

xtra

Validation neu betrachtet

Das neue Sysmex Regelwerk der *Extended IPU* implementiert biomedizinische Validationsregeln nach offiziellen Empfehlungen

Validation im Wandel der Zeit

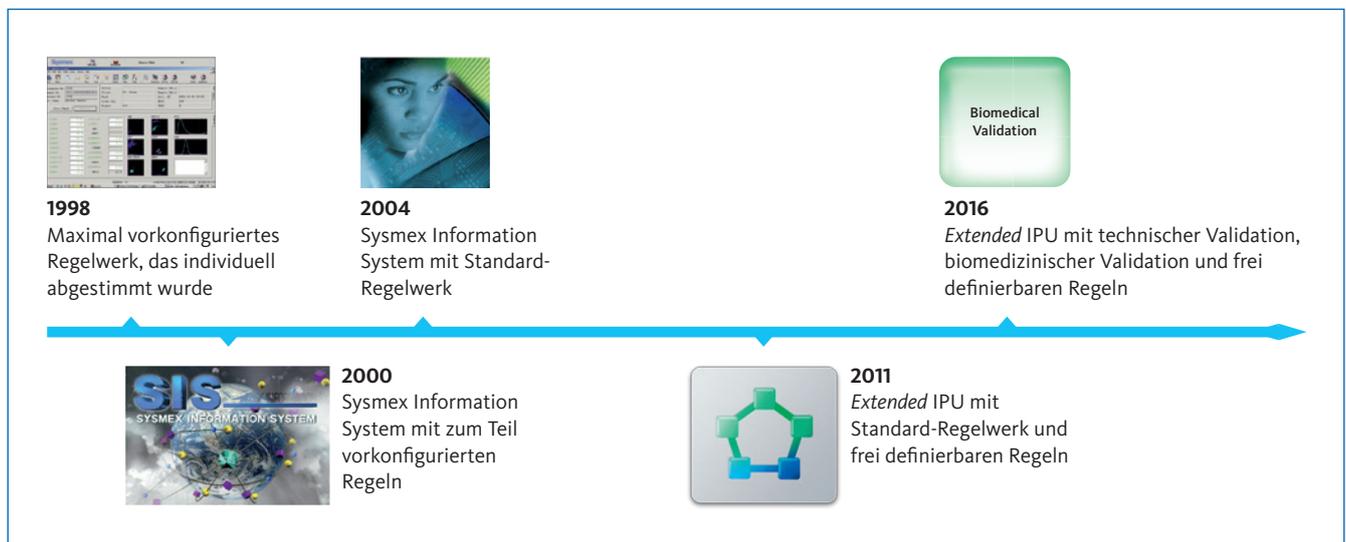


Abbildung 1: Validation im Wandel der Zeit

Seit Mitte der 1990er Jahre bietet Sysmex die Möglichkeit einer regelbasierenden vorwiegend technischen Validation von Analyseergebnissen für den Arbeitsbereich der Hämatologie, später auch für Körperflüssigkeiten sowie für die Partikelzählung im Urin. Das primäre Ziel war immer, verlässliche Analyseergebnisse mit Hilfe eines standardisierten Arbeitsablaufes zu gewährleisten.

Die regelbasierende Validationslösung von Sysmex bietet vor allen Dingen den Vorteil, dass die Ergebnisübermittlung zu jeder Zeit mit einem hohen Maß an Sicherheit, Kontinuität und in gleichbleibender Qualität erfolgt – unabhängig vom Erfahrungsgrad des einzelnen Laboranten oder eines etwaigen Schichtbetriebes.

Ein Ziel einer regelbasierenden Lösung ist es, die technischen Möglichkeiten eines Gerätes optimal zu nutzen. Sowohl Wiederholungs- und Zusatzmessungen als auch die arbeitsintensive morphologische Ausstrichbewertung müssen technisch und auch klinisch sinnvoll eingesetzt werden, um den Arbeitsablauf und das Kosten-Nutzen-Verhältnis im Labor zu optimieren.

