

Problém přípustných limitů preciznosti v regulačních diagramech

Ambrožová J.

Oddělení klinické biochemie Nemocnice Prachatic, a.s.

SOUHRN

Cíl: Korektní odvození přípustných limitů preciznosti pro správné nastavení regulačních diagramů a efektivní řízení interní kontroly kvality (IKK) v laboratorní praxi.

Metodika: Aplikace 3-signální tabulky dle návrhu Haeckela a Wosnioka [1] pro výpočet přípustných limitů preciznosti z empirické biologické variability (CV_E) založené na referenčních intervalech a jejich následné použití pCV_A v regulačních diagramech.

Diskuse: Možnosti použití 3-signální tabulky [1].

Závěr: Varování před nesprávným použitím regulačních diagramů; správné odvození přípustných limitů mezilehlé preciznosti jako klíč pro efektivní použití regulačních diagramů a pro objektivní třídění jednotlivých laboratorních metod podle jejich kvality.

Klíčová slova: přípustné meze preciznosti, třídy kvality, referenční meze, regulační diagramy.

SUMMARY

Ambrožová J.: The permissible limits for intermediate precision in control charts

Objective: Presentation an advanced method for deriving correct permissible precision limits which are required for the correct use of control charts, and for the effective internal quality control management (IQC) in a laboratory practice.

Method: The 3-signal table application designed by Haeckel and Wosniok [1], which provides appropriate means to calculate the correct permissible precision limits (pCV_A) from the empirical biological variability (CV_E), based on reference intervals (RIs); the subsequent proper use of pCV_A in the control charts.

Discussion: Potential uses of the 3-signal table [1].

Conclusion: Warning against an improper use of the control charts; the correct method for deriving the permissible intermediate precision limits as the key ingredient for setting up effective control charts, which are a prerequisite for an objective classification of different laboratory methods according to their real quality.

Keywords: permissible precision limits, quality classes, reference limits, control charts.

Úvod

Mnoho autorů se zabývá vztahem mezi přípustnou hodnotou analytické preciznosti pCV_A a biologickou variabilitou CV_B . Volba, zda jako základ pCV_A použít CV_W , CV_G nebo CV_C , závisí na účelu vyšetření pacienta (diagnostika vs. monitorování) a požadovaná hodnota pCV_A by dle Cotlova pravidla neměla přesáhnout $0,5 CV_B$, který požadovanou SD_A odvozoval z kombinované SD_C [2]. Nejznámější v českém odborném povědomí je Fraser [3], který za požadovanou CV_A uvádí $0,5 CV_W$.

Alternativní koncept určení přípustných limitů preciznosti, které prezentoval Klee [4], bere v úvahu ztrátu diagnostické specifičnosti, která je způsobena analytickou variabilitou, a vyjadřuje se jako nárůst počtu falešně pozitivních výsledků (ΔFPR). Požadavek na preciznost vztahenou k podílu klinických chyb v podmínkách referenčních mezí navrhl již dříve Acland a Lipton [5]. Haeckel a Wosniok [1] z těchto návrhů vycházejí a předkládají kompromisní řešení zaměřené na stanovení pCV_A tak, aby bylo v dobrém souladu se stávající technickou proveditelností.

Terminologie a zkratky zde uvedené jsou v souladu se současnou terminologií VIM [6]. Preciznost měření je vyjádřena číselně mírami preciznosti (CV, SD), v textu je

možné volně termíny zaměnit. Termín „přípustný“ limit byl rovněž převzat z [6].

Metodika

K vnitřní kontrole kvality (dále jen IKK) se používají kontrolní materiály, které obvykle mají cílové hodnoty a SD jednotlivých měřených veličin vyšetřovaných analytů deklarované výrobcem. Tyto hodnoty je nutno před zařazením do interního kontrolního programu (IKK) ověřit stanovením v podmínkách konkrétní laboratoře.

Doporučený postup ověření mezilehlé preciznosti vychází z definice VIM [6] a je takový, že před použitím materiálu se všechny analyty měří po dobu 20 po sobě následujících dnů ($n = 20$). Z takto naměřených hodnot se po vyloučení odlehlých hodnot vhodným testem vypočte aritmetický průměr, směrodatná odchylka (SD) resp. příslušný variační koeficient v % (CV) pro každou měřenou veličinu (parametr).

