

Směrnice Rady IVD 98/79/ES (Directive 98/79 EC) a kvalita analytických procesů

Friedecký, B., Kratochvíla J.

SEKK Pardubice

SOUHRN

Za klíčové dokumenty pro rutinní zdravotnické (klinické) laboratoře současnosti lze považovat akreditační normu ISO 15189, kterou lze chápat jako soubor pravidel pro způsobilost laboratoře a Směrnici rady 98/79/ES, kterou lze zase chápat jako soubor pravidel pro způsobilost výrobců laboratorních diagnostik a zařízení. Přitom způsobilost je dána dosažením dostatečné míry shody mezi dosahovanou kvalitou a požadavky na ní. Obsahem práce je popis role Směrnice 98/79, její normativní opory, informace, které mají být součástí dokumentace výrobků IVD, vztah Směrnice k základním metrologickým entitám – validaci, návaznosti, nejistotě. A také k zajištění stability úrovně měření analytickou kontrolou kvality a nakonec vztah k referenčním intervalům jako kritériím klinické aplikace výsledků měření. Publikace je psána z úhlu pohledu uživatele-laboratorního pracovníka a zmiňuje i možné rozpory mezi výrobcí a uživateli IVD.

Klíčová slova: Směrnice 98/79/ES, metrologie, způsobilost, validace, srovnatelnost.

SUMMARY

Friedecký B., Kratochvíla J.: Directive IVD 98/79 EC and Quality of Analytical Measurements

Directive IVD 98/79 EC and standard ISO 15189 can be regarded the main current key documents to evidence of competence and professional proficiency. While ISO 15189 is in fact tool for assessing the proficiency of individual laboratories, Directive 98/79 EC defines requirements on the manufacturers of IVD for their implementation on European market. This communication deals with role of Directive, its relationship to validation, traceability and uncertainty of results/methods/measurements. Final target of Directive should be comparability of measurements, providing the validated IVD products, assuring the commonly accepted reference intervals and also creating the reliable functioned quality control systems. Realisation of traceability via proper calibration is way to reaching this aim. Communication is written from point of view of the laboratory scientist and introduced some possible discrepancies between laboratory and manufacturers/suppliers.

Key words: Directive 98/79 EC, metrology, comparability, validation, proficiency.

Role a předmět Směrnice Rady 98/79/ES, její přepis do české legislativy

Role Směrnice je poskytovat laboratořím, pacientům, lékařům a certifikačním/akreditačním orgánům záruku, že výrobky určené pro diagnostiku zaručují vysokou úroveň ochrany zdraví pacientů i laboratorního personálu. V části textu Směrnice (viz Základní požadavky, odstavce 1–5) je tato role vyjádřena následovně:

- Směrnice má zajistit standardně vysokou kvalitu a spolehlivost výrobků IVD.
- Směrnice má zajistit potřebnou úroveň pravdivosti a nejistoty (= metrologické návaznosti) výsledků měření.
- Směrnice má zajistit regulaci trhu IVD uvolněním přístupu kvalitním a omezením přístupu nekvalitním výrobkům.

Grafickým symbolem shody vlastností výrobku s požadavky formulovanými Směrnici 98/79/ES je „CE“ značka.

Předmětem Směrnice 98/79/ES jsou IVD MD prostředky (*in vitro* diagnostická lékařská zařízení), tedy činidla, kalibrátory, kontrolní materiály, kity, analytické měřicí přístroje, jiná zařízení, měřicí systémy použité samotné nebo v kombinaci s jinými. To vše vyráběné k použití *in vitro* pro zkoušení vzorků biologických materiálů v procesu diagnostiky, terapie a prevence chorobných procesů.

Aplikací Směrnice Rady 98/79/ES do národní české legislativy je nařízení vlády NV 453/2004 Sb.

Výroba a následné použití výrobků IVD má být v souladu s akreditačními procesy potvrzujícími způsobilost laboratoře a má vést k vyšší kvalitě laboratorních výsledků. Může se to říci přímočařeji. Důsledná rutinní aplikace Směrnice 98/79/ES výrobcem a uživatelem by měla činit proces akreditace mnohem méně náročným než dosud a učinit z procesu zlepšování kvality každodenní náplň činností laboratoře.