»Die Herausforderungen unserer Zeit betreffen weniger die Herstellbarkeit von Informationen, sondern wie Informationen aufgearbeitet werde.«

PD Dr. med. Lorenz Risch [1]

Dafür bezieht das Sysmex Regelwerk schon immer die spezifische Analytik des angewandten Messsystems ein. Zum Beispiel gibt es für jedes System spezifische Regeln, die in der Wiederholungsmessung eine alternative Methode einsetzen, wenn in der initialen Messung Interferenzen erkannt wurden. Ein Beispiel: Durch das vermehrte Vorkommen fragmentierter Erythrozyten ist ein impedanzbasierendes PLT-Ergebnis fast immer fälschlich erhöht. Eine Wiederholungsmessung mit gleicher Technologie würde das inkorrekte Ergebnis nur bestätigen, wohingegen der Einsatz einer fluoreszenzbasierten PLT-Messung (z. B. PLT-F) in den allermeisten Fällen ein korrektes Ergebnis liefert. Durch die automatische Erkennung der meisten Störquellen und der Steuerung einer sinnvollen Wiederholungsmessung können diese Proben unabhängig vom jeweiligen Kenntnisstand des Labormitarbeiters bearbeitet und validiert werden.

Ebenso basieren viele Regeln nicht nur ausschließlich auf der Bewertung einzelner Resultate, sondern auf der Überwachung von Ergebniskonstellationen, die medizinisch nicht plausibel sind. Diese Besonderheiten der technischen Validation ersparen z. T. viele unnötige und kostenintensive Wiederholungsmessungen und erweitern zudem die Sensitivität auf abnormale Analyseergebnisse, wenn Auffälligkeiten nicht gleich ins Auge stechen.

Das bisherige Regelwerk, das für alle Analysesysteme für die Hämatologie wie z. B. der XN-Class, innerhalb der *Extended* IPU eingebettet war, arbeitete mit mehr als 30 Regeln, die sich mit dem Know-how der letzten 25 Jahren stetig verbessert hatten. Sie wurden kontinuierlich auf die neusten technologischen Möglichkeiten angepasst und haben sich vielfach auf Erkenntnisse aus neuen Publikationen gestützt.

Unter anderem durch die stark zunehmende Anzahl akkreditierter Labore steigt jedoch der Bedarf einer globalen Standardisierung stark an. Es besteht ein hoher Bedarf, sich auf offizielle und allgemein angewandte Entscheidungskriterien zu stützen, die auf den Empfehlungen von Experten basieren, aber zusätzlich auch die technologischen Entwicklungen der letzten Jahre berücksichtigen. Die Orientierung an bisher veröffentlichten Guidelines war problematisch, da diese patientendemografische Werte (z. B. Vorwerte, Alter, Geschlecht, etc.), medizinische Empfehlungen und neuere technologische Möglichkeiten weitestgehend unberücksichtigt ließen.

Ein »Regelwerk« für den Arbeitsbereich Hämatologie: technologiespezifisch und auf aktuellen Empfehlungen von Experten basierend?

Der Idee der International Society for Laboratory Hematology (ISLH) folgend, hat sich in den letzten Jahren erneut eine Gruppe aus 17 Experten der zellulären Hämatologie inkl. der pädiatrischen Hämatologie zusammen gefunden und sich noch einmal intensiv mit der Standardisierung der hämatologischen Praxis auseinandergesetzt. Das große Ziel dieser Experten, die in der »Group Francophone of Cell Haematology (GFHC)« zusammengefasst sind, war und ist es, die hämatologische Praxis im Kontext der Labor-Akkreditierungen zu evaluieren, zu harmonisieren und zu standardisieren. Denn es zeigte sich, dass es in den Laboren immer noch eine sehr heterogene Bewertung gibt, wann ein Blutaussstrich der automatisierten Untersuchung folgen soll.

Für den direkten Umgang mit Validationsprozessen gibt es praktisch keine nationalen oder lokalen Vorschriften. Andererseits haben die in den verschiedenen Laboren verwendeten Regeln in hohem Maße einen ähnlichen generellen Aufbau.