Reálné variační koeficienty mezilehlé preciznosti měřených veličin v klinické biochemii určené jako kovariance variačních koeficientů preciznosti z IKK na dvou nebo třech koncentračních hladinách analytů uvedl pod označením CV_A Jabor [7] v přehledných tabulkách, v nichž lze uvedené hodnoty CV_A záro-

veň porovnat s požadovanou precizností odvozenou z intraindividuální variability dle Fräsera (viz výše). Údaje CV_A převedené do absolutních hodnot měřené veličiny čili hodnot SD, lze přímo použít v regulačních diagramech určených pro LKK příslušného analytického systému. Velikost CV_A je však dána pouze aktuálním stavem technické způsobilosti konkrétního analytického systému, a proto je nutné klinickou přijatelnost CV_A vždy také posuzovat i s ohledem na maximální povolenou chybu resp. aktuální maximální odchylku D_{max} odvozenou z cyklů externí kontroly kvality, např. SEKK [8]. Nevýhodou takové koncepce je, že takto získané hodnoty D_{max} [8,14] nemají žádný vědecký základ, nejsou orientované na lékařské potřeby a mnohdy nejsou transparentní, protože v nich obvykle chybí odkaz na data, z nichž vycházejí. Především však nezahrnují hledisko diagnostické efektivity s ohledem na požadovanou specifickou dané metody.

Heackel a Wosniokova interpretace problému

Přípustné limity mezilehlé preciznosti pCV_A , které navrhli a v praktickém použití předvedli Haeckel a Wosniok [1], diagnostickou specifickou dané vyšetřovací metody zohledňují, a navíc je lze použít i k odvození přípustných limitů EHK [8].

Hrubý odhad velikosti biologických variabilit odvozených z referenčních intervalů (dále jen RI), vyznačených mezemi $RL_{2,5}$ (2,5% dolní limit) a $RL_{97,5}$ (97,5% horní limit) tj. pro **95% RI** odvodil Tonks [10] v následujících krocích [2]:

$$\text{Krok 1: } RR_{95} = \text{referenční rozmezí} = RL_{97,5} - RL_{2,5} \quad (1)$$

$$\text{Krok 2: } MV = \text{průměrná hodnota } (RL_{2,5} + RL_{97,5})/2$$

$$s_E = RR_{95}/3,92 \quad (2)$$

$$\text{Krok 3: } CV_E = (s_E \times 100)/MV \text{ nebo} \quad (3)$$

$$CV_E = 25,51 \times RR_{95}/MV \quad (4)$$

kde CV_E je empirický (biologický) variační koeficient a RI používané v rovnicích (1) – (4) lze získat buď z vnějších zdrojů po kontrole jejich přenositelnosti [11] nebo stanovit podle interních postupů buď přímo či nepřímo [12,13]

CV_E zahrnuje empirickou analytickou preciznost (CV_A) a z CV_E lze odhadnout CV_C :

$$CV_E = [(CV_C)^2 + (CV_A)^2]^{0,5} \quad (5)$$

odtud také

$$CV_C = [(CV_E)^2 - (CV_A)^2]^{0,5} \quad (6)$$

Při nulové hodnotě preciznosti činí dle definice počet falešně pozitivních výsledků FRP **2,5%** ($RL_{97,5}$); za přítomnosti preciznosti se hodnota FRP zvyšuje. Volba pěti tříd kvality měřených veličin se odvozuje z velikosti přírůstku počtu falešně pozitivních výsledků ΔFPR . Haeckel a Wosniok [1] ji implicitně stanovili následovně: $\Delta FPR = 0,2, 0,5, 1,0, 3,0,$ a **5,0** %. Horní limity tříd byly vypočteny jako podíly CV_A/CV_E odpovídající výše uvedeným apriori daným ΔFPR . Podíly CV_A/CV_E lze zhruba odhadnout pomocí rovnice (7) nebo za předpokladu Gaussova (normálního) rozložení referenčních hodnot přesně spočítat dle rovnic (9) a (10). Pro alternativní log-normální rozdělení referenčních hodnot, které je ale

v praxi velmi časté, jsou výpočty jiné, které Hackel & Wosniok [1] uvádějí v dodatku.