Normativní opory Směrnice Rady 98/79/ES

Jak je pro dobu, ve které žijeme, naprosto typické, je Směrnice 98/79 odvozená z řady normativních odkazů. Nejdůležitější stručně uvádíme:

- **ČSN EN ISO 13485:2003 (1)** – Systémy řízení kvality při produkci zdravotnických prostředků IVD. Jde o aplikaci základní normy certifikace systému kvality ISO 9001:2000. Řada článků normy ISO 9001:2000 je převzata beze změny. Jedná se o základní normu potřebnou pro to, aby výrobce IVD MD byl kompatibilní se Směrnici Rady 98/79/ES.

- **Výrobky IVD nejsou certifikované, certifikovaní jsou (podle ISO 13485) jejich výrobci!**

EN 13612:2002 (2) je evropská norma, jejímž předmětem je hodnocení analytických vlastností IVD. Popisuje odpovědnost výrobce za plán, dokumentaci a způ-

sob provedení validace výrobku IVD. Pro laboratorní pracovníky je nejpodstatnější součástí normy EN 13612 **validace analytických znaků měření.**

Uspořádání validační studie podle EN 13612 zahrnuje s výjimkou referenčních intervalů všechny potřebné aspekty měřicího procesu. **Směrnice 98/79 proto může ušetřit uživateli spoustu času, práce a peněz při validacích, protože znaky měření jsou již výrobcem validovány.**

- **ČSN ISO 17511:2003** (3) – Metrologická návaznost hodnot kalibrátorů.
- **ČSN ISO 18153:2003** (4) – Metrologická návaznost katalytických koncentrací enzymů a jejich hodnot kalibrátorů.

Uvedené dvě normy popisují, jak se realizuje metrologická návaznost výsledků měření pomocí pracovních kalibrátorů a kontrolních materiálů u výrobků IVD a ukládají výrobcovi povinnost tuto návaznost u svých výrobků zajistit.

Velmi důležitými důsledkem aplikace těchto norem je zajištění srovnatelnosti výsledků měření, objektivního charakteru referenčních intervalů a poskytování znalosti nejistot hodnot kalibrátorů i výrobcem IVD uživateli.

Jak má být uživatel informován o vlastnostech výrobků IVD?

Informace, které má podle Směrnice Rady 98/79/ES výrobce poskytnout zákazníkovi, jsou vyjmenovány v normách **ČSN EN 375: 2001** (5) (Informace předávané výrobcem s čínidly IVD pro odborné použití) a v normě **ISO/CD 18112–1** (6). Mezi texty obou norem nejsou z hlediska analytika a procesů měření zásadní rozdíly.

Laboratorní pracovník by měl klást důraz především na data dodávaná výrobcem, která hrají klíčovou roli ve validaci a odhadu nejistoty – **čili na výkonnostní charakteristiky postupů měření.** Dalšími prioritními daty jsou ta, která dokumentují **návaznost měření**, a data o kritériích hodnocení výsledků měření, tedy **referenční intervaly.**

Analytické znaky měření dodávané výrobcem IVD uživateli spolu s výrobky:

- pravdivost měření,
- dlouhodobá reprodukovatelnost (intermediate precision),
- opakovatelnost a reprodukovatelnost (přesnost),
- specifická interference,
- analytická citlivost,
- mez detekce (stanovitelnosti) blanku,
- pracovní rozsah měření,
- robustnost.

Ze seznamu plyne, že výrobce by měl poskytovat veškerá data potřebná k odhadu nejistoty měření, dokonce by mohl patrně sám určitý odhad nejistoty měření poskytovat, i když mu to sama Směrnice za povinnost neukládá.