Das erste Resümee der Evaluation durch die GFHC ist eine Publikation, die im März 2014 veröffentlicht wurde [2]. Der Konsens dieser Expertengruppe sind Empfehlungen zu Folgeaktionen des automatischen Blutbildes für die mikroskopische Blutaussstrichbeurteilung oder einer Erweiterung des Analyseprofils auf Retikulozyten – z. B. im Falle einer Anämie.

Die Überlegungen und Vorschläge dieser Gruppe basieren dabei auf zwei hauptsächlichen Kriterien: Erstens, der kritischen Analyse existierender publizierter Empfehlungen und zweitens, einer Studie der Laborpraxis von 39 Laboren, die eine hohe Anzahl von Blutaussstrichen haben und bereit waren, Fragen zu Schwellwerten und Kriterien für die Ausstrichanalyse zu beantworten. Einbezogen wurden dabei u. a. Privatlabore, Klinik- und Universitätslabore, unter Verwendung der Analysesysteme aller führenden Hersteller.

Alle gewonnenen Daten wurden individuell analysiert und sowohl patientenrelevante Daten, Informationen der Zellzählung, als auch publizierte Referenzwerte von Erwachsenen und Kindern berücksichtigt (Schwellenwerte, qualitative Geräteflags, initiale Situation oder ein Delta Check).

Die Ergebnisse dieser Gruppe basieren auf einem professionellen Übereinkommen – sie sind als minimale Empfehlung veröffentlicht. Sie dienen hauptsächlich der biomedizinischen Validation und können auf alle Labortypen gleichwertig übertragen werden. Die Schlussfolgerungen berücksichtigen sowohl die präanalytische Phase als auch die analytischen Möglichkeiten des Hämatologiesystems und dessen Spezifikationen.

Das Ziel ist, dem Patienten die schnellste und bestmögliche Versorgung zu gewährleisten

Systemex ist es wichtig, den neusten Entwicklungen, die eine verbesserte Patientenversorgung im Fokus haben zu folgen. Hierfür ist ab der Softwareversion 3.1 der *Extended IPU* das neue Regelwerk neben den Regeln für die technische Validation auch mit Regeln für die biomedizinische Validation ausgestattet, die den offiziellen Empfehlungen der GFHC folgen.

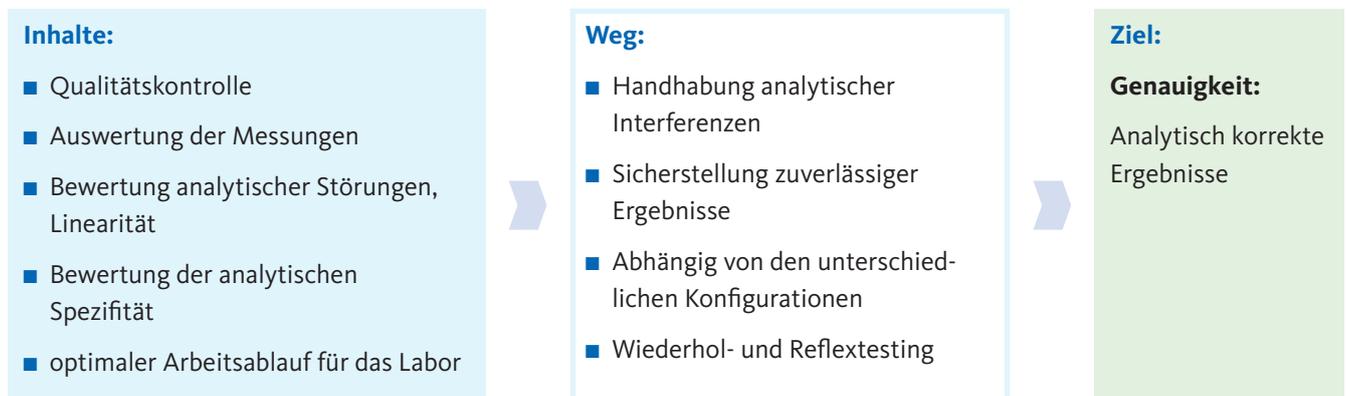
Die Regeln zur technischen Validation sollen ein technologisch einwandfreies und ein analytisch genaues Messergebnis sicherstellen oder klinisch relevante Abweichungen erkennen sowie eine automatisierte Möglichkeit schaffen, fragliche Ergebnisse zu überprüfen. Diese Regel-Algorithmen sind daher in höchstem Maße systemspezifisch und müssen die dahinterliegende Technologie mit all ihren Funktionsmöglichkeiten und Systembegrenzungen berücksichtigen. Diese Regeln sind daher als Standard implementiert, sie beruhen auf mehr als 25 Jahren Erfahrung in diesem Bereich.