Bylo zjištěno [1], že regresní funkce CV_A/CV_E má směrnici rovnou **0,413**, odtud

$$CV_A/CV_E = 0,413 (\Delta FPR)^{0,5} \quad (7)$$

kde přibližný přírůstek FRP resp. ΔFPR odpovídá

$$\Delta FPR \approx 5,86 (CV_A/CV_E)^2 \quad (8)$$

Za předpokladu normálního rozdělení referenčních dat a konstantní analytické směrodatné odchylky, se ΔFPR vypočítá podle rovnice (9) pro horní RL a (10) pro dolní RL:

$$\Delta FPR (RL_{97,5}) = 100 - 100 \times \phi(RL_{97,5}, MV + bias, SE) - 2,5 \quad (9)$$

$$\Delta FPR (RL_{2,5}) = 100 \times \phi(RL_{2,5}, MV + bias, SE) - 2,5 \quad (10)$$

kde ϕ označuje normální distribuční funkci.

Důkaz toho, že idea jediného požadovaného fixního podílu CV_A/CV_B dle Cotlova rovnajícímu se **0,5** CV_B , není reálná, poskytli právě Haeckel a Wosniok [1] pomocí bodového grafu, v němž na osu y vynesli podíly CV_A/CV_E a na osu x pozorované CV_A různých měřených veličin stanovených ve vybrané klinické laboratoři. Vynesené body vytvořily v grafu velký rozptýlený mrak kolem cílové přímky rovnoběžné s osou x kolmé k ose y ve vzdálenosti 0,5 od nuly. Za příčinu rozptýlenosti bodů označili autoři grafu velké rozdíly mezi stávajícími **reálnými** hodnotami podílů CV_A/CV_B a jedinou, předem pevně danou **teoretickou** 0,5 frakcí, čímž současně prokázali, že předpoklad univerzálního požadavku na přípustný limit $pCV_A = 0,5 CV_B$ neodpovídá stupni současné technické způsobilosti měření většiny klinicko-biochemických veličin. Nově proto pro stávající měřené veličiny navrhli namísto jediné, fixní frakce 0,5 CV_B pět různých pCV_A , předem určených jako podíly empirické variability CV_E , a tím definovali pět různých tříd kvality viz Tabulka 1.

Diagnostická specifická metody klesá s rostoucím číslem třídy, z čehož vyplývá, že úsilí o zlepšení preciznosti analýzy by se mělo zaměřit především na metody umístěné ve třídách 4-5. V nepřítomnosti náhodných chyb se u měřených veličin umístěných ve třídách 1-3 zvýší FPR maximálně o 1,0 % (vztaheno k $RL_{97,5}$) a taková měření jsou považována za dostatečně přesná pro diagnostické účely.

Klasifikace měřených veličin do pěti kategorií poskytuje snadný přehled o laboratorních postupech, tedy o tom, zda mají vyšší či nižší teoretickou diagnostickou specifickou (vyšší ΔFPR). Jako orientační pravidlo platí, že třída 1 obsahuje především **měřené veličiny s poměrně vysokou hodnotou CV_B** , a třída 5 **analyty s velmi malou hodnotou CV_B** . Pokud laboratoře neznají dolní $RL_{2,5}$ a je RI dán vztahem $\leq RL_{97,5}$ a maximální hodnota $CV_E = 51$ (51,02) podle rovnice (4).

Postup vyplnění 3-signální tabulky

Haeckel a Wosniok [1] vytvořili na platformě programu v Excelu tzv. **3-signální tabulku** (viz Tabulka 3) určenou k výpočtu přípustných limitů CV_A (pCV_A) a bias (p_{bias} – zde jen pro účely EHK) v konkrétní laboratoři

Table 1. CV_A and bias as fractions of the CV_E (CV_A/CV_E and $bias/CV_E$); corresponding to rates of false-positive results (FPR). Δ FPR were calculated according to formula (10); upper limits (fractions $CV_A/CV_E = F$) proposed measurands quality classes are marked **in bold italic**.

