

Six sigma v klinické laboratoři – základní informace

Friedecký B.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové, SEKK s. r. o. Pardubice

SOUHRN

Six sigma je neúspěšnějším nástrojem řízení kvality výroby a procesů současnosti. Intenzita jeho používání v průmyslu včetně produkce *in vitro* laboratorních diagnostik je velmi vysoká. Oproti tomu je její používání v klinických laboratořích laboratorní medicíny na samém počátku. Předmětem sdělení je souhrn základních poznatků a informací, které by měly být součástí souboru potřebných znalostí odborníků pracujících v klinických laboratořích. Je uvedena kalkulace hodnot sigma ze zjištěného počtu chyb, závad a neshod v procesech a ze vztahů mezi hodnotami kontrolních limitů, bias a přesnosti. Výsledky Six sigma mohou být používány k hodnocení preanalytických, postanalytických i vlastních analytických procesů laboratorních vyšetření. Při korektním provedení kalkulací lze hodnoty sigma považovat za univerzální kritéria hodnocení indikátorů kvality a za účinný kvantitativní nástroj ke srovnání reálné úrovně kvality jak mezi laboratořemi, tak i mezi výrobními odvětvími. Six sigma může velmi účinně a názorně hodnotit relace mezi analytickými parametry měření a klinickými požadavky na jejich výsledky. Stejně tak dobře může posuzovat chybování neanalytických procesů ve vztahu k míře rizika zdravotní péče. Součástí sdělení jsou ukázky použití při standardizaci měření sérového kreatininu a kardiálních troponinů.

Klíčová slova: Six sigma, řízení kvality, toleranční limity, úroveň kvality.

SUMMARY

Friedecký B.: Six sigma in clinical laboratory – basic information

Six sigma is the most successful worldwide used tool for quality management in last time. It is very often used in industry including the produce of laboratory *in vitro* diagnostics. The use in clinical laboratories is however at present day only rare. Summary of basic information and knowledge on this method is the objective of our presentation. We introduce calculation of sigma values from number of defects (errors) of processes and also its calculation from tolerance limits, bias and precision for assessment of analytical results. The Six sigma concept may be regarded as universal criterion for quantification of quality indicators and also for comparison of quality level between laboratories. Six sigma can serve as tool for assessing the relation between analytical efficiency and clinical requirements and for assessing the extra-analytical phases as sources for risk of healthcare of patients. The part of communication is demonstration of using the six sigma in standardization of serum creatinine and cardiac troponin I.

Key words: Six sigma, quality management, tolerance limits, quality level.

Úvod

Six sigma je koncept řízení kvality, vyvinutý původně pro potřeby průmyslové výroby. Poprvé byl aplikován koncem 80. let minulého století firmou Motorola. Dnes je využíván již zcela běžně řadou výrobců včetně takových nadnárodních gigantů, jakými jsou General Electric, Honeywell a řada dalších. Je založen na hodnocení souvislosti mezi tolerančním limitem kvality a variabilitou procesů výroby. Název Six sigma je odvozen z definice tolerančního limitu kvality definovaného jako šestinásobek variability procesů produkce. Toleranční limit v procesu Six sigma je tedy roven šestinásobku jeho směrodatné odchylky ($\pm 6 \cdot SD$) a proces je tím kvalitnější, čím je vyšší jeho hodnota sigma (viz tab. 2).

Komplementárně používaný systém Lean (zeštíhlení), používaný již od konce 40. let minulého století firmou Toyota, je založen na zavádění jednoduchosti, ekonomiky, rychlosti a přehlednosti produkce.

V současnosti je spojený koncept lean-six sigma hitem řízení kvality. K 27. 1. 2008 bylo možné vyhledat na prohlížeči Google 6 991 českých odkazů na toto heslo. Některé odkazy jsou sice identické (vícekrát uvedené), jiné jen reklamní, nicméně i tak lze mezi nimi identifikovat podstatné množství významných informací.

Jako příklad informativního odkazu je možné uvést adresu <http://www.scacp.cz>.

Souhrnně je Six sigma považován na současně nejefektivnější nástroj zlepšování kvality a systém „lean“ jako nástroj zrychlování procesů. Propojení obou do systému lean-six sigma by mělo být nástrojem zrychlujícím zkvalitňování procesů a výrobků. Systém six sigma-lean nenahrazuje dosavadní proces celkového řízení kvality (TQM), ale doplňuje ho.

Jak se počítá hodnota sigma?

Počet chyb, defektů, závad, neshod na jeden milion procesů, událostí, výrobků se hodnotí jejich přepočtením na hodnotu sigma. Tento počet se označuje jako DPM (defect per million), popř. DPMO (defect per million opportunities).