Je však nezbytné konstatovat, že **dat o hodnotách pravdivosti (vychýlení) bias se uživatelům od výrobců dostává jen ve velmi omezené míře. Navíc v textu české verze směrnice NV 453 není požadavek na poskytování dat o pravdivosti a bias měření zmíněn vůbec.**

IVD a validace

Značka „CE“ je vyjádřením shody vlastností výrobku s požadavky, které na ně klade Směrnice Rady 98/79/ES a nařízení vlády NV 453/2004 Sb. Validace je potvrzení získané objektivními důkazy, že požadavky na zamýšlené použití výrobku byly splněny. Jde tedy v podstatě o totéž a notifikace výrobku IVD, graficky potvrzená značkou „CE“, je ekvivalentní jeho validaci. To ovšem platí pouze tehdy, je-li uživatelem použit výrobek IVD jednak pouze pro zamýšlený účel, a dále pak bez jakékoliv modifikace daného pracovního postupu. **Použití metod mimo zamýšlený účel (třeba pro analýzu jiného typu biologického materiálu) a modifikace originálních postupů patří mezi těžko vykořitelné tradice českých klinických laboratoří a může být při používání IVD výrobků až nebezpečné.**

Problémem, nejen v Čechách, je formulace požadavků, s nimiž má být validovaný – notifikovaný výrobek IVD se značkou „CE“ v souladu – tedy **specifikace ukazatelů analytické kvality.** Jsou tři možnosti, jak specifikovat požadavky na ukazatele kvality měření, zejména pak přesnost, vychýlení/bias a nejistotu:

- Shoda s daty udanými výrobcem.
- Data, která si aktivně stanoví samotná laboratoř jako svůj cíl.
- Data pocházející z doporučení (nebo i nařízení) nadřízených orgánů. Tato data budou nejspíš pocházet od odborných společností (národních nebo mezinárodních) nebo mohou být odvozována z textů mezinárodních diagnostických/terapeutických doporučení. Data analytických znaků měření potřebná pro doložení validace měření při inspekci/akreditaci:
- **Mají být v souladu s údaji výrobce nebo s požadavky formulovanými odbornými společnostmi.**
- Minimálně data přesnosti (intermediate precision), vychýlení (bias) a rozšířená kombinovaná nejistota musí být verifikována experimentálně.
- Časový interval verifikace je dán doporučením odborné společnosti a může být zkrácen podle potřeby laboratoře (objeví-li se problémy při měření, není vhodné čekat na dobu danou doporučením, ale verifikaci uspišit).
- Data použitá k verifikaci pocházejí z vnitřní kontroly kvality, měření certifikovaných referenčních materiálů a z měření referenčních materiálů validovaných v programu mezilaboratorních porovnávání zkoušek.

IVD a metrologická návaznost výsledků měření

Výrobce má za povinnost dokumentovat návaznost hodnot kalibrátorů na referenci (SI jednotky, materiály, metody). Návaznost (odvoditelnost výsledků rutinního měření od reference) je pro potřeby Směrnice Rady 98/79/ES popsána v normách ISO 17511 a ISO 18153. Tyto normy rozeznávají čtyři typy návaznosti podle daných možností stavu poznání struktury analytů, existence a dostupnosti referenčních materiálů a referenčních metod. Uvádíme všechny možné typy a v závorce příklady:

- návaznost na jednotku měření SI (klasická metrologická návaznost na primární kalibrátor – elektrolyty, cholesterol, glukóza a další),

- návaznost na referenční materiál (specifické proteiny),
- návaznost na referenční měřicí postup (katalytické koncentrace enzymů),
- návaznost na porovnávací metodu zvolenou výrobcem (řada proteohormonů, tumorové markery a další).

Takto pojmá návaznost vychází vstřícně z faktu, že mnoho analytů a parametrů, které jsou v klinické laboratoři předmětem měření, nemá dostatečně známou strukturu nebo nedisponuje zatím vyhovujícím referenčním materiálem (buď není, nebo je jeho matrice faktálně odlišná od matrice reálných biologických vzorků).

Velmi důležitým nástrojem, který je pro potřeby návaznosti IVD MD užitečný, ne-li nezbytný, je existence a činnost Spojené komise pro návaznost v laboratorní medicíně (JCTLM). **Informace o výsledcích činnosti JCTLM lze snadno vyhledat např. na internetových stránkách České společnosti klinické biochemie ČLS JEP.**

Základní rolí návaznosti je zajištění:

- srovnatelnosti výsledků měření,
- srovnatelnosti referenčních intervalů a rozhodovacích limitů.

