



Motto pro následování SQC: „*Fideliter et semper*“

Statistická kontrola kvality (SQC) představuje statistický proces používaný k monitorování a hodnocení kvality analytického procesu, v němž se vytvářejí výsledky pacientů a jehož cílem je účinný záchyt podmínek stavů mimo kontrolu, zaměřený na omezení rizik pro pacienty na přijatelnou úroveň potřebnou pro správné lékařské rozhodování. Ve zdravotnických laboratořích má za sebou téměř 70letou cestu vývoje. Počátky dnešní laboratorní kontroly kvality totiž spadají do 50. let 20. století, ale už ve 30. letech minulého století započala historie statistické regulace a kontroly kvality procesů (SPC), která se v následujících letech postupně zaváděla a stávala běžnou součástí řízení kvality.

## Stručná historie QC a současnost SQC

MUDr. JAROSLAVA AMBROŽOVÁ

OKB-H Nemocnice Prachatice, a.s.

### Stručná historie QC v laboratořích

SQC vznikla jako bezprostřední důsledek automatizované výroby a poprvé se objevila a stala součástí statistiky ve Spojeném království a ve Spojených státech, kde drasticky snížila náklady na kontrolu kvality (QC), protože zavedla koncept vzorkování. Za průkopníka dnešních plánů absolutního řízení kvality (TQCP) je považován Walter Andrew Shewhart, který 16. května 1924 prezentoval jednoduchý kontrolní graf. Primárním

účelem tohoto grafu bylo zabránit výrobě vadných produktů ve společnosti Bell Telephone za předpokladu, že **variabilita v důsledku náhodných, nesystémových příčin je nevyhnutelná**. Shewhart navrhl speciální statistické techniky a specifické (kontrolní) diagramy jako nástroj QC a poté v laboratořích Bell Telephone vyvíjel různé koncepty statistické kontroly kvality. Shewhartův graf představuje prototyp dnešních **regulačních diagramů** (RD) a ty pak základ všech konceptů kontroly kvality výrobních procesů.

### Regulační průběhové diagramy

Regulační průběhové diagramy aktuálně používané ve zdravotnických



**Zkratky:** SQC: statistická kontrola kvality. TQCP: plán absolutního řízení kvality. TEa: přijatelná celková chyba. MU: nejistota měření. QC/PT/EQC: kontrola kvality / testování výkonnosti / externí kontrola kvality. W-m-p.: Westgardova multipravídla. RMI: index řízení rizika.

laboratořích jsou však úzce spojené se jmény dvou amerických chemiků, kteří v roce 1950 modifikovali Shewhartův graf a vytvořili tím diagram vhodný pro chemické analýzy běžné v lékařských laboratořích. Jmenovali se **Stanley Levey** a **Elmer Jennings** a po nich nazvané **L-J grafy** se liší od původního Shewhartova mj. způsobem odhadu směrodatné odchylky (SD). Shewhartův graf totiž využívá tzv. krátkodobý odhad SD (odvozený od tzv. racionální podskupiny), zatímco Levey-Jenningsovy grafy pracují s tzv. dlouhodobými odhady (výběrovými) SD. Mimochodem, před zavedením těchto grafů do praxe se dobrá přesnost měření v mnoha laboratořích zajišťovala jen měřením v duplikátu.

**Regulační diagram** zůstal **dobrým pevným základem a nástrojem SPC** a používá se ke znázornění změn procesu, resp. jeho klíčových metrik v průběhu času. Má vždy označenu střední hodnotu (CL – Central Line) a horní a dolní regulační mez (UCL – Upper Control Line; LCL – Lower Control Line), a často také tzv. akční meze, které jsou určeny buď z historických dat, nebo mají **cílové hodnoty určené závazným předpisem**. Z časového průběhu diagramu je možné činit závěr, zda je chování procesu či dané metriky regulované. I ve zdravotnických laboratořích se RD dodnes používají **ke zjištění, jestli proces funguje jako stabilní systém s náhodnými vlivy působícími v malém rozsahu** (zda je proces ve stavu „statisticky pod kontrolou“), či zda případně nedochází ke zlepšení nebo zhoršení tohoto stavu, a také ke sledování trendů, iterací a cyklů chování systému, tj. za účelem monitorování, zda systém vyhovuje stanoveným požadavkům.

## Cíle SQC

V SQC hraje ústřední roli její **účinné plánování a stanovení cílů** a jde především o **detekci všech chybných výsledků**, které

svou hodnotou přesáhly nějakou přijatelnou mez (např. přijatelnou analytickou chybu  $TE_a$ ). K **výkonu SQC, který by měl být předem stanoven**, je zapotřebí:

1. zvolit vhodný **počet kontrolních vzorků a druh QC pravidel**
2. znát, resp. stanovit **odhad pravděpodobnosti (P)**, že konkrétní výsledek za stavu měřicí metody „mimo kontrolu“ mine stanovený cíl (např. přijatelnou hodnotu celkové chyby,  $> TE_a$ )

## Klasické metriky výkonu SQC dle doporučení CLSI C24<sup>1)</sup>

1. **P falešných zamítnutí (chyba I. typu, chyba „skepse“; daná rozměrem testu  $\alpha$ )**
2. **P detekce chyb (chyba II. typu, chyba „důvěry“; daná silou testu  $1-\beta$ )**
3. **Nové současné doplňkové metriky:**
  - a.  **$\sigma$ -metrika (Six Sigma)** převzatá z řízení rizik (**ISO 14791, EP23**):
$$(x) = \frac{TEa(x) - |Bias(x)|}{SD(x)}$$
  - b. **Předpokládaný počet výsledků pacientů (PPVP)** postižených stavem mimo kontrolu před tím, než je stav mimo kontrolu zjištěn, v metrikách **MaxE(Nuc/Nuf)**:
    - i. **MaxE(Nuc)**: PPVP, které byly jako **chybné zachycené** ( $> TE_a$ )
    - ii. **MaxE(Nuf)**: PPVP, které byly jako **chybné vydané** a mohou vytvářet nebezpečné situace

Současné způsoby zjišťování PPVP odpovídají šesté generaci SQC (viz níže) a příslušné softwarové aplikace obsahují simulační programy založené na matematickém modelování a výpočtech P.

