

Analytická kvalita, nejistota měření a biologické variace

Friedecký B.

Máme morální povinnost poskytovat klinickým lékařům správné výsledky laboratorních vyšetření našich pacientů. Americký historik Tony Judt, který zemřel v srpnu 2010 na Lou Gehringovu chorobu, napsal na smrtelné posteli sice kontroverzní, ale velmi závažnou knihu (Zle se vede zemi, Praha, Rybka Publishers 2011). V ní soudí (a zdaleka není sám), že současná doba je vážně eticky narušena a trpí bezuzdným materialismem, ztrátou společenské solidarity a sounáležitosti. To by v jazyce medicíny mohlo znamenat, že byznys je nad zdravím, peníze nad kvalitou, vyšetření nejprve pro pojišťovnu a až pak pro pacienta, dokumentace, certifikáty, kódy pojišťoven nad lidské zdraví. To jsou velmi vážné věci, které nelze přejít mávnutím ruky.

Analytickou kvalitu můžeme chápat jako náležitý stupeň shody laboratorních výsledků s konsensuálně definovanými požadavky. Ale ve smyslu výše uvedených vět by bylo možné ji chápat obecněji jako malou, leč nesmírně důležitou součást etiky péče o lidské zdraví. První podmínkou dosažení náležité analytické kvality je znalost požadavků na ni. Formulace takových požadavků není zas až tak jednoduchá a existuje řada postupů, které bohužel poskytují rozdílné hodnoty požadavků [1]. Stupeň rozdílnosti lze posoudit například rozpětím hodnot kontrolních limitů různých programů externího hodnocení kvality. Například pro Na v séru jsou používány ve třech kontinentech (Severní Amerika, Evropa, Austrálie) tyto hodnoty v intervalu 2 - 5 % [2].

Dietmar Stöckl z Gentu, patřící mezi často publikující na známé webové adrese www.westgard.com, je jedním z řady odborníků, kteří se systematicky věnují odvozování požadavků na analytickou kvalitu z hodnot biologických variací a text editoria je reakcí na práci autorů Stepman-Stöckl, uveřejněnou v tomto čísle. Intraindividuální variace, interindividuální variace, referenční změny hodnot (kritické hodnoty dvou následných měření), indexy individuality, limity externího hodnocení kvality jsou hlavními elementy širokého sys-

tému, založeného na biologických variacích a popsaného důkladně Fraserem [3]. Nejjednodušším obecně známým vztahem je požadavek, aby hodnota analytické variace byla nižší, než polovina hodnoty intraindividuální biologické variace.

Uvážíme-li hodnoty analytické kvality odvozené z biologické variability pro Na, zjistíme, že jsou už na první pohled nerealisticky přísné. Preciznost měření by měla být lepší, než $CV = 0,35\%$ a změna systematické difference mezi výsledky by neměla přesahovat $0,23\%$. Autoři proto volili jiný, a pro klinická hodnocení významnější pohled. Byl zaměřený na dlouhodobou stabilitu měření v intervalu několika let. Dlouhodobá stabilita výsledků, sledovaná jako změna systematické chyby měření v čase při rutinních měřeních sérového Na, nepřekračuje podle zjištění autorů hodnotu autorů $< 1\%$, což zpětně odkazuje na nutnost dosažení preciznosti $CV \leq 0,5\%$.

V tabulce 1 je ukázka odhadu dlouhodobé stability měření sérového Na, když se vzala do úvahy kombinace preciznosti, systematické chyby a taky nejistoty kalibrační hodnoty. Byla tedy odhadnuta kombinovaná nejistota měření. To je postup, odpovídající požadavkům akreditačních norem. Do kalkulátoru nejistot byly vloženy hodnoty dílčích nejistot, převzaté z výsledku kontroly AKS4/11 (mezilehlá preciznost a bias), certifikátu kontrolního materiálu (nejistota vztažné hodnoty) a doplněny hodnotou opakovatelnosti, vyhovující požadavku být nižší, než polovina individuální biologické variace. Pokud posoudíme dlouhodobou stabilitu měření Na jako kombinovanou nejistotu, obdržíme při uvážení uvedených a prakticky optimálních dílčích nejistot hodnotu kolem 2% (tabulka 1), což odpovídá hodnotě asi ± 3 mmol/l. Výsledek 140 mmol/l by tedy bylo možné vyjádřit jako interval 137-143 mmol/l. V tabulce 1 jsou také uvedena pozoruhodná data, převzatá z výsledků referenčních laboratoří (program RELA IFCC). Nejistota měření Na v cyklu RELA/2010 se pohybovala v až neuvěřitelně širokém intervalu 0,4-