Je logické, že z těchto důvodů musí klinické laboratoře trvat na možnosti dosahovat stejných výsledků měření na různých analytických systémech totožného výrobce jako na absolutním minimu zaručujícím, že Směrnice Rady 98/79 ES má vůbec smysl.

Situace důvěrně známá z praxe, že různými výrobky téhož výrobce je dosahováno různých výsledků a nutnost používat rozdílné referenční intervaly/rozhodovací limity je v rozporu s dikcí a smyslem Směrnice 98/79, není však zatím neobvyklá.

V normách ISO 17511 a ISO 18153 jsou v souladu s logikou věci výslovně požadována po výrobcích IVD data odhadů nejistot měření hodnot kalibrátorů. **V praxi je situace podstatně horší a v řadě případů nejsou data o nejistotách hodnot kalibrátorů uváděna vůbec. A když již uvedena jsou, není zřejmé a dokladované, jak byla získána.**

IVD a nejistota měření

Normy ISO 17511 (Odstavec 4.4.1) a ISO 18153 (Odstavec 4.2.9), o které se Směrnice 98/79 opírá, aby zajistila pravdivost výsledků měření, výslovně vyžadují **znalosti odhadů nejistot hodnot pracovních kalibrátorů**. Tato znalost je produktem realizace řetězce návaznosti výsledků měření. Otázkou, která by měla zajímat laboratorní pracovníky, je, jak znalost nejistot kalibrátorů může prospět (a naopak neznalost uškodit) rutinní klinické laboratoři. Nejistoty těchto hodnot by měly být jedním z podkladů pro odhad nejistot rutinních měření v klinických laboratořích vyžadovaný akreditační normou ISO 15189 (Odstavec 5.6.2). **Realisticky odhadnuté nejistoty hodnot kalibrátorů by neměly usnadnit klinickým laboratořím jejich vlastní odhady nejistot měření.** Ty by se v řadě případů mohly zjednodušit až na kombinaci hodnot dlouhodobé přesnosti, získané z dat vnitřní kontroly kvality, právě s hodnotami udaných nejistot hodnot kalibrátorů za předpokladu zanedbatelného vychýlení/bias. Odhad

nejistot rutinních měření by se takto mohl proměnit z mytické záležitosti, se kterou si velká většina laboratoří neví dost dobře rady, v záležitost jednoduché rutiny. Hodnoty vychýlení/bias by měly být statisticky nevýznamné, to je menší, než hodnoty odhadů rozšířených (pro 95% interval spolehlivosti) nejistot hodnot pracovních kalibrátorů ($B U_{cal}$). B je vychýlení/bias a U_{cal} rozšířená kombinovaná nejistota pracovního/ích kalibrátoru/ů. To je další důvod pro znalost těchto nejistot. Je mrzuté, že ani hodnoty bias, ani hodnoty nejistot kalibrátorů nejsou výrobcí důsledně a spolehlivě poskytovány uživatelům.

IVD a referenční intervaly

Poskytování hodnot referenčních intervalů výrobcí/dodavateli IVD jejich uživatelům je **jednoznačným požadavkem Směrnice 98/79/ES**. Výrobce IVD odpovídá za validitu sdělených dat tak, jak to požaduje normativní předpis ISO 18112-1 (6) v kapitole 7.19. Tento předpis považuje za nástroj získávání dat o referenčních intervalech soubor příslušných doporučení IFCC – vytvořený a publikovaný H. E. Solbergem et al. (10) v letech 1986–1991 – a dále doporučení NCCLS C28-A (7) o tvorbě a ověřování referenčních intervalů, vydané v roce 1995 a revidované v roce 2000. Jak dokumenty IFCC, tak dokument NCCLS podrobně popisují zejména výběr referenční populace, statistické zpracování dat této populace a dělení do skupin podle pohlaví, věku a jiných kritérií (partitioning). Nekladou dostatečný důraz na propojení postupů získávání a ověřování referenčních intervalů s metrologií chemických měření – s validací, návazností výsledků měření a nejistotou měření. To je též hlavní problém referenčních intervalů výrobků IVD.