## Stručný pohled na současnou terminologii<sup>2)</sup>

Terminologie používaná v rámci SQC vychází z Mezinárodního metrologického slovníku (**VIM**), a sice z jeho aktuálního 3. vydání (TNI 01 0115), v němž jsou definovány mj. tři důležité pojmy:

1. **Přesnost** jako těsnost shody mezi **naměřenou hodnotou veličiny a pravou hodnotou veličiny měřené veličiny**  $\sim$  (přesnost je vlastnost, která **platí pro jednu naměřenou hodnotu**)
2. **Preciznost** jako těsnost shody mezi **indikacemi** nebo **naměřenými hodnotami veličiny získanými opakovanými měřeními** na stejném objektu nebo podobných **objektech za specifických podmínek (SD,  $\sigma$ , CV)**  $\sim$  (preciznost je vlastnost **opakovaných měření**)  
**Podmnožiny preciznosti** jsou **míry odhadu náhodných chyb** za různě definovaných podmínek: opakovatelnost (**O**), mezilehlá preciznost (**MP**) a reprodukovatelnost (**R**)
3. **Pravdivost** jako těsnost shody mezi aritmetickým průměrem nekonečného počtu **opakovaných naměřených hodnot veličiny** a referenční hodnotou veličiny ( $\overline{x\infty} - TV$ )  $\sim$  (pravdivost je vlastnost **opakovaných měření**)

**Bias (B)** představuje **míru odhadu systematické chyby** (a odtud i pravdivosti) a je to rozdíl mezi střední hodnotou výsledků opakovaných měření a **skutečnou hodnotou** (kterou obvykle neznáme). Odhad strannosti **B, která vždy významně zhoršuje srovnatelnost** výsledků měřené veličiny daného typu a tím **deformuje vztahy** mezi různými typy měřených veličin, **je bez vhodného materiálu velmi obtížný! Protože cílem SQC je především zajistit srovnatelnost výsledků, je také zapotřebí trvale odstraňovat B**, což s ohledem na aktuální stav standardizace/harmonizace měření různých měřených veličin odpovídajících jednotlivým analytům znamená, že se tyto analyty dělí na:

1. **dobře definované** (chemické entity, jejichž hodnoty jsou vydávány v SI jednotkách)
2. **nedobře definované** (např. různé složité proteinové molekuly, konvenční jednotky)
3. **esoterické** (vydávány v UI či arbitrárních jednotkách)



$CV_A$	$B_A <$	$TE_a <$	Stav
0,25 $CV_I$	0,125 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	1,65 (0,25 $CV_I$ ) + 0,125 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	Optimální
0,50 $CV_I$	0,250 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	1,65 (0,50 $CV_I$ ) + 0,250 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	Žádoucí
0,75 $CV_I$	0,375 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	1,65 (0,75 $CV_I$ ) + 0,375 $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	Minimální

▲ Tab. č. 1: Analytické cíle dle C. Frasera

### Specifikace analytických cílů

V roce 1967 započala **diskuse o cílech kvality** (tzv. specifikacích kvality, resp. tolerančních mezích). Podnětem k této diskusi bylo použití **standardu na zlepšování standardů kvality CLIA** (Clinical Laboratory Improvement Act). Tato norma je použitelná pro všechny typy zdravotnických laboratoří a stanovuje specifická pravidla kvality. Biologické rozdíly, analytické cíle a limity lékařských rozhodnutí byly navrženy jako cíle kvality nejen v USA, ale i v Evropě. Na konferenci v Aspen v roce 1977 bylo přijato, že **analytická variabilita měřicí**