Table 1. Estimation of combined measurement uncertainty calculated from results of EQA sample ASK4/11 SEKK and from RELA 2010 data

From EQA SEKK		
reference value (mmol/l)	131.8	117.7
reproducibility (CV%)	1.47	1.59
bias (%)	0.28	1.44
repeatability (mmol/l)	0.4	0.4
uncertainty of reference uref (%)	0.65	0.73
total combined u_c (%)	1.63	2.23
From RELA 2010		
reference value (mmol/l)	119.1	-
u_c (mmol/l)	1.6	-
u_c (%)	1.34	-

3,7 mmol/l (0,3-3,1 %) s průměrem 1,6 mmol/l (1,3 %). Tato čísla (srovnej s údaji práce Stepman, Stöckl) by vyřadila aplikaci biologické variace okamžitě ze hry a budí rozpaky nad úrovní reference v procesu vytváření analytické kvality.

Dále je nutné při tvorbě analytické kvality pečlivě uvážit problém zaokrouhlování výsledků. Podle dat biologických variací a Stöckla je jasné, že by výsledky na měly být vydávány na jedno desetinné místo, a to může být v rozporu s praxí vydávání výsledků ve formě celých čísel v některých laboratořích i kontrolních programech. Zde použijme pro změnu jako příkladu kalium v séru. V dotazníku u kontrolního cyklu ABR 1/11 (POCT analýza u pacientů v kritickém stavu) uvedli dva účastníci nulovou hodnotu CV % za časové období cca 1 měsíce. Příčinou bylo zaokrouhlení výsledků vnitřní kontroly kvality na jedno desetinné místo. Pokud se denní výsledky zaokrouhlují na jedno desetinné místo a poté se měsíční průměr zase takto zaokrouhlí, je neštěstí hotové. Použití požadované hodnoty preciznosti a obecněji aplikace požadavků na analytickou kvalitu, odvozené z biologických variací, může tedy ztroskotat už na nevhodném počtu použitých desetinných míst. Podobný je případ glykovaného hemoglobinu, kdy pouhé převedení výsledků DCCT na výsledky IFCC změnilo významně kritéria preciznosti, bias a celkové

chyby, odvozené z biologických variací. Například požadovaný kontrolní limit se z hodnoty 6,7 % u DCCT změnil na 8,6 % u IFCC [4].

Analytickou kvalitu lze plnohodnotně realizovat pouze jako komplexní, kontinuální a velmi sofistikovaný proces, v němž by se měly projevit odborné a charakterové vlastnosti analytiků klinických laboratořích v plném lesku a nasazení. Je samozřejmě nezbytné a výhodné plně využívat moderních informačních technologií a komerčních služeb firem, nicméně zejména při pořizování vstupních dat (viz zaokrouhlování) a hodnocení dat na výstupu (viz odhad nejistoty) je individualita příslušného analytika nenahraditelná a nezpochybnitelná.

Literatura

1. **Klee G. G.** Establishment of outcome-related analytic performance goals. *Clin. Chem.*, 2010, 56, p. 714-722.
2. **Friedecky B, Kratochvila J., Budina M.** Why do different EQA schemas have apparently different limits of acceptability? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011, 49, p. 743-745.
3. **Fraser C. G.** Biological variation: *From principle to practice*, AACC Press 2001.
4. **Weykamp C, Mosca A, Gillery P, Panteghini M.** The Analytical Goals for hemoglobin A1c measurement in IFCC units and National Glycohemoglobin Standardization Program units are different. *Clin. Chem.* 2011, 8, p. 1204-1206.