Δ FPR (%)	FPR (%)	CV_A/CV_E (F)	Quality class	$bias/CV_E$
0	2.5	0		0
0.2	2.7	0.1862	1	0,0331
0.5	3.0	0.2932	2	0.0795
1.0	3.5	0.4124	3	0.1481
1.48	3.98	0.5000	by Cotlov	0.2069
2.5	5.0	0.6480		0.3151
3.0	5.5	0.7099	4	0.3617
5.0	7.5	0.9240	5	0.5204
6.0	8.5	1.0199		0.5877
7.5	10.0	1.1571		0.6784

a k automatickému výběru třídy kvality dané měřené veličiny. Jako „3-signální“ je tabulka označována proto, že zvažuje hned několik důležitých aspektů: předem definované podíly biologické variability (jak navrhuje Fraser), počet falešně pozitivních výsledků (jak navrhuje Klee), a konečně, že zjištěnou provozní charakteristiku metody, hodnotu pCV_A , konvertuje na třídu kvality metody, zohledňující její stávající technickou proveditelnost. Tabulka tím svému uživateli poskytne nástroj pro rychlý přehled o diagnostické validitě všech zahrnutých kvantitativních postupů dané laboratoře.

Autoři konceptu [1] předvádějí práci s tabulkou na čtyřech listech Excelu, jež po sobě označují jako pracovní, ve druhém listu uvádějí příklady, třetí list obsahuje popis s legendou vysvětlující zkratky a funkčnost buněk tabulky a na čtvrtém listu je umístěna bezpečnostní záloha určená pro případ narušení či ztráty vložených výpočtů.

Druhý list obsahuje dva autorské příklady využití 3-signální tabulky „a“ a „b“. V části „a“ prezentují autoři její využití pro hodnocení účasti v cyklech EHK a v části „b“ k řízení IKK. Klíčový rozdíl obou těchto možností spočívá pouze v hodnotách pCV_A přisouzeným jednotlivým vyšetřovacím metodám ve sloupci F, kam se buď vyplňují fixní hodnoty stanovené příslušnou národní autoritou (např. Rilibäk, SEKK) nebo se do něj automaticky zkopírují aktuální výsledky pCV_A , vypočtené z hodnot CV_A zadaných uživatelem, zjištěných v rámci IKK. V případě využití tabulky jako nástroje řízení EHK vycházejí autoři z přístupu Německé národní příručky – Rilibäk [14], a to verze z r. 2003, která uváděla přípustné limity zvláště pro maximální preciznost a zvláště pro maximální vychýlení (bias).

3-signální tabulka umožňuje po řadě od sloupce A ke sloupci K zadat následující položky: Název měřené veličiny - Dolní RL - Horní RL – Poznámka – Jednotky - pCV_A - CV_A - Třída - Cílová hodnota - Průměrná hodnota - Kód kontrolního materiálu. Sloupce mají v originální tabulce barevné podbarvení.

Laboratoř musí pouze vyplnit žlutá a hnědá pole (sloupce A-J). Žlutá pole povětšinou obsahují informace, které jsou obvykle vyžadovány pouze jednou (sloupce A-E), z nichž některé (např. referenční meze,

sloupce B a C) nutné je aktualizovat jen, zavádí-li laboratoř nový měřicí systém nebo jej modifikuje. Hnědá políčka (sloupec G, případně sloupce I, J pro EHK) je nutné pravidelně kontrolovat a aktualizovat, dojde-li ke změně analytické preciznosti nebo pravdivosti (např. po skončení kontrolního cyklu).

Hodnocení preciznosti (sloupce od O do Z) je naprogramováno tak, že uživatel jej následně může použít bez jakýchkoliv úprav. Od sloupce Z napravo jsou v buňkách obsaženy různé pomocné výpočty průměrné hodnoty, CV_E , podílů CV_A/CV_E , pCV_A/CV_E nebo výpočet pCV_A .