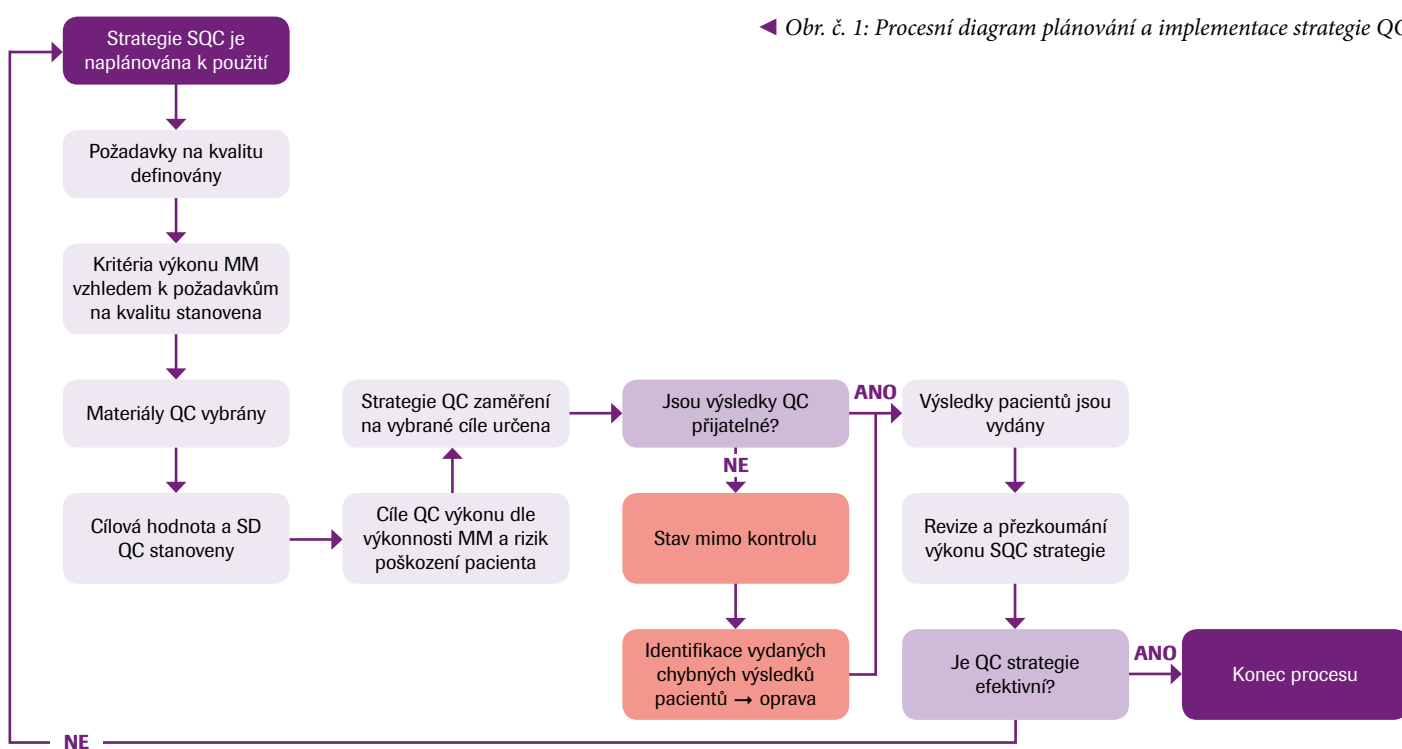
**metody by měla být udržována pod po-  
lovinou intraindividuální variability**, aby její velikost přidaná k celkové variabilitě činila maximálně cca 10–12%. **E. M. S. Gowans** 1988 přidal ke kritériu zohledňujícímu preciznost i kritérium přijatelnosti B. Je-li B limitován  $\frac{1}{4}$  odmocniny součtu mocnin inter- a intraindividuální variability, pak jen malé procento výsledků padne falešně mimo meze referenčního intervalu dané populace. Skotskému klinickému biochemikovi **Callumu Fraserovi** a španělské lékárnici a klinické biochemičce v jedné osobě **Carmen Ricósově** se podařila teoretická i praktická aplikace biologických

variabilit coby analytických cílů v klinické biochemii.

### Cíle SQC aneb „Ať to máme pod kontrolou...“

**Motto:** Bez jasně daných **cílů** nelze hodnotit ani výkon **SQC** a ani nejlepší **model** nemusí nezbytně představovat model nejužitečnější!

**Univerzální cíl pro SQC neexistuje!** Lze pouze určit P, že chyba konkrétního výsledku přesahující přijatelnou mez (např.  $> TE_a$ ) by měla být natolik nízká, aby



◀ Obr. č. 1: Procesní diagram plánování a implementace strategie QC

zajistila klinicky požadovanou výkonnost metody měření!

Proto byly stanoveny tři klíčové modely stanovení cílů SQC, resp. přijatelných mezi (TE<sub>a</sub>)<sup>1)</sup>:

1. **Model 1** zohledňuje vliv analytické výkonnosti dané metody měření (dále jen MM) na možný klinický dopad
2. **Model 2** zohledňuje vztah přirozené variability měřené veličiny k analytické chybě (viz též tab. č. 1)
3. **Model 3** zohledňuje nejlepší výkon dané metody měření za stavu

současných technologií (QC/PT/EQC)

Hlavním cílem SQC trvale zůstává co nejmenší chyba každého jednotlivého výsledku (= co největší přesnost každého jednotlivého výsledku) a tím i co nejmenší riziko poškození pacienta! Kvalitu výsledku pacienta tedy ovlivňuje přesnost jedinečného výsledku, což je rozdíl mezi hodnotou správnou a laboratoří vydanou. Zohlední-li se při vývoji strategie QC management rizik, měly by

se zvažovat tři druhy selhání vedoucích k vadným výsledkům vyšetření pacienta (dle ISO 14791, EP23):

- **PRAVDĚPODOBNOST výskytu chyb** (tj. jaká je pravděpodobnost, že se chyby objeví)
- **ZÁVAŽNOST chyb při jejím výskytu** (tj. jak závažné může být potenciální poškození pacienta při výskytu chyb)
- **ZÁCHYTNOST chyb** (tj. jak spolehlivě je konkrétní QC strategie schopná odhalit chybu při jejím výskytu)