Die biomedizinischen Regeln folgen den Empfehlungen der Expertengruppe der GFHC und sind mit den vorgeschlagenen Cut-off- und Delta-Check-Werten etc. hinterlegt. Sie können nach Bedarf angepasst oder ein- und ausgeschaltet werden.

Zusammen mit der fortschrittlichen XN-Technologie kann das Validations-Regelwerk den Workflow im Labor optimieren und einen optimalen Beitrag für eine effiziente Patientenversorgung leisten.

Das neue Systemex Regelwerk ab Version 3.1 im Überblick

1. Regeln der technischen Validation



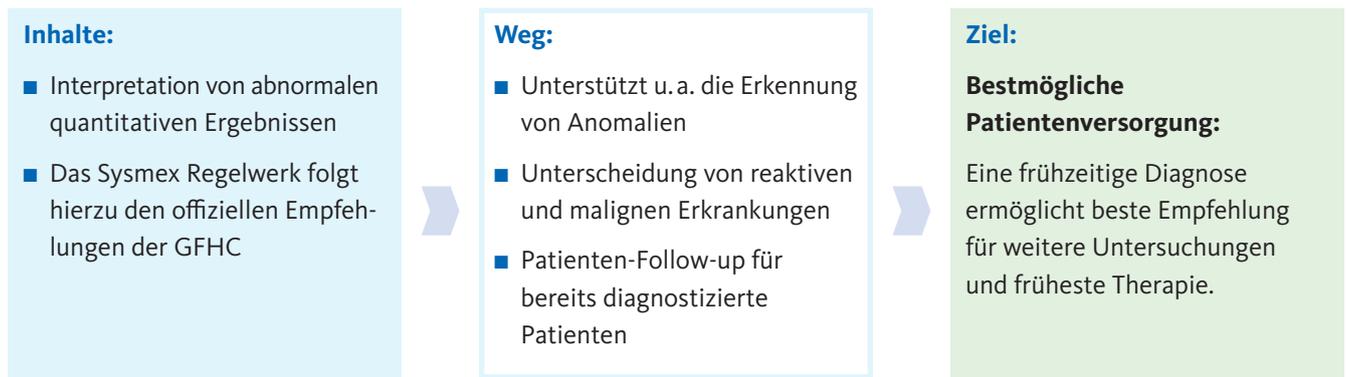
Die Regeln der technischen Validation sollen genaue und technisch einwandfreie Analyseergebnisse sicherstellen. Dazu gehört u. a. die Erkennung klinisch relevanter Ergebnis-Verfälschungen und als Folge eine Wiederholungsmessung mit der ökonomischsten Lösungsvariante. Alle Regeln für eine technische Validation sind daher unmittelbar von den Empfehlungen des Herstellers und den analytischen Möglichkeiten, die das eingesetzte Analysesystem bietet, abhängig. Daher sind die Regeln der technischen Validation in der *Extended IPU* als Standard fest implementiert. Einen Überblick aller technischen Regeln liefert die Tabelle 1.

Zur technischen Validation gehören Regeln,
 ... die sich mit der Behebung von Problemen der Blutprobe an sich, dem Probenvolumen oder dem Analysesystem beschäftigen (z. B. unzureichende Blutmenge oder Durchmischung, Kapillarblutmessung, etc.)
 ... die sich mit dem Workflow im Labor beschäftigen (z. B. offenes Analyseprofil, initiale Anforderungen etc.)
 ... die Interferenzen, morphologische Abnormitäten, Ungenauigkeiten oder weitere Probenauffälligkeiten erkennen und soweit möglich durch eine Ansteuerung alternativer Methode beheben (z. B. Fragmentozyten, Linearitätsgrenze, Gerinnsel u. a.)