Aktuální, v laboratoři dosažený CV_A , příslušný dané měřené veličině, se zadává do sloupce G v předem určeném intervalu probíhajícího kontrolního cyklu IKK (např. každý měsíc), čímž se současně zobrazí jako zeleně podbarvená buňka některého ze sloupců L, N, P, R nebo T a program automaticky veličinu zařadí do jedné z výše zmíněných pěti tříd kvality (sloupce L až W). Jednotlivé třídy navzájem oddělují mezní hodnoty podílů CV_A/CV_E , které odpovídají předem zvoleným maximálním Δ FPR (viz výše). Algoritmus výpočtu volby přípustné třídy kvality (sloupec H) je spuštěn výpočtem poměru CV_A/CV_E a následující volbou: třída 1 je zvolena, pokud $pCV_A/CV_E \leq 0,186$, třída 2, je vybrána, pokud $0,186 < CV_A/CV_E \leq 0,293$ atd. Vybraná třída kvality měřené veličiny je pak zvýrazněna žlutým podbarvením příslušné buňky v některém ze sloupců M, O, Q, S nebo U. O umístění, kam hodnota padne, rozhoduje podíl pCV_A/CV_E čili v případě EHK fixní, národní autoritou stanovený pCV_A zatímco u IKK aktuální, vypočtená hodnota pCV_A kopírující se po výpočtu také vždy do žlutých buněk sloupce F.

Bias (rozdíl mezi cílovou a průměrnou hodnotou sloupce I a J) se vyjadřuje v % cílové hodnoty a případně jasně červené podbarvení sloupce W hlásí, že hodnota přesáhla přípustnou hodnotu (hodnoty p bias jsou v tomto konceptu číselně shodné s pCV_A).

Vyplní-li uživatel 3-signální tabulku podle přiloženého návodu, získá automaticky průběžný přehled o aktuálním stavu řízení EHK či IKK měřených veličin – viz níže Tabulku 3. zobrazující na malém příkladu dvou metod funkci obou částí 3-signální tabulky.

Table 2. Allowable pCV_A values according to Haeckel and Wosniok derived from the empirical CV_E measurands variabilities obtained within the 30-day IQC record

Analyt	Selected RI	Target value	pCV_A (Haeckel Wosniok) %	Real CV_A (Jabor)	Theoretical CV_A (Jabor)	Required CV_A (Fraser)
ALP (μ kat/L)	0.5 - 1.5	1.6	4.7	3.2	6.4	3.2
ALT (μ kat/L)	0.17 - 0.58	0.65	5.2	2.6	6.8	9.0
AMS (μ kat/L)	0.05 - 1.6	1.66	2.5	1.6	8.3	4.4
AST (μ kat/L)	0.17 - 0.58	0.85	5.2	1.6	13.6	6.0
ApoA (g/L)	0.5 - 1.5	1.15	4.7	3.2	3.2	6.4
ApoB (g/L)	0.5 - 1.5	0.63	4.7	6.8	3.5	5.8
BILIT (μ mol/L)	3.4 - 20.5	28.0	3.5	3.4	3.6	11.9
Ca (mmol/L)	2.1 - 2.55	2.34	1.2	1.9	6.8	13.1
CHOL (mmol/L)	3.9 - 5.2	4.0	1.4	0.9	2.7	2.0
KREAT enz. (μ mol/L)	49 - 97	132.	3.1	2.0	4.0	3.0
Fe (μ mol/L)	4.1 - 24.0	21	3.0	1.7	8.0	13.3
GGT (mmol/L)	0.05 - 1.10	0.97	2.5	1.9	4.3	6.9
Glukóza (mmol/L)	3.3 - 5.6	6.0	2.5	1.8	4.0	2.3
HDLC (mmol/L)	0.9 - 1.1	1.28	1.5	3.3	3.6	5.6
K (mmol/L)	3.6 - 4.8	4.	1.4	1.6	1.1	2.4
KMOC (μ mol/L)	214 - 488	346	3.7	1.2	4.5	0.7
LDH (μ kat/L)	2.25 - 3.55	3.67	2.1	3.5	2.7	4.3
Mg (mmol/L)	0.65 - 1.15	0.87	2.6	4.5	1.8	2.7
Na (mmol/L)	135 - 145	138.5	0.5	0.8	0.3	0.3
P (mmol/L)	0.84 - 1.45	1.41	2.5	1.9	9.0	1.4
TP (g/L)	66 - 83	59	1.1	0.7	1.4	1.0
TAG (mmol/L)	0.45 - 2.6	1.07	2.5	2.4	10.4	3.8
UREA (mmol/L)	2.8 - 7.2	7.1	5.0	3.4	6.2	2.9