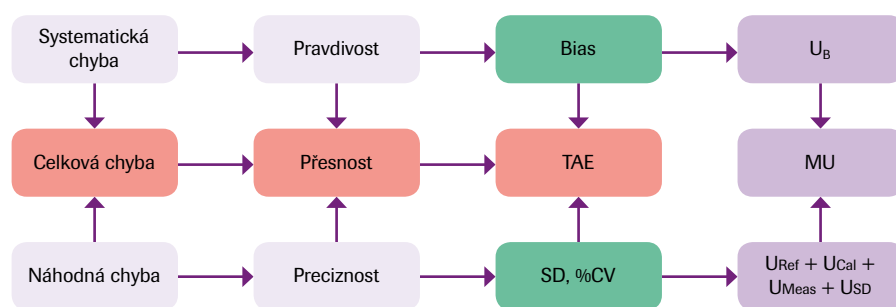
## Příklady podmínek stavů mimo kontrolu v laboratoři dle CLSI C24<sup>1)</sup>

Možná příčina	Typ chyby	Povaha
Sraženina nebo zbytky tkáně v pipetě	Systematická vs. náhodná chyba	Přechodná vs. trvalá
Špatné mytí	Systematická vs. náhodná chyba	Přechodná vs. trvalá
Nesprávné dávkování objemu	Systematická vs. náhodná chyba	Přechodná vs. trvalá
Selhání kontroly teploty	Systematická vs. náhodná chyba	Trvalá
Elektronický šum	Systematická vs. náhodná chyba	Přechodná vs. trvalá
Kalibrační problém	Systematická chyba	Trvalá
Znehodnocení kalibrátoru	Systematická chyba	Trvalá
Znehodnocení reagentie	Systematická chyba	Trvalá
Znehodnocení QC materiálu	Systematická chyba	Trvalá
Neprovedená kalibrace po hlavní údržbě	Systematická chyba	Trvalá

## Pojem celkové analytické chyby a nejistoty měření

**Motto:** „Lékařství je věda nejistoty a umění pravděpodobnosti“ (W. Osler), to znamená, že nejistota měření (MU) typicky odráží nedostatek přesných znalostí o hodnotě měřené veličiny. Vysvětlení pojmů viz obrázky č. 2 a 3.

**Celková chyba (TE, TAE) je kombinací B a přesnosti a vlastností jedinečného výsledku měření ve vztahu ke skutečné hodnotě.** Měření je prohlášeno za přesnější, nabízí-li menší chybu měření.



▲ Obr. č. 2: Pohled zdravotnické laboratoře na TAE, resp. MU (dle J. O. Westgarda)<sup>3)</sup>

Legenda k obr. 2: Mírou přesnosti v přítomnosti bias B je celková analytická chyba (TAE), v nepřítomnosti B je to nejistota měření (MU), v níž je nejistota odhadu B (U<sub>B</sub>) zahrnuta společně s ostatními složkami nejistoty. MU lze určit součtem všech složek nejistoty odhadem shora dolů nebo zdola nahoru. Cihlově červená políčka ve schématu odpovídají vlastnostem jedinečných měření, zelená jsou vlastnosti opakovaných měření.

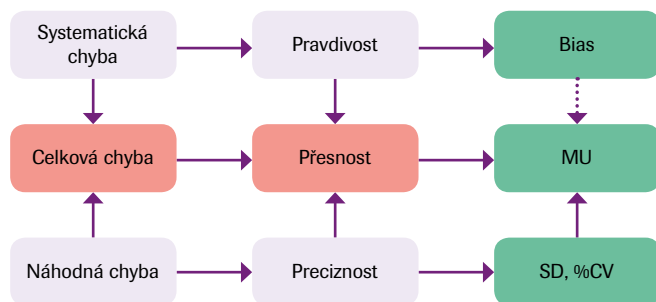
## Klíčové položky strategie SQC v praktickém kontextu<sup>1)</sup>

1. Volba vhodných QC materiálů pro SQC

2. Cílové hodnoty ( $\bar{x}$ ) QC stanovené tak, aby QC reagovaly velmi citlivě na posuny a trendy
3. Postupy stanovení SD vhodné pro efektivní nastavení regulačních diagramů

4. Výběr vhodných vylučovacích pravidel pro IQC; ad 1., 2., 3. a 4. viz níže

**POZOR!** Strategie SQC není totéž co postup verifikace metod měření!



▲ Obr. č. 3: **Metrologický pohled na pojem chyby** (dle H. Petersena a kol.)<sup>3)</sup>

Legenda k obr. 3: Tečkovaná spojnice ve schématu od B k MU indikuje, že může-li být vychýlení (B) odhadováno, mělo by být eliminováno! MU je prezentována jako míra přesnosti za podmínek, kdy B bylo odstraněno nebo korigováno, či může být zanedbáno! Cihlově červená políčka ve schématu odpovídají vlastnostem jedinečných měření, zelená jsou vlastnosti opakovaných měření.

**Ad 1. Kontrolní materiály** se dle C24<sup>1)</sup> dělí na:

- Vyrobené výrobcem metody** měření – jsou-li optimalizované pro specifický systém a napodobují-li kalibrátor, nemusí být schopné odhalit některé specifické typy chyb
- Vyrobené 3. stranou pro výrobce metody** měření – mají-li vzorec podobný kalibrátoru hlavního výrobce, nemusí efektivně odhalit některé změny výkonu systému
- Vyrobené 3. stranou bez návaznosti na výrobce** metody měření nebo výrobce kalibrátoru užívaného v dané metodě měření – lze typicky použít pro různé systémy měření, jsou tudíž považovány za nejvhodnější nejen pro interní kontrolu kvality
- Poolované vzorky pacientů** nebo jiné laboratorní materiály – přijatelná volba pro některé typy analytů, ovšem poolování a suplementace mohou porušit matici materiálu

Materiály určené ke QC by se měly lišit od materiálů kalibračních, aby se zajistilo, že výsledky QC poskytují nezávislý odhad výkonnosti metody měření v její komplexnosti, včetně postupu kalibrace. Je-li nezbytné použít kalibrátory užitě jako kontrolní materiály, je třeba, aby šarže kalibrátoru byla jiná než šarže kalibrátoru použitého jako QC. U většiny postupů měření jsou jako minimum doporučeny alespoň dvě koncentrace QC

materiálů. K adekvátnímu monitorování výkonnosti postupu měření a umožnění aplikace QC pravidel, která zlepšují detekci a interpretaci potenciálních chyb měření (např. proporcionální nebo konstantní, náhodná versus systematická), je často nezbytné použít víc různých koncentračních hladin QC vzorků.