Tabelle 1 Übersicht der Regeln zur technischen Validation

| Technische Validationsregeln stellen analytisch korrekte Ergebnisse sicher | |
|--|---|
| Regeln, die auf der Analyse basieren: | Regel: Probe unzureichend gemischt Regel: Ansaugfehler Regel: Analyser-Funktionsfehler Regel: Linearitätsgrenze Regel: Kapillarblutprobe |
| Regeln, die mit dem Workflow zu tun haben: | Regel: Initiale Anforderung Mikroskopie Regel: Mehrfachbestimmung Regel: Analyseprofil offen |
| Technische Validation – Ergebnisbasierende Regeln: | |
| PLT-Wert: | Regel: Auf Gerinnsel prüfen Regel: PLT-Reflex (in Abhängigkeit analytischer Möglichkeiten des Analysegerätes) |
| PLT-Morphologie: | Regel: Thrombozyten Aggregate? Regel: PLT-Interferenz |
| RBC-Werte: | Regel: Kälteagglutinine Regel: Trübung / HGB-Interferenz Regel: RBC-Interferenz aufgrund extremer Leukozytose Regel: Interferenzen oder alte Probe Regel: Abweichung bei der RBC-Zählung Regel: Deltacheck MCV oder MCHC |
| RET-Werte: | Regel: Interferenz im RET-Kanal Regel: Abnormales RET-Scattergramm Regel: RET-H _e niedrige Sensitivität |
| WBC-Werte: | Regel: Abnormales WBC-Scattergramm Regel: Interferenz im WBC-Kanal Regel: Abweichung zwischen WNR- und WDF-Kanal Regel: NRBC? (XN-L Serie) Regel: »Low WBC« Modus |
| WBC-Morphologie: | Regel: Abnormales DIFF-Scattergramm Regel: Linksverschiebung? (Stäbe) Regel: Interferenz Eosinophilen-Zählung Regel: Atypische Lymphozyten (reaktiv) Regel: Abnormale Lymphozyten / Blasten (mit oder ohne WPC-Kanal) Regel: Abnormale Lymphozyten? (WPC-Kanal) Regel: Blasten? (WPC-Kanal) Regel: Unreife Granulozyten? (X-Class) |

2. Biomedizinische Validation



Circa 20 biomedizinische Validations-Regeln erkennen abweichende quantitative Ergebnisse anhand der von der GFHC zusammengetragenen Erkenntnisse (z. B. Cut-off-Werte, Beurteilung der Vorwerte oder zusätzlichen Patienteninformationen). Einbezogen werden hier auch stets die neuesten Erkenntnisse aus den Evaluationsberichten der GFHC, die die Regeln speziell für die Sysmex Analyse-systeme untersucht haben [3].

Die biomedizinischen Regel-Algorithmen lassen Befunde erkennen, für die Folgeuntersuchungen, wie beispielsweise die weiterführende mikroskopische Beurteilung eines Blutausstriches, oder auch eine zusätzliche Retikulozytenanalyse von Experten empfohlen wird, wenn diese Untersuchung wertvolle Zusatzinformationen für die Diagnostik leisten könnte.

Die biomedizinischen Validationsregeln empfehlen Folgeuntersuchungen, wie beispielsweise die weiterführende mikroskopische Beurteilung eines Blutausstriches, oder auch eine zusätzliche Retikulozytenanalyse. **Alle biomedizinischen Regeln haben das Ziel, eine Patientenüberwachung auf hohem Standard zu gewährleisten und Ärzte bei der Diagnose Stellung so frühzeitig wie möglich zu unterstützen.** Damit wird mit jedem Messergebnis geprüft, ob es sich um einen Erstbefund (Initial) handelt, oder ob die Patienten Situation bekannt (Follow up) ist.

Die Kriterien, wann ein Ergebnis als »initial« und wann es als bekannt bzw. als »Follow up« eingestuft wird, sind von der GFHC sowohl für Erwachsene als auch für Kinder beschrieben. Diese Kriterien, als auch die Biomedizinischen Validationsregeln, können bei Bedarf laborspezifisch angepasst werden.