Diskuse ke správnému použití 3-signální tabulky

Hodnoty CV_A získané na základě doporučené 20denní analýzy vzorků kontrolních materiálů jsou mírou jejich **průběžné celkové mezilehlé preciznosti** (dále jen MP) a liší se od celkové MP stanovené při verifikaci laboratorní metody na vzorcích sér nebo plazmy tj. biologických materiálech humánního původu určených pro IKK. Rozdílnost celkových MP je mj. dána i volbou délky provádění testu MP, jež by měla být vždy volena i s ohledem na stabilitu a dostupnost daného testovaného materiálu v laboratorním provozu (celková MP zjišťovaná při verifikaci metody za období delší než činí doba, po kterou jsou humánní vzorky biologických materiálů běžně v dané laboratoři uchovávány, se jeví nejen z ryze praktického úhlu pohledu přinejmenším jako poněkud nepatřičná a často zbytečně navyšuje hodnotu nejistoty měření vzorků).

Cílové hodnoty uváděné výrobcem kontrolního materiálu lze použít pouze na počátku jeho použití k řízení IKK. Při prvním použití nového kontrolního materiálu nebo změně jeho šarže by vždy měl být proveden předběžný test cílený na zjištění hodnot celkové MP a ověření pravdivosti cílových hodnot uvedených výrobcem. Po provedení potřebného počtu startovních měření (např. 20denní měření paralelně s měřením kon-

trolního materiálu, jehož užívání končí) jsou vypočítány střední hodnoty a CV_A . **Hodnocení pravdivosti, jejíž mírou je bias, je v 3-signální tabulce požadováno pouze za účelem mezilaboratorního porovnávání (EHK) a pokud jsou referenční meze cílových hodnot převzaty z externích zdrojů s definovaným bias (návazností).**

Referenční meze byly v autorské verzi převzaty ze dvou zdrojů [15, 16]. Existuje-li pro danou měřenou veličinu více než jeden RI, pak autoři [1] doporučují pro získání co nejpřísnějšího pCV_A vybrat ten RI, který je nejužší a zajistí nejnížší hodnotu CV_E . Obecně platí, že by mělo být odvozeno tolik různých přípustných mezí odvozených od tolika různých RI, kolik je jich kliniky zapotřebí (pediatrické RI vs. RI pro dospělé), tedy s ohledem na cílové zaměření laboratoře. Každá laboratoř má mít své údaje o RI k dispozici, neboť je povinná je ověřovat a pravidelně přezkoumávat [17]. Autorka tohoto sdělení použila RI buď RI z [19] nebo uvedené výrobcem na základě analýzy dle [11]. Pokud laboratoře neznají dolní $RL_{2,5}$ a je RI dán $\leq RL_{97,5}$, pak maximální hodnota $CV_E = 51$ (51,02) podle rovnice (4). Z důvodu docílení nižší CV_E se zde doporučuje dodatečně dolní $RL_{2,5}$ určit či pro daný účel převzít z literatury.

Standardizované CV_A (CV_A/CV_E) definují odpovídající třídu kvality. Po několika kontrolních cyklech je nutno rozhodnout, zda je pro laboratoř vhodná vyšší

nebo nižší třída kvality, zvláště pokud je poměr CV_A/CV_E blízko k hranici třídy. Veličiny s $CV_E \geq 12$ by neměly být ve třídě vyšší než 3, a veličiny s $CV_E < 12$ by měly být alespoň ve třídě 4 nebo 5. Laboratoř má vždy usilovat o dosažení nižší třídy kvality, a tím zlepšení své diagnostické výkonnosti (lze zařadit mezi indikátory kvality).