**Ad 2. Cílové pravdivé hodnoty (TV) QC** jako statistický parametr polohy Iničiální **pravdivá hodnota (TV)** se určuje pomocí minimálně **10 měření v separátních dnech** a odtud pak **odhad  $\bar{x}$  přezkoumané TV zahrnuje více kalibrací a změny šarží reagentů** (CLSI EP 26)

**Ad 3. Úloha SD v RD** a v efektivní strategii SQC = **volba vhodných SD** (statistický parametr variabilit) a je nutno rozlišovat:

- SD vhodné k verifikaci metody měření** (údaje z příbalových letáků PL) odpovídají SD krátkodobé výkonnosti metody (dle CLSI EP 15 A3)
- SD vhodné k efektivní strategii SQC** a k hodnocení dlouhodobé výkonnosti metody měření ( $\sigma$ -metrikou) reprezentující **stabilní dlouhodobou výkonnost metody** a jsou zde rozlišeny dva **druhy nastavení SD**:
  - počáteční**
  - dodatečné (revize)**

Standardní postup iničiálního odhadu preciznosti formou stanovení SD (CV)

představuje **minimálně 20 dní měření, stejné šarže reagentů a účast stejného operátora a zároveň existuje závislost vhodnosti odhadu SD na frekvenci kalibrací MM (viz níže)!**

SD založené na měřeních po dobu kratší než jeden měsíc jsou obvykle méně klinicky relevantní a lze u nich předpokládat, že podhodnocují SD reprezentující dlouhodobou stabilní výkonnost metody měření, klíčovou pro nastavení SQC a validnost odhadu sigma metriky. **Doba potřebná k dosažení spolehlivé reprezentace všech zdrojů variability do SD však vždy závisí na konkrétní metodě měření.** Např. je-li **metoda kalibrovaná v každé sérii**, pak studie SD prováděná po dobu **20 dní** (takzvaná validační MP dle CLSI EP 05) může **spolehlivě reprezentovat sledované zdroje kalibrační variability**, neboť jsou při takové frekvenci kalibrací zkoumány dostatečně často. Nicméně nezřídka vedou 20denní studie SD určené pro efektivní strategii SQC k jejímu podhodnocení, a proto by měly představovat minimální, spodní mez přípustných SD.

Na druhé straně u metod měření, které se **kalibrují 1x za týden**, může trvat **i více než čtyři měsíce**, než je dosaženo srovnatelně spolehlivých odhadů kalibrační variability. Podobně je tomu s ostatními příspěvky jiných cyklických příležitostných zdrojů variability, které mohou významně přispívat k dlouhodobé stabilní výkonnosti metody měření, kde je také obvykle zapotřebí několikaměsíční studie SD pro zajištění jejich adekvátní reprezentace.

Odhady vnitřní laboratorní preciznosti poskytované v příbalových letácích výrobců nebo nezávislé literatuře se obecně vztahují **v nejlepším případě ke spodním mezím SD potřebných pro efektivní strategii QC** nebo pro vyhodnocení výkonnosti metody měření sigma metriku, což je část informací potřebných pro SQC. Námítky se týkají





faktu, jak přiblížit relevantní SD v krátké době zavádění nové metody měření a jak reagovat na výstrahy pravidel QC, když odhady SD nedosahují adekvátní spolehlivosti.

**Dobrá rada na okraj:** Laboratoř by pro své cíle stanovené v SQC měla vždy získat dostatek homogenního, stabilního kontrolního materiálu (tj. nejlépe stejné šarže s expirací minimálně jeden rok a více) a zároveň „lahvičková“ variabilita vhodně zvoleného kontrolního materiálu by měla být mnohem menší než variabilita zjištěná v postupu měření, který je monitorován. QC materiály by v každém případě měly mít pro daný analyt prokázanou stabilitu po dobu své deklarované trvanlivosti a během deklarovaného intervalu po otevření lahvičky!

## 8 doporučení C. A. Parvina

1. Na konci série vyšetření pacientů zařadit vždy analýzu vzorků QC
2. Znat počet pacientů mezi každým vyhodnocením QC pro možnost odhadu metrik jako MaxE(Nuc/Nuf)
3. Čas mezi vyhodnocením QC by měl být mnohem kratší než čas potřebný ke korekci chybných výsledků, které již byly vydány
4. Provést odhad závažnosti stavu mimo kontrolu před tím, než je odstraněn
5. Odhadnout spolehlivost metody měření (např.  $\sigma$ -metrikou, resp. pomocí postupů z řízení rizik)
6. Rozdělit analyty na ty, které mají vysokou ( $> 6$ ) nebo naopak nízkou ( $< 3$ )  $\sigma$ -metriku, odtud pak odvodit správně dimenzovanou SQC volbou cílů, grafů, W-m-pravidel