K použití v praxi je nezbytná a současně postačující přístupnost kalkulátoru, který zobrazí hodnotu sigma po vložení počtu chyb a počtu událostí (výrobků, výsledků). Takový kalkulátor lze např. snadno vyhledat na známé adrese <http://www.westgard.com>.

Existuje negativní exponenciální korelace mezi hodnotami sigma a DPM. Se stoupajícím počtem chyb rychle klesá hodnota sigma. Vyšší hodnota sigma je ukazatelem vyšší kvality procesu.

V tabulce 1 jsou uvedeny vzájemně si odpovídající hodnoty sigma, DPMO a procent chyb [1].

Table 1. Corresponding values of sigma, percentage of errors and defects per million (DPMO)

Sigma	Number of DPMO	% of errors (defects)
1	691462	69
2	308538	31
3	66807	6.7
4	6210	0.62
5	233	0.023
6	3.4	0.00034

Vztah mezi hodnotou sigma a úrovní kvality je uveden v tabulce 2. Požadovaná kvalita by měla přesahovat hodnotu sigma 4 a minimální úroveň kvality by měla přesáhnout aspoň hodnotu sigma 3.

Table 2. Sigma values and quality level

Sigma	Level of quality
6	World class (Non realistic in clinical laboratory)
4–5	Desirable level
3	Minimal requested level
< 3	Not acceptable

Six sigma v analytickém procesu klinické laboratoře

K získání informací o možnosti aplikovat proces Six sigma v klinické laboratoři je možné doporučit webovou stránku <http://www.westgard.com>. Ke dni 28. 1. 2008 bylo možné na nich nalézt 14 sdělení o tomto problému včetně volně přístupných kalkulátorů hodnot sigma a aplikací v programu hodnocení vnitřní kontroly kvality s použitím grafů OPSpecs. Od stejného autora pochází kniha o problému Six sigma v klinické laboratoři [2].

Hodnotu sigma, kalkulovanou z počtu chyb (DPMO) lze efektivně použít pro vyhodnocení indikátorů kvality pre- a postanalytické fáze, ke srovnání kvality těchto procesů v různých laboratořích a ke sledování procesů zlepšování kvality (tab. 3).

Zlepšování kvality je sledováno a hodnoceno jako nárůst hodnoty sigma pro daný indikátor kvality, např. pro počet hemolytických vzorků, počet chybných odběrů, chybných identifikací vzorků a žádánek, počet výsledků s překročenou dobou odezvy a pro řadu dalších [3].

Tyto neanalytické indikátory kvality lze v každé laboratoři (pokud jsou vůbec sledovány) vyjádřit v procentech a poté příslušným kalkulátorem přepočítat na odpovídající hodnoty sigma.

Koncepce Six sigma při hodnocení vlastních analytických procesů je realizována poněkud odlišným způsobem. Podstatou aplikace Six sigma v analytickém měření je relace mezi tolerančním limitem (cílová nejis-

Table 3. Sigma values and percentage of accurate qualitative tests or correct preanalytical or postanalytical operations

Correct results/events (%)	Sigma
99,5	4.1
99	3.9
98	3.6
97	3.4
96	3.3
95	3.2
94	3.1
93	3,0
92	3,0

tota měření TMU), přesností (hodnota SD nebo CV %) a bias (b nebo b %). Vztahy mezi těmito analytickými parametry jsou velmi jednoduché [1, 4]. Jde v podstatě o vztahy mezi tolerančními limity EHK, kalibrační měření (bias) a vnitřní kontrolou kvality (SD nebo CV %):

$$\text{sigma} = (\text{TMU} - \text{b})/\text{SD}, \text{ respektive}$$

$$\text{sigma} = (\text{TMU} \% - \text{b} \%)/\text{CV} \%$$

Aplikace ve vnitřní kontrole kvality vychází z faktu, že hodnota sigma úzce souvisí s potřebou počtu kontrolních měření a s nutností rozsahu používání regulačních (Westgardových) pravidel. Grafy typu OPSpec a „power functions“, používané od dob Westgardových software vnitřní kontroly kvality (Validator), jsou nyní doplněny daty sigma [5]. Při hodnotě sigma ve vnitřní kontrole kvality nad 5,0 vystačíme údajně s používáním jediného pravidla 1 – 3 s, při hodnotách pod 4,0 je nezbytné aplikovat podstatně složitější soubor pravidel, např. 1 – 3 s/2 – 2 s/R – 4 s), pro hodnotu sigma 4–5 by mělo postačit používání pravidla 1 – 2, 5 s [6].