Hlavní nedostatky dat výrobců IVD o referenčních intervalech jsou:

- nedostatečná charakteristika souboru referenčních jedinců;
- neuvádění analytických znaků metod použitých k analýze vzorků referenčního souboru;
- alibistické, z hlediska finančních nákladů, nereálné a neoprávněné nabádání k tvorbě „vlastních laboratorních referenčních intervalů“.

Hlavním pozitivem dat výrobců IVD je ovšem samotná jejich existence, která by mohla eliminovat libovůli a nepodloženost referenčních intervalů vyskytujících se doposud u některých analytů a parametrů v některých laboratořích s významnou četností.

Normy řízení kvality, speciálně akreditační norma ISO 15189 (8) vyžaduje po laboratořích periodickou verifikaci referenčních intervalů (Odstavec 5.5.5). Doba této periody ani způsob realizace verifikace nejsou podrobněji specifikovány. V každém případě je uživatel IVD v posledním kroku zodpovědný za použití vhodných referenčních intervalů.

Jak při určování referenčních intervalů výrobcí IVD, tak i při jejich periodické verifikaci uživateli je nezbytné zvolit postupy, které úzce propojí tuto činnost s metrologickými a systémovými aspekty laboratorní práce – validací, ustanovením systému řízení kvality, návazností výsledků měření, nejistotou měření. Ustanovení a/nebo verifikace referenčních intervalů by měly být prováděny:

- Multicentrickými studii s využitím logistických systémů organizátorů EHK.
- Na pracovištích s certifikovaným systémem řízení kvality nebo ještě lépe s akreditací nebo aspoň s dobře fungujícími programy vnitřní kontroly kvality a s velmi úspěšnými výsledky EHK.
- Pokud to lze, je vhodné analyzovat vzorky referenčního souboru souběžně s použitím kalibrátorů a referenčních materiálů s certifikovanými hodnotami (získanými referenčními postupy), nebo kalibrátorů na certifikované hodnoty korigovanými přímým porovnáním.

Dobrou ukázkou praktické aplikace takových moderních postupů je studie referenčních intervalů ve Skandinávii **NORIP 2000**. Výsledky této studie lze vyhledat na webové adrese <http://www.cskb.cz> v oddíle „Další odkazy na stránky internetu“.

Jako zcela jasná metodika validace referenčních intervalů se jeví řízený multicentrický přístup, který musí nahradit hrubě empirické ustanovování a ověřování referenčních intervalů v jednotlivých klinických laboratořích.

Kontrola analytické kvality

Výrobce má poskytnout dostatečné informace o provádění kontroly kvality měření, realizovaného pomocí IVD v laboratoři uživatele. Jde o popis kontrolního materiálu, doporučené koncentrace (hodnoty obsahu, množství) a doporučenou četnost měření. Zásady vnitřní kontroly kvality měření provedeného IVD jsou popsány v normě ISO 15198 (9) – nezaměřovat s ISO 15189. Směrnice 98/79/ES prostřednictvím tohoto normativního předpisu v podstatě říká, že použití kontrolních materiálů vnitřní kontroly kvality jiného výrobce je nadbytečné. Samozřejmě takovou aplikaci nikdo a nikde nezakazuje.

Informace výrobců IVD, aplikovatelné pro laboratorní systémy řízení kvality a akreditaci

Jednou z velmi užitečných zásad aplikace IVD je vědomí, že výrobce musí ve smyslu Směrnice Rady 98/79/ES dodávat řadu informací a dat, které může laboratoř přímo zařadit do své laboratorní příručky, své řízené dokumentace, svých standardních operačních procesů:

- data expirace;
- podmínky skladování, zacházení a stability;
- zdroje chemických, radioaktivních a biologických nebezpečí;
- specifikaci zamýšleného použití;
- přípravu činidel;
- bezpečnostní opatření;
- odběr vzorků a zacházení s nimi;
- detailní popis měřicího postupu (SOP);
- omezení použití;
- možné důsledky změn v měřicím postupu a v instrukcích výrobce.