7. Přidat QC tam, kde je vysoká P vydání vadných výsledků
8. Přidat QC tam, kde vydání jednoho vadného výsledku může zavinit závažné poškození pacienta

## Volba W-m-pravidel dle hodnot $\sigma$ -metriky

V následujících třech bodech je stručně vyjádřen způsob volby vhodné kombinace W-m-pravidel dle odhadu  $\sigma$ -metriky dané metody měření. Je-li  $\sigma$ -metrika méně nebo rovno po řadě 3, 4, 5, použijte se následující doporučená kombinace W-m-p:

1.  $3 \sigma \rightarrow 1_{3s}/2$  ze  $3_{2s}/R_{4s} / 3_{1s}/6_x$  nebo  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} / 4_{1s}/8_x$
2.  $4 \sigma \rightarrow 1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} / 4_{1s}$  nebo  $1_{2,5s}$
3.  $5 \sigma \rightarrow 1_{3s}$  nebo  $1_{2,5s}$  nebo  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$

## $\sigma$ -metrika jako nástroj srovnání analytických systémů

Metoda	Analyzátor	TEa (data dle C. Ricós)	Průměr QC	CV (%)	Bias (%)	$\sigma$ -metrika
Na+ K+ Glukóza Hgb	EPOC (analyzátor krevních plynů)	$\pm 4$ mmol/l $\pm 0,5$ mmol/l $\pm 10$ % $\pm 7$ %	139,6 4,1 5,5 10,9	0,2 0,5 1,0 0,4	0,7 2,5 10,0 10,0	10,7 19,4 <3 <3
Na+ K+ Hgb	I-STAT (analyzátor krevních plynů)	$\pm 4$ mmol/l $\pm 0,5$ mmol/l $\pm 7$ %	141,4 4,5 10,2	0,2 0,5 0,4	1,4 2,2 7,5	14,2 17,8 <3
Na+ K+ Glukóza	Architect ci 8200	$\pm 4$ mmol/l $\pm 0,5$ mmol/l $\pm 10$ %	141,6 4,1 4,8	0,8 0,8 1,1	0,7 0,1 0,3	<3 15,5 6,0
Hgb	CD Sapphire	$\pm 7$ %	12,2	1,8	1,6	3,0

▲ Tab. č. 2: Srovnání  $\sigma$ -metriky čtyř metod čtyř různých analytických systémů<sup>1</sup> (TE<sub>a</sub> = přijatelná analytická chyba)

## Technologický pokrok a vývoj SQC<sup>4)</sup>

Šest generací statistické kontroly kvality představuje v kostce sedmdesátiletý vývoj tohoto oboru, který ovlivnil technologický pokrok směřující ke zvyšování efektivity a výkonnosti kontroly kvality, v němž sehrálo roli mnoho významných osobností, nicméně právě objev kontrolních multipravidel J. O. Westgardem potvrdil jeho nespornou roli otce

laboratorní QC při výuce následovníků. Stal se nejslavnějším výzkumníkem v oblasti QC automatizovaných analyzátorů. Pracoval hlavně na počítačových simulacích, rozhodovacím limitu CUSUM grafu, výkonostních funkcích, rozhodovacích multipravidelech pro kvalitu v Levey-Jenningsových grafech, které dodnes nesou jeho jméno, na specifikaci grafů operačních procesů, na validaci metod a teorii Six Sigma. Pracoval v týmech s mnoha dalšími vědci na dokumentaci

řady metod určených ke kontrole kvality, používajících jak kontrolní vzorky, tak výsledky pacientů. Napsal šest knih a je autorem simulačních programů pro statistickou kontrolu kvality. Jeho webová stránka [www.westgard.com](http://www.westgard.com) je bohatým zdrojem informací o statistické kontrole kvality.

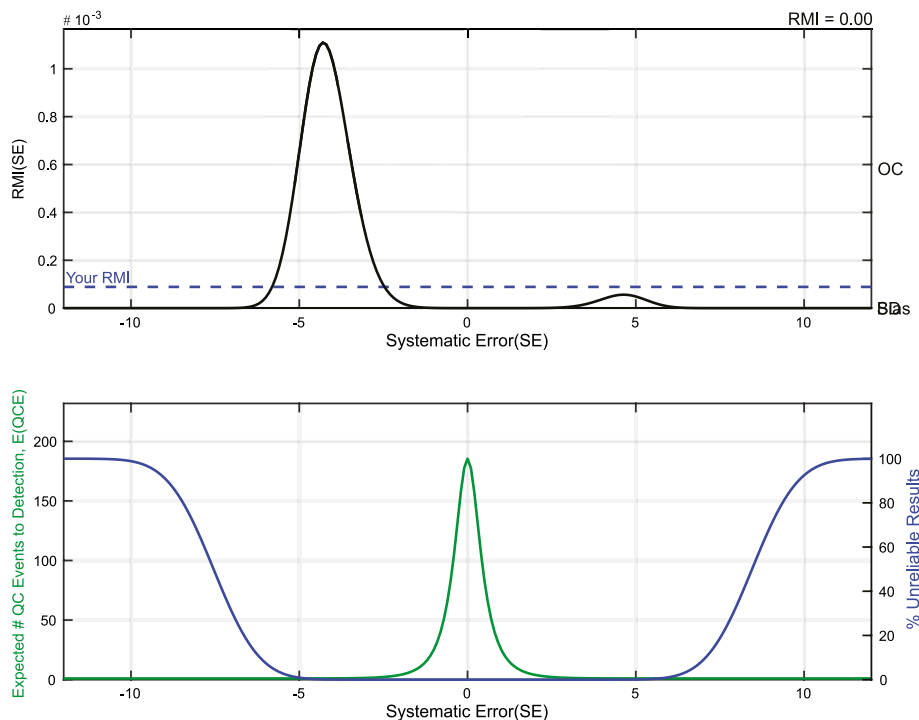
První generace SQC vznikla ještě před vývojem automatizovaných analyzátorů a začala zaváděním Shewhartových



