc. Hb (g/L)	Konc. glukoze (mmol/L)	Bias
A	10 20	4,3 6,6	4,4% (10 g/L), 8,3% (20 g/L) 1,7% (10 g/L), 4,0% (20 g/L)
B	5	?	<3%
C	10	?	<10%
D	1	?	<10%
E	?	?	? Ne analizirati jako hemolitične uzorke.
F	4	?	? Zanemariva pogreška.
G	10	?	? Nema interferencije.



- Dopuštena analitička pogreška za glukozu je 5,5%.
- Konc. Hb u uzorku je 6 g/L.
- **Smijemo li izdati glukozu?**



Deklaracija o preciznosti

13

Proizvođač	Materijali	Konc. razine glukoze (mmol/L)	Mjere preciznosti
A	Kontrolni uzorci	4,4 i 15,6	(4) Within run, between run, between day, total
B	Pool seruma	3,27; 6,27 i 16,36	(2) Within run, total
C	Kontrolni uzorci Uzorci seruma	3,69 i 15,2 7,1	(2) Repeatability, intermediate precision
D	?	2,8; 5,6 i 17,4	(2) Within run, total
E	?	5,8 i 16,6	(2) Within run, between run
F	Kontrolni uzorci	5,2 i 16,9	(2) Within run, between run
G	Kontrolni uzorci	5,6 i 18,5	(2) Within run, total

ADA: šećerna bolest, FPG > 7,0 mmol/L; 2hPG > 11,0 mmol/L



Nepotpuni podaci

14

- **6/7** proizvođača nema deklariran podatak o **točnosti** metode
- **5/7** proizvođača nema deklarirane **koncentracije** glukoze u ispitivanju interferencija
- **3/7** proizvođača nema deklarirane **kriterije prihvatljivosti** (bias) za ispitivanje interferencija

Netočni podaci

15

- Pogreške u prikazu podataka
- Pogreške u statističkoj obradi podataka

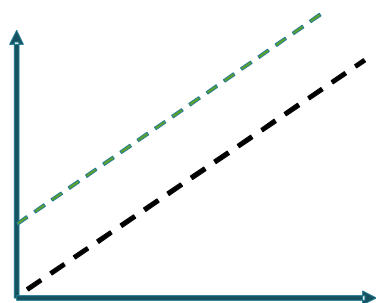


Usporedba metoda

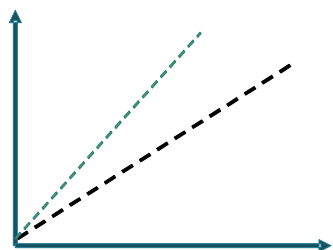
16

Passing Bablokova regresija

$$y = a \text{ (95\% CI)} + b \text{ (95\% CI)} x$$



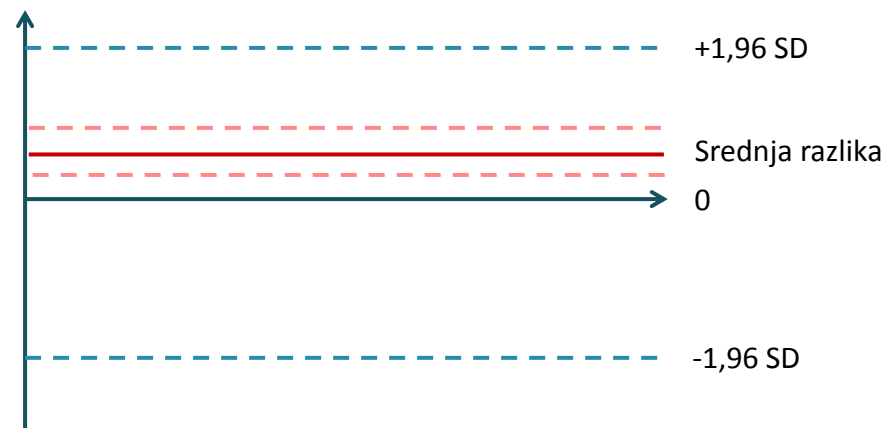
95% CI mora obuhvaćati **0**
Isključuje **konstatno**
odstupanje u mjerenjima



95% CI mora obuhvaćati **1**
Isključuje **proporcionalno**
odstupanje u mjerenjima