Měřicí schopnost laboratoře

Alternativním postupem ke stanovení hodnot sigma (sigmametrii) je používání hodnot měřicí schopnosti laboratoře. Ta se označuje symbolem C_{pk} a počítá ze vztahu:

$$C_{pk} = (\text{TMU} - \text{b})/3 \text{ s}, \text{ respektive}$$

$$C_{pk} = (\text{TMU} \% - \text{b} \%)/3 \cdot \text{CV} \%$$

Postup matematického odvození uvedených vztahů je srozumitelně popsán Chesterem a Burnnettem [7].

Hodnota C_{pk} vyjadřuje schopnost laboratoře vyhovět požadovanému tolerančnímu limitu (cílové nejistotě měření TMU) programu EHK. Je ekvivalentní kritické chybě měření používané v programech vnitřní kontroly kvality, které jsou založené na Westgardových přístupech. Mezi hodnotou sigma a C_{pk} platí jednoduchý vztah:

$$\sigma = 3 \cdot C_{pk}$$

Maximální hodnota C_{pk} činí 2,0, což je ekvivalent hodnoty σ 6,0. Hodnota ekvivalentní minimální přijatelné hodnoty kvality je pro daný analyt nebo proces neanalytické fáze 1,0 (ekvivalentní hodnotě σ 3,0). Hodnoty C_{pk} menší, než 1,0 indikují laboratoř, která bude mít u daného analytu problémy v externím hodnocení kvality. Stejně tak lze interpretovat problémy v laboratořích s hodnotami σ pod 3,0.

K vyjádření hodnoty tolerančního limitu analytických měření je v tomto sdělení důsledně používáno hodnoty cílové nejistoty měření (TMU – target measurement uncertainty) v souladu s novým metrologickým slovníkem [8]. Tento slovník, platný od listopadu 2007, je aktualizací dřívějšího metrologického slovníku známého jako VIM-2. Hodnotu TMU je třeba chápat jako kvantifikaci zamýšleného použití laboratorního vyšetření. Přitom průkaz platnosti zamýšleného použití vyšetření není nic jiného než jeho validace.

Six sigma a produkce laboratorních diagnostik

Prakticky všichni globální výrobci IVD používají konceptu six sigma a „lean“. Six sigma je dominantním konceptem řízení kvality ve všech fázích produkce IVD (life cyclus). Tedy ve fázi návrhu výrobku, jeho uvedení na trh, v období růstu trhu s ním, v období vrcholu produkce a konečně i v období doznívání jeho výroby [9].

Klíčovým pojmem výrobců IVD je DMAIC (Define-Measure-Analyte-Improve-Control). Navzdory jeho znění, budícího dojem reklamního hesla, jde o zkratku velmi logického procesu popisujícího ve stručnosti naprosto logickou cestu ke kvalitě:

- D – define – stanov indikátory kvality.
- M – measure – stanovuj hodnoty těchto indikátorů.
- A – analyse – zjišťuj příčiny chyb a neshod.
- I – improve – zlepšuj, a zejména neopakuj staré chyby.
- C – control – kontroluj průběžně úroveň procesů.

Predikce významu aplikace Six sigma v procesu kontroly a hodnocení kvality

Six sigma není doposud v procesu řízení kvality klinických laboratoří běžně používaná. Lze však očekávat, že situace se velmi rychle změní. Její použití patrně zásadně promění pohled na kontrolu kvality analytických i neanalytických fází laboratorních vyšetření. Reálným přínosem by mělo být zejména jednoduché, standardní a dobře čitelné vyjádření vztahů mezi:

- a) chybovostí jednotlivých dílčích procesů vyšetření a jejich kvalitou,
- b) obecně požadovanými tolerančními limity vyšetření, kvantifikujícími zamýšlené použití jednotlivých testů na jedné straně a požadavky na hodnoty přesnosti a bias v jednotlivých laboratořích na straně druhé.

Jaké jsou důvody pro aplikaci Six sigma v klinických laboratořích, pomineme-li skutečnost, že se tato koncepce setkala s obrovským úspěchem v jiných oblastech managementu kvality? Podle Westgardo-

vých formulací, s nimiž se lze v podstatě ztotožnit, jde o poskytnutí odpovědí na některé zásadní otázky:

- Je analytická kvalita dostatečná pro potřeby medicíny?
- Je kvalita laboratorních vyšetření srovnatelná s kvalitou výroby (třeba automobilových pneumatik) nebo provozu (např. letecké dopravy)?
- Je úroveň laboratorního vyšetření tak kvalitní, jak si o ní myslíme?
- Poskytují laboratorní vyšetření pacientům na jedné straně dostatečně velký prospěch a na straně druhé pro ně znamenají dostatečně malá rizika?
- Jak je nutné nastavit parametry vnitřní kontroly kvality, aby byla dostatečná záruka úspěchu v programu EHK?
- Co ve skutečnosti znamená, např. 1 chyba, připadající na sto vyšetření (10 000 chyb na milion), a jaké důsledky to může mít pro úroveň zdravotní péče a rizika?