a Levey-Jenningsových grafů (30., resp. 50. léta 20. století) do klinické biochemie. První aplikace těchto grafů v klinické chemii používaly kreslicí papír, zpočátku bez různých hodnotových hladin. Za standardní, resp. tradiční QC se považovalo použití minimálně 2 hladin kontrol 1x za den v rámci jedné série testovaných pacientů (N = 2, R = 1) pro všechny metody a jako QC rozmezí se používala rozmezí daná výrobcí kontrolních materiálů a nepoužívala se žádná rozhodovací pravidla vymezující přijatelná rozmezí.

**Druhá generace SQC** přišla s **prvními automatizovanými analyzátory**, které snížily výskyt náhodných chyb, takže se do hledáčku dostaly chyby systematické a potřeba je detekovat. Ta vedla k zavedení nových kontrolních grafů, jako je CUSUM graf (E. Page, 1954), a k prvnímu pokusu o využití výsledků pacientů ke QC, jako jsou průměry normálů (AON, 1965, Robert Hoffmann a Michael Waid). **Za pravou SQC** je považována ta, v níž se počet, typ a frekvence testování QC materiálů určuje z testované výkonnosti laboratoře. Cílem takové SQC je detekce chyb v čase pomocí postupů QC sloužících k **monitorování přesnosti a preciznosti** komplexu analytického procesu, které ovlivňují změny zkušebního systému, podmínky prostředí a výkon operátorů. **Vývoj pravé SQC umožnila elektronizace QC.**

**Třetí generace SQC** přichází se **zaváděním informatiky**. Kombinace informatiky a laboratorní techniky vedla k vývoji automatizovaných modelů analyzátorů, kde kontrolu kvality převzaly počítačové programy. V tomto období se nejprve používala známá ovládací **Westgardova multipravidla** (W-m-p.) a algoritmus klouzavých průměrů (Brian Bull, 1974). V laboratořích se od použití dvou kontrolních vzorků v jedné sérii a jednoho rozhodovacího pravidla (N = 2, R = 1 + 1 W-p., obvykle 1<sub>2s</sub>) a od rozmezí kontrolních materiálů od výrobců pro všechny metody došlo



▲ Obr. č. 4: Příklad grafů software Mission (BioRad, verze 2): grafické vyjádření odhadu indexu řízení rizika (RMI) a počtu nespolehlivých výsledků jako funkce systémové chyby (SE)

25. 2. 2019

Analytical Risk Assessment

## Mission:Control<sup>®</sup> Analytical Risk Assessment

Calcium . mmol/L  
Abbott ARCHITECT c8000 (138941)

OKB-H;OKB-H (138941)  
Nebahovská 1015  
Prachaticze, CZ, 38301  
Czech Republic

Risk Analysis		QC Strategy				
A Risk Management Index (RMI) ≤ 1 indicates Managed Risk. RMI = <0.001 In-Control RMI = <0.001 Imprecision RMI = <0.001 Bias RMI = <0.001 Out-of-Control RMI = <0.001 Maximum RMI = 0.001, occurs at Systematic Error (SE) -4.30, it is expected to take 1.02 QC events to detect.		1:3s QC rule Single replicate, 2 levels of QC (2 QC's) Evaluated every 10.0 specimen tests for analyte False rejection rate = 0.539 % Expected Time between False Rejections = 92.7 days.				
Risk Parameters		QC Rule Statistics				
Severity of Harm Category: Serious Acceptable Probability of Harm: 0.0001 Probability of Harm from Erroneous Result: 50.0		<b>Mean</b>	<b>SD</b>			
		Level 1 1.55 (Lab)	0.016 (Lab)			
		Level 2 2.55 (Lab)	0.027 (Lab)			
		Reference Mean				
		Level 1 1.56 (Peer)				
		Level 2 2.56 (Peer)				
Reliability		Performance				
Mean Time Between Failures (MTBF): 30 days 20 Patients per day Mean Patients Between Failure (MPBF): 600		Allowable Total Error (TEa) = SEKK 8% Average Sigma Metric = 7.13				
		Test Method Statistics				
		Lab Mean	Lab SD	Lab CV	Peer Mean	Peer SD
		Level 1 1.55	0.016	1.06	6.81	1.56
		Level 2 2.55	0.027	1.07	7.35	2.56

▲ Obr. č. 5: Příklad zprávy softwaru MISSION Control (2. verze): Kalcium

postupně přes N = 2, R = 2 s kombinací W-p. k cíli, tzv. pravé SQC, kde počty kontrolních vzorků na sérii a typ rozhodovacích pravidel určuje individuální

výkon metody s ohledem na vlastní stanovenou (ověřenou) cílovou hodnotu průměrů a SD (N = x, R = y, W-m-pravidla). Bezpočet metod řízení kvality



pak vytvořil potřebu vhodných technik výběru. První počítačové simulační programy snížily potřebu komplikovaného matematického ověřování spolehlivosti různých metod kontroly kvality.