**Intervali pouzdanosti govore
o postojanju odstupanja
između metoda!**

Bland-Altmanova analiza



**Procjena razlika između
pojedinačnih mjerenja**

Usporedba metoda

17

- Usporedba metode s drugim analitičkim sustavom kao mjera točnosti

Proizvođač	N	Jedinice	r	Odsječak (95% CI)	Nagib (95% CI)	BA analiza
A	102	mg/dL	0,9993	-4,54 (?-?)	1,06 (?-?)	/
B	117	mmol/L	0,998	-0,081 (?-?)	1,037 (?-?)	/
C	75	mmol/L	1,000	0,179 (?-?)	0,996 (?-?)	/
D	43	mg/dL	0,9977	-2,6 (?-?)	1,084 (?-?)	/
E	?	mg/dL	0,999	0,68 (?-?)	0,99 (?-?)	/
F	40	mg/dL	0,98	-3,14 (?-?)	0,98 (?-?)	/
G	60	mmol/L	0,998	1,008 (?-?)	0,08 (?-?)	/



Je li naša metoda usporediva s drugom metodom?

Problemi?



18

- Koeficijent korelacije nije pokazatelj usporedivosti metoda!
- Niti jedan proizvođač nije prikazao intervale pouzdanosti za PB analizu!
- Bez intervala pouzdanosti ne možemo zaključiti postoji li odstupanje!
- Niti jedan proizvođač nije prikazao rezultate BA analize!
- **Jesu li ispitivane metode usporedive s drugim analitičkim sustavima?**



3. Nemogućnost potvrde navoda proizvođača

19

Clinica Chimica Acta 426 (2013) 33–40

Contents lists available at ScienceDirect

 Clinica Chimica Acta 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference – An urgent call for standardization 

Nora Nikolac ^{a,*}, Ana-Maria Simundic ^a, Manuela Miksa ^a, Gabriel Lima-Oliveira ^{b,1}, Gian Luca Salvagno ^b, Beatrice Caruso ^c, Gian Cesare Guidi ^{b,c}

^a University Department of Chemistry, Medical School University Hospital Sestre Milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia
^b Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Life and Reproduction Sciences, University of Verona, 37126 Verona, Italy
^c Laboratory of Clinical Biochemistry and Hematology, Borgo Trento Hospital, P. le Aristide Stefani 1, 37126 Verona, Italy

- **CILJ:** Ispitati navode proizvođača o interferencijama lipemije za 24 rutinska biokemijska parametra

Nikolac N, et al. Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference – urgent call for standardization. *Clin Chim Acta* 2013;426:33-40.

Table 3
Comparison of declared and measured data on lipemia interference.

Parameter	Beckman Coulter AU 680	Cobas® 6000 < c501 >	Dimension Vista System
Sodium	✓	✓	✓
Potassium	✓	✓	✓
Chlorides	✓	✓	✓
Lipase	✓	✓*	✓*
Iron	✓	✓*	/
ALT	—	✓*	✓*
AST	—	✓*	—
Bilirubin, direct	✓	—	—
Urea	✓	✓	✓
Creatinine	+	+	—
Glucose	+	✓	✓
Phosphates	+	✓*	✓
Albumin	+	✓*	✓*
CK-MB	—	/	✓*
CK	—	✓	✓
LD	—	✓	✓*
AMY	—	✓*	✓
ALP	—	✓*	✓*
GGT	✓	✓*	—
Bilirubin	—	—	—
Magnesium	—	✓	✓*
Calcium	✓	✓	—
Total proteins	✓	✓*	✓*
CRP	✓	✓	/

Navodi proizvođača potvrđeni za:

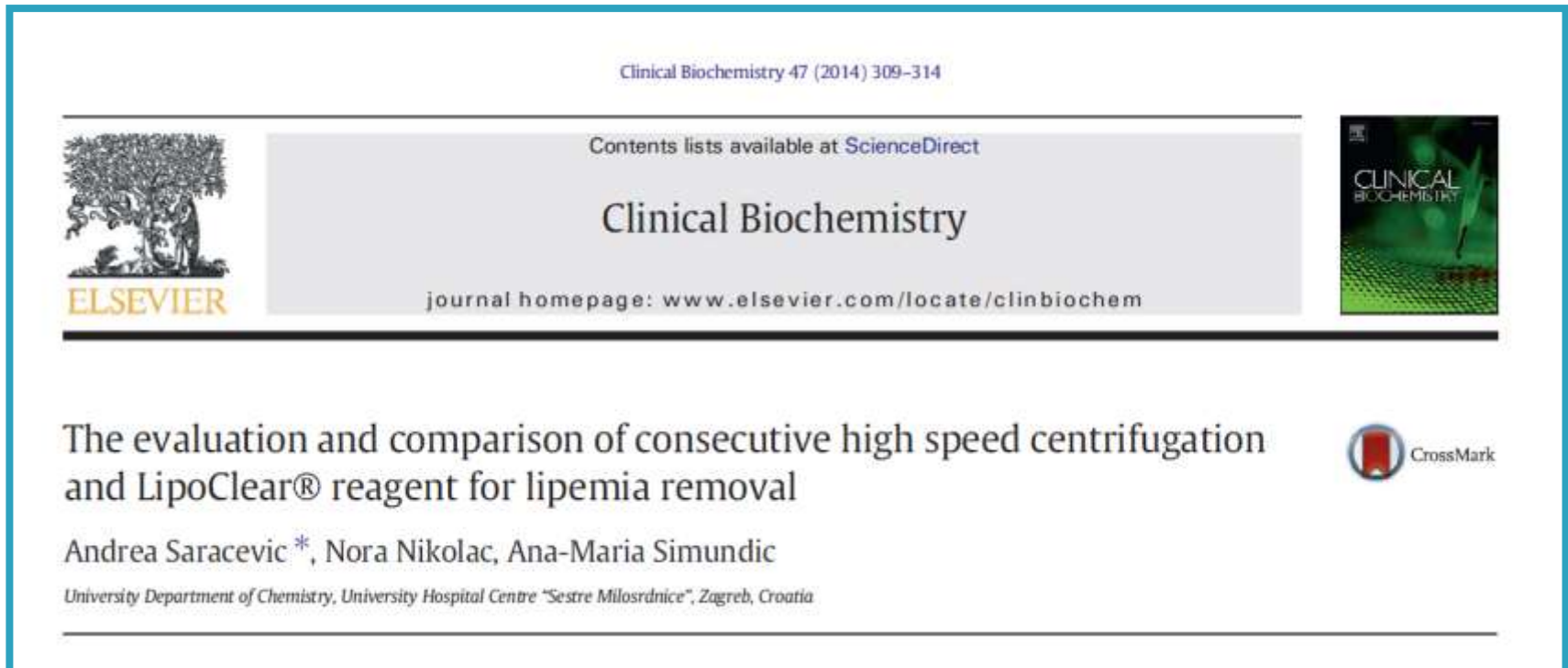
Beckman Coulter:
11/24

Roche: 20/23

Siemens: 16/22

Saracevic A, Nikolac N, Simundic AM. The evaluation and comparison of consecutive high speed centrifugation and LipoClear® reagent for lipemia removal. Clinical Biochemistry 2014;47:309–14.

21



Clinical Biochemistry 47 (2014) 309–314

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinbiochem

The evaluation and comparison of consecutive high speed centrifugation and LipoClear® reagent for lipemia removal

Andrea Saracevic*, Nora Nikolac, Ana-Maria Simundic

University Department of Chemistry, University Hospital Centre "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Croatia

CrossMark

- **CILJ:** Ispitati učinkovitost reagensa Lipoclear® za uklanjanje lipemije.

Saracevic A, Nikolac N, Simundic AM. The evaluation and comparison of consecutive high speed centrifugation and LipoClear® reagent for lipemia removal. Clinical Biochemistry 2014;47:309–14.

Table 3
The results for the recoveries for each parameter after processing the lipemic samples with LipoClear® and high speed centrifugation.

Analyte	Recovery after using LipoClear® reagent on of the samples with Intralipid® concentration		Desirable specification for imprecision (%)
	300 mg/dL (R _{300L})	500 mg/dL (R _{500L})	
Bilirubin	98.7	96.7	11.9
Conjugated bilirubin	112.9	108.8	18.4
Urea	101.4	100.3	6.2
Creatinine	101.1	100.4	3.0
Glucose	103.0	101.8	2.3 ^a
Sodium	96.4	96.0	0.4 ^{ab}
Potassium	97.8	97.5	2.4 ^a
Chlorides	97.9	97.9	0.6 ^{ab}
Calcium	93.4	92.7	1.0 ^{ab}
Phosphates	108.8	107.1	4.3 ^a
Magnesium	103.5	99.1	1.8 ^a
Iron	107.33	107.4	13.3
AST	101.9	99.7	6.0
ALT	99.5	98.5	9.0
CK	101.9	100.3	11.4
CK-MB	75.0	75.0	9.0 ^a
LD	99.1	97.7	4.3
ALP	92.8	92.3	3.2 ^a
GGT	67.5	69.2	6.9 ^a
AMY	98.5	97.5	4.4
IIP	101.4	99.12	11.6
Total protein	88.0	88.0	1.4 ^{ab}
Albumin	96.6	95.3	1.6 ^a
CRP	6.3	8.0	21.1 ^a
Troponin T	124.7	121.5	15.3 ^a
Procalcitonin	102.9	100.2	8.1