Lze očekávat, že právě hlubší studium vztahů mezi hodnotami TMU, bias a přesností přinesou řadu nových pohledů a možná i odstranění některých mýtů a předsudků, jimiž je dosud kontrola kvality klinických laboratořích zatížena.

Příklady

1. Rekalibrace měření sérového kreatininu podle doporučení NKDEP/IFCC a Six sigma

(www.nkdep.nih.gov/labprofessionals)

Doporučení NKDEP/IFCC – Národní edukační program pro ledvinové choroby a Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny – považuje za akceptovatelnou hodnotu bias < 5, 0% (bias je v tomto případě systematická diference mezi rutinní metodou a referenční metodou ID-MS).

A) Používaný kontrolní limit EHK (SEKK-CZ, CLIA 88 – USA): $TMU \leq 15\%$

Pro minimálně požadovanou hodnotu $\sigma = 3,0$ ($C_{pk} = 1,0$) je nutné dosáhnout přesnosti měření:

$$CV = (TMU - b)/3 = (15 - 4,9)/3 = 3,4 \%$$

Pro hodnotu $\sigma = 4,0$ ($C_{pk} = 1,33$), indikující velmi dobrou kvalitu vyšetření, je nutné dosáhnout přesnosti měření:

$$CV = (TMU - b)/4,0 = (15 - 4,9)/4 = 2,5 \%$$

B) Kontrolní limit EHK 11, 4% (doporučená hodnota IFCC/NKDEP)

Pro hodnotu $\sigma = 3,0$ ($C_{pk} = 1,0$) je nutné dosáhnout přesnosti měření:

$$CV = (TMU - b)/3 = (11,4 - 4,9)/3 = 2,2 \%$$

Pro hodnotu $\sigma = 4,0$ ($C_{pk} = 1,33$) je nutné dosáhnout přesnosti měření:

$$CV = (TMU - b)/4 = (11,4 - 4,9)/4 = 1,6 \%$$

2. Odvození kontrolního limitu pro měření cTnI (podle doporučení NACB, ESC/ACC, CSKB)

Požadovaná přesnost měření CV = 10 %.

Za minimálně dosažitelný bias můžeme považovat hodnotu rozšířené nejistoty koncentrace cTnI uvedenou v certifikátu referenčního materiálu SRM-NIST 2921: U (CRM 2921) = 4,5 %

Pro hodnotu $\sigma = 3,0$ % ($C_{pk} = 1,0$) je:

$$TMU = 3 \cdot CV + b = 3 \cdot 10 + 4,5 = 34,5 \%$$

Hodnota TMU je použitelná pouze za předpokladu, že výsledky laboratoří jsou hodnoceny srovnáním s průměry měření, dosaženými při použití diagnostik produkovaných stejným výrobcem.

Literatura

1. **Gras, J. H., Philippe, M.** Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories. *A review Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 789–796.
2. **Westgard, J. O.** *Six Sigma Quality Design and Control*. Westgard QC: Madison, Wisconsin, 2006.
3. **Nevalainen, B., Beste, L., Kraft, C. et al.** Evaluating laboratory performance of quality indicators with the Six Sigma strategy scale. *Ann. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, p. 516–519.
4. **Coskun, A.** Six Sigma and laboratory consultation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 121–123.
5. **Westgard, J. O.** *EZ Rules 3. Automatic selection of statistical control rules for laboratory tests*. Westgard QC: Madison, Wisconsin 2007.
6. **Fuentes-Arderiu, X., Castelvi, J. B., Canalias, F. et al.** Internal Quality Control and ISO 15189. *Accred Qual Assur*, 2007, 12, p. 369–375.
7. **Chester, D., Burnett, L.** Equivalence of Critical Error calculations and process capability index C_{pk} . *Clin. Chem.*, 1997, 43, p. 1100–1101.
8. ISO/IEC Guide 99:2007. International vocabulary in metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM).
9. **Stankovič, A., Romeo, P.** The role of in vitro diagnostic companies in reducing laboratory errors. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 454, p. 781–788.

Do redakce došlo 12. 2. 2008.

Adresa pro korespondenci:
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
ÚKBD LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: friedecky@sekk.cz