**Čtvrtou generaci SQC** představuje rychlý **nástup laboratorních informačních systémů (LIS)**. Sjedení všech laboratorních operací do jediného LIS, často spojeného s informačním systémem větší zdravotnické instituce (např. nemocniční – NIS), způsobilo radikální změny ve statistické kontrole kvality. Metody založené na výsledcích pacienta (průměr normálů, delta kontroly) mohou být v laboratoři realizovány bez obtíží. LIS také dosáhly významného snížení postanalytických chyb a plánování kvality a cílů QC.

**Pátou generaci SQC** tvoří **automatizace laboratorních procesů**. Preanalytické systémy (nebo obecněji laboratorní automatizační systémy – LAS) představují nejnovější trend v laboratorní technologii s velkým potenciálem pro budoucí zlepšení. Takové systémy především snižují preanalytické chyby, ale také řeší aspekty

postanalytických úkolů, jako je archivace vzorků. Nakonec nové přístupy umožňují výběr nejvhodnější metody kontroly jakosti ve všech případech. 1. vydání doporučení CLSI C24 je datováno rokem 1991 (J. O. Westgard).

**Za šestou generaci SQC** jsou považovány **plán absolutní kontroly kvality (TQCP)**, resp. **individuální plán kontroly kvality (IQCP, CAP, 2016)**, jejichž nezbytnou součástí je definování požadavků a cílů na kvalitu, v nichž QC, počet N a R, typ W-m-pravidel závisí na nových metrikách, jako je Six Sigma, a/nebo na **odhadu rizik dané metody (CLSI EP23 (ISO 14791))** Laboratorní QC založená na řízení rizik). **TQCP** je prezentován ve 4. vydání **CLSI C24 (C. A. Parvin)**. Nezbytnou součástí technické vybavy představuje sofistikovaný QC software (např. *UnityRealTime a Mission Control MC*, viz obrázky č. 4 a 5). Oba grafy programu MC verze 2 mají jedno společné: jak index řízení rizika (RMI, černá křivka v horním grafu), tak počet nespolehlivých výsledků a kontrolních vzorků potřebných k jejich odhalení (modrá a zelená křivka ve spodním grafu) jsou **funkcí systémové chyby** (obrázek č. 4).

### ISO 15189: od teorie SQC k praxi

Nový standard vytvořený výhradně pro zdravotnické laboratoře EN ISO 1518 vyzývá klinické laboratoře, aby používaly nejmodernější metody a dodržovaly pokyny mezinárodních vědeckých organizací. Pro diagnostické účely musí laboratoře používat IVD činidla a zařízení. Pracovníci laboratoře musí být obeznámeni s veškerými podrobnostmi svých metod (tj. s principy, interferencemi a zejména výkonnostními/provozními charakteristikami metod) a mít je na paměti v každodenní praxi. Použití správných metod interní kontroly jakosti a účast laboratoře v cyklech externích kontrol kvality dle normy ISO 15189 změnila jeden ze základních úkolů manažerů kvality laboratoře. Norma ISO 15189 také do klinických laboratoří přinesla některé nové koncepty statistické kontroly kvality. Odhady limitů detekce, referenčních/rozhodovacích mezí a nejistoty se staly součástí podmínek úspěšné akreditace klinické laboratoře. Stanovení zdrojů neurčitosti a odhadu jejich hodnoty pro každou metodu je základním nástrojem porovnávání metod vytvořených různými laboratořemi navzájem.



#### prim. MUDr. Jaroslava Ambrožová

OKB-H Nemocnice Prachatice, a.s.

Kontakt: ambrozova@nempt.cz

Od roku 1983 pracuje jako lékařka v laboratořích specializovaných na klinickou biochemii a hematologii, od roku 1989 na pozici lékařky vedoucí laboratoře různých úrovní. V době postgraduálního vzdělávání absolvovala tři zahraniční pobyty v mezinárodních lékařských vzdělávacích centrech (Dráždany, Adelaide, Chicago). Původní specializaci v klinické biochemii II. stupně si velmi záhy rozšířila o interní lékařství s nástavbovou specializací v hematologii a transfúzní službě, a proto také dlouhou řadu let lékařsky zajišťuje i dvě specializované ambulance: metabolickou a hematologickou. V letech 1985–1988 absolvovala postgraduální kurz FF UK a ČSAV „Základy matematických metod pro využití v experimentálním výzkumu“, z něhož mj. vychází její celoživotní zájem o aplikovanou matematiku a zejména pak o korektní statistické zpracování dat, produkovaných v hojně míře právě ve zdravotnických laboratořích. Inspiraci ke své práci v posledních letech nejčastěji hledá a spolehlivě nachází v nejrůznějších doporučeních CLSI.

Ve volném čase relaxuje zahradničením, příležitostným cestováním a sportem (plavání a pilates), návštěvou kulturních akcí, četbou všeho možného a hrou na klavír.

#### LITERATURA

1. CLSI C24 *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions, 4th Edition.*
2. TNI 01 0115 *Mezinárodní metrologický slovník – Základní a všeobecné pojmy a přídružené termíny (VIM).*
3. *Risk, Error and Uncertainty: Laboratory Quality Management in the Age of Metrology* – Westgard JO, Armbruster D, Westgard SA, 2017.
4. *The History of Statistical Quality Control in Clinical Chemistry and Hematology (1950–2010)* – Petros Karkalousos, Angelas Evangelopoulos, *Internal Journal of Biomedical Laboratory Science (IJBL) 2015, Vol. 4.*