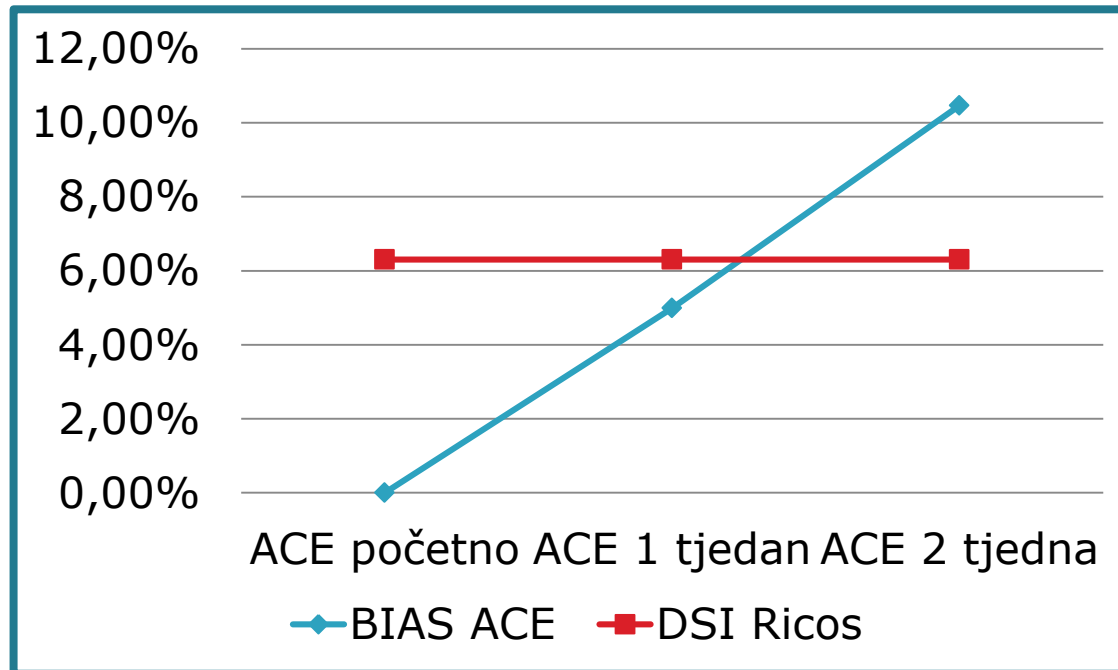
Proizvođač: P

Saracevic et al: Guk, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, CK-MB, ALP, GGT, Prot, Alb, CRP, TnT

Čuljak M, Nikolac N, Šimundić AM. The stability of the angiotensin-converting enzyme (ACE). Clin Chim Acta 2015;446:261-2.

23

- **CILJ:** Ispitati stabilnost pohrane seruma za određivanje aktivnosti ACE (Bühlman Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland).



Proizvođač:

6 mjeseci na -20 °C

Culjak et al:

1 tjedan na -20 °C

Razlozi

24

- Uvjeti rutinskog laboratorija ne odgovaraju uvjetima testnih laboratorija!
 - Velik broj djelatnika
 - Dotrajalost opreme
 - Pipete, voda
- Različiti protokoli korišteni za verifikaciju
 - Različiti kontrolni materijali
 - Pool seruma nije standardiziran
 - Načini simulacije interferencija

Deklaracije proizvođača IVD

25

1. Neharmonizirane deklaracije
2. Netočni podaci
3. Nemogućnost potvrde navoda proizvođača

HD MBLM

Stručna društva



IVD:
Harmonizacija protokola validacije, prikaza podataka

Korisnici:
Podizati svijest o važnosti verifikacije prije uvođenja u rutinski rad