Die allgemeinen Empfehlungen der GFHC wurden 2014 veröffentlicht, der Originalartikel kann kostenfrei heruntergeladen werden [2]. In einer weiteren Studie (veröffentlicht im Juni 2016), untersuchte man die Laborroutine an Sysmex Analysesystemen mit den von der GFHC empfohlenen Regeln. In der Evaluation »Evaluation and optimization of the extended information process unit (E-IPU) validation module integrating the Sysmex flag systems and the recommendations of the French-speaking cellular hematology group (GFHC).« [3] wurden in zwei Universitätslaboren insgesamt mehr als 30.000 Proben analysiert. Das Ziel der Untersuchenden (Mitglieder der GFHC) war es, die biomedizinischen Validationsregeln an Sysmex Analysesystemen der XN-Serie in der Laborroutine zu evaluieren und zu verbessern. Durch verschiedene Anpassungen konnte die Ausstrichrate ohne Verlust des klinischen Nutzens um ca. 6% reduziert werden. Zu den vorgeschlagenen Modifizierungen zählte die Erhöhung des Cut-off-Wertes für einen Ausstrich bei isoliertem Vorkommen unreifer Granulozyten (IG%) von 5% auf eine Grenze von 10%, oder die Regelungen, dass sowohl eine isolierte Thrombozytose, als auch ein niedriger MCV keine morphologische Beurteilung mehr nach sich ziehen. Sowie bei isoliertem Blasts / Abn Lympho und Atypical Lympho Flags innerhalb von 72 Stunden keinen Ausstrich mehr anzufertigen, wenn zuvor keine abnormalen Zellen im Ausstrich gefunden wurden.

Tabelle 2 Übersicht der Regeln für die biomedizinische Validation

| Biomedizinische Validationsregeln haben die bestmögliche Patientenversorgung im Fokus | |
|---|--|
| Regel-Empfehlungen für PLT-Werte | Regel: PLT niedrig Regel: Deltacheck PLT |
| Regel-Empfehlungen für RBC-Werte | Regel: HGB niedrig (RET & SMEAR) Regel: MCV niedrig oder erhöht (RET) Regel: RDW erhöht Regel: Dimorphe Verteilung Regel: RBC Fragmente Regel: NRBC vorhanden |
| Regel-Empfehlungen für RET-Werte | Regel: Retikulozytose |
| Regel-Empfehlungen für WBC-Werte | Regel: Neutropenie Regel: IG erhöht Regel: Lymphozytose Regel: Monozytose Regel: Monozytopenie Regel: Basophilie Regel: Eosinophilie Regel: Leukozytopenie (DIFF) Regel: Leukozytose (DIFF) Regel: Aplasie Regel: Erholung aus der Aplasie |

Das neue Regelwerk ist für alle Neuinstallationen der *Extended* IPU ab September 2016 vorinstalliert. Alle Regeln werden hierfür im Detail – innerhalb der Regelwerksbesprechung – mit dem Labor besprochen.

Für Kunden, die ein bestehendes Regelwerk nutzen, besteht prinzipiell die Möglichkeit, ein Upgrade des bestehenden Regelwerks auf das neue Regelwerk inkl. biomedizinischer Regeln vorzunehmen. Ihr Sysmex Repräsentant erstellt Ihnen hierzu gerne ein persönliches Angebot.

Literatur

- [1] Zitat von PD Dr. med. Lorenz Risch MPH
Facharzt für Innere Medizin FMH Spezialist für labormedizinische Analytik. FAMH Labormedizinische Zentren Dr. Risch.
- [2] Genevieve F et al. (2014): Smear microscopy revision: propositions by the GFHC, Feuilletts de Biologie (Vol LVI N° 317). März 2014.
Free Download: <http://www.gfhc.fr/fr/documents/page-2/>
- [3] Cornet E. et al. (2016): Evaluation and optimization of the extended information process unit (E-IPU) validation module integrating the Sysmex flag systems and the recommendations of the French-speaking cellular hematology group (GFHC). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. DOI: 10.1080/00365513.2016.1199049
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347841>