Zásadní pravidlo nastavení regulačních diagramů vnitřní kontroly kvality

První vydání Westgardových „Basic QC Practices“ [18] je datováno 90. léty minulého století a odborníci předpokládají, že zásady v něm uvedené bezpečně zakotvily v povědomí několika generací klinických biochemiků, přesto však nekorektní praxe nastavování kontrolních limitů regulačních diagramů překvapivě nezřídka i v Čechách přetrvává dodnes. Zdá se, že absurdní příčinou může být prostá neznalost jednoho z klíčových doporučení [18, str. 67], a to následujícího:

Nepoužívat hodnot uvedených v příbalových letáčcích kontrolních materiálů pro IKK, protože základním principem statistické kontroly kvality (QC) je odhad stávající výkonnosti ve vztahu k výkonnosti předchozí a klíčovými mírami předchozí výkonnosti jsou průměr a SD výsledků měření kontrolního materiálu analyzovaného **vaší metodou ve vaší laboratoři**. Hodnoty SD přisouzené výrobcí kontrolním materiálům odrážejí celkovou výkonnost zahrnuté skupiny laboratoří a mohou být pouze více či méně užitečným odhadem pravdivosti metody, **nikoliv celkové preciznosti, neboť násobky SD výrobců obvykle poskytují kontrolní meze širší, než je žádoucí k efektivní kontrole kvality**, a odtud **nízký záchyt chyb**.

V laboratorní praxi se zákazník prostřednictvím příbalových letáků obvykle setká s praxí, že výrobci kontrolních materiálů uvádějí cílové hodnoty měřených veličin, získané jako průměry sérií opakovaných měření a odpovídající SD (směrodatné odchyly výběru) těchto souborů dat (Westgardem zapovězené „lahvičkové“ SD). Poměrně často jsou také hodnoty SD nahrazovány limity možných hodnot, v lepším případě vztaženými ke konkrétnímu principu měření či definovanému analytickému systému. Někteří zástupci výrobců kontrolních materiálů v takovém případě běžně poskytují uživatelům zcela nevhodný návod, jak si hodnoty SD bez potřebného ověření v dané laboratoři zajistit: rozsah možných hodnot (horní RL- dolní RL) doporučují dělit čtyřmi, případně šesti s tím, že celé rozmezí představuje čtyř resp. šestnásobek SD originálního souboru dat za předpokladu rovnoměrného resp. triangulárního rozložení dat. Před použitím SD výrobců Westgard v rámci IKK důrazně varuje a po jejich přepočtu na %CV lze snadno zjistit proč.

S ohledem na klíčovou úlohu v řízení IKK by v regulačních diagramech měly figurovat pouze **vlastní, verifikací ověřené specifikace měřené veličiny**, a to jak cílové hodnota, tak především **vlastní SD**, které následně zajistí, že tyto grafické nástroje měřící postupy skutečně hlídají. Má-li být metoda hlídána, nemůže v regulačním diagramu hodnota 1 SD činit více, než

smysluplnou část např. národních D_{max} [8,14] resp. celkové povolené chyby. Jakou procentní část D_{max} může 1 SD určené k zadání do regulačních diagramů činit, je cílem předběžného testu verifikace celkové MP a jejímu správnému stanovení může velmi napomoci rutinní použití 3-signální tabulky prezentované zde jako nová součást řízení IKK.

Tabulka č. 2 uvádí příklad přípustných hodnot pCV_A dle Haeckela a Wosnioka odvozených z empirických variabilit CV_E daných měřených veličin získané v rámci 30denního záznamu IKK. Poskytuje zároveň srovnání s hodnotami reálných a teoretických CV_A dle Jabora a hodnotami CV_A vypočtenými z biologické variability dle Fräsera [7]. Hodnoty pCV_A představují vhodný kompromis daný vhodnou volbou referenčních rozmezí (vybrané RI), jež jsou základem výpočtů CV_E .

Malé shrnutí na závěr

3-signální tabulku dle [1] lze s výhodami výše uvedenými použít:

1. ke korektnímu nastavení regulačních diagramů pro IKK
2. v managementu rizik [17, čl. 4.14.6 normy ISO 15189]
3. jako nezávislý indikátor kvality analytické fáze laboratorních procesů měření [17, čl. 4.14.7 normy ISO 15189]
4. k nezávislé analýze vzorků mezilaboratorního porovnání [17, čl. 5.6.3.3 normy ISO 15189]

Seznam zkratk

CV_A	analytická variabilita vyjádřená v % jako variační koeficient
pCV_A	přípustný limit CV_A
CV_B	biologická variabilita
CV_W	intra-individuální variabilita
CV_G	inter-individuální variabilita
CV_C	kombinovaná variabilita ($CV_C = [(CV_W)^2 + (CV_G)^2]^{0.5}$)
CV_E	empirická (pozorovaná) variabilita (kombinující CV_C a CV_A)
SD	směrodatná odchylna
FPR	počet falešně pozitivních chyb (míra specifčnosti)
$RL_{2,5}$	dolní, 2,5 %-referenční limit
$RL_{97,5}$	horní, 97,5 %-referenční limit
RI	referenční interval
EHK	externí hodnocení kvality
IKK	interní kontrola kvality

Literatura

1. **Haeckel, R., Wosniok, W.** A new concept to derive permissible limits for analytical imprecision and bias considering diagnostic requirements and technical state - of-the-art. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2011, 49(4), p. 623-635.
2. **Cotlove, E., Harris, E. K., Williams, G. Z.** Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. III Physiological and medical implications. *Clin. Chem.*, 1970, 16, p. 1028-32.

3. **Fraser, C. G.** Biological variation: From Principles to Practice. Washington, DC: AACC Press, 2001, p. 1–151.
4. **Klee, G. G.** Tolerance limits for short-term analytical bias and analytical imprecision derived from clinical assay specificity. *Clin. Chem.*, 1993, 39, p. 1514–8.
5. **Acland, J. D., Lipton, S.** Precision in a clinical laboratory. *J Clin. Path.*, 1967, 20, p. 780–5.
6. International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM). *ISO guide 99*, 3rd ed. 2007, p. 1–104.
7. **Jabor, A., Franeková, J.** *Principy interpretace laboratorních testů*. Roche s.r.o., Diagnostic Division, Praha, 2013
8. Přehled přijatelných rozdílů v procentech pro kvantitativní zkoušky EHK, SEKK 2014 <http://www.sekk.cz>
9. **Haeckel, R., Wosniok, W.** A pragmatic proposal for permissible limits in external quality assessment schemes with a compromise between biological variation and the state of the art. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, 50 (5), p. 833–839.
10. **Tonks, D. B.** A study of accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin. Chem.*, 1963, 9, p. 217–33.
11. **CLSI.** Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 3rd ed. CLSI document C28-3c. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2010, 28, p. 1–50.
12. **Arzideh, F., Wosniok, W., Haeckel, R.** A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory databases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 1043–57.
13. **Arzideh, F., Brandhorst, G., Gurr, E., Hinsch, W., Hoff, T., Roggenbuck, L., et al.** An improved indirect approach for determining reference limits from intra-laboratory databases exemplified by concentrations of electrolytes. *J Lab. Med.*, 2009, 33, p. 52–66.
14. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer Laboratoriums-medizinischer Untersuchungen. Dt Aerzteblatt 2003; 100: B2775–8. www.aerzteblatt.de/plus 1308.
15. **Thomas, L.** *Clinical Laboratory Diagnostics*, TH-Books GmbH, Frankfurt, Germany ISBN 3-9805215-4-0.
16. Web page Of the Nordic Reference Interval Project (NORIP) on the Internet: <http://www.furst.no/norip>. Accessed 9/30/2009.
17. Zdravotnické laboratoře – Požadavky na kvalitu a způsobilost ČSN EN ISO 1518 ed. 2.
18. **Westgard, J. O.** *Basic QC Practices*, 2nd Ed., Westgard QC, Inc. 2002; ISBN 1-886958-17-3.
19. **Tietz, N. W.** *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 2nd Ed., W. B. Saunders Company ISBN 0—7216-2486-3.

Do redakce došlo 15. 1. 2015

Adresa pro korespondenci
MUDr. Jaroslava Ambrožová
Oddělení klinické biochemie
Nemocnice Prachatice, a.s.
Nebahovská 1015, 383 01 Prachatice
e-mail: ambrozova@nempt.cz