Co není výrobce povinen uživateli poskytovat

Podle nařízení vlády o IVD prostředcích NV 453/2004 Sb. je výrobce povinen uchovávat po dobu pěti let po vyprodukování poslední šarže příslušného IVD:

- prohlášení o shodě,
- technickou dokumentaci (související s evaluací, validací, kontrolou a výrobou),

- protokoly experimentů,
- certifikáty,
- rozhodnutí notifikačních orgánů.

Přístup k této dokumentaci mají pouze pracovníci příslušných orgánů státní správy. Oproti tomu není výrobce povinen (ale může, pokud sám chce) předkládat tyto dokumenty včetně prohlášení o shodě uživateli IVD, tedy samotné laboratoři. Uživatel se musí spokojit se značením „CE“. Je více než pravděpodobné (a zde by bylo dobré si to naprosto jasně říci), že „**není CE jako CE**“. Tento závěr není ze Směrnice, 98/79/ES, ani z NV 453 zřejmý, což je pochopitelné, ale mělo by to být uživateli vzato jasně na vědomí. Příkladem je, když se výrobce IVD dovolává kvality svého výrobku, u kterého byly zaznamenány problémy v EHK na podkladě jeho CE značení, přičemž v EHK bylo použito materiálů rovněž s „CE“ značkou. Tady stojí CE proti CE, firma proti firmě a zákazník poněkud zírá. **V takovém okamžiku nastává čas vystoupení ducha zákona proti jeho liteře.**

Jak harmonizovat Směrnici 98/79/ES s laboratorní činností?

Harmonizace mezi předpisy regulujícími trh (98/79/ES) a požadavky na odbornou způsobilost – kompetenci laboratoř, sumarizovanými v textu normy ISO 15189, nepředstavuje z normativního hlediska žádný zásadní problém. Jak norma ISO 13485, která je východiskem udělení „CE“ značky (potvrzení shody), tak i norma ISO 15189, východisko pro získání akreditace, jsou velmi silně provázané s normou ISO 9001:2000, podle níž se certifikuje zavedení systémů řízení kvality v laboratořích. Nasnadě je proto úzký vztah mezi normou ISO 13485 a ISO 15189, a tedy mezi Směrnicí 98/79/ES a akreditací klinické laboratoře. Úzká provázanost normativních předpisů však pouze vytváří možnost harmonizace, ale sama o sobě ji nerealizuje. To je věc kvality výroby a aplikace uživateli. **Klinické laboratoře nemohou použitím výrobků IVD se značkou „CE“ ze sebe sejmout odpovědnost za kvalitu své práce a svých výsledků.**

Správný výklad norem lze v prvním přiblížení chápat tak, že se berou do úvahy – jak výrobci/dodavatelé, tak i uživatelé – všechny existující možnosti, výklady a důsledky a nejen ty z nich (nebo vybrané odstavce z vybraných norem), které zdánlivě podporují ty představy a hypotézy, které určité straně vyhovují. Ostatní normy nebo části z nich se pak odsunují stranou. Ve skutečnosti pouze komplexní přístup (tedy respektování všech norem a všech jejich částí) vede k cíli, a to i za cenu případně nalezených rozporů a nejasností. Řešení takových nejasností by mohlo naopak pozitivně stimulovat diskuse o dalším osudu Směrnice 98/79, **kte-rá nemá rozhodně definitivní podobu.**

- Pro realizaci Směrnice je typické provázání s:
- řízením laboratorní činnosti podle jasně daných základních pravidel,
 - prověřováním shod výsledků s požadavky na ně kladenými,
 - prověřováním kompetencí.

Jde tedy přesně o ty atributy, které se netěší v Česku velké oblibě laboratorní veřejnosti.

Literatura

1. EN ISO 13485:2003. *Quality systems – Medical Devices – Particular requirements for the application of EN ISO 9001*. ISO: Geneve 2003.
2. EN 13612:2002. *Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices*. CEN : Brusel 2002.
3. ISO 17 511:2003. *Measurement of quantities in samples of biological origin – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials*. ISO : Geneve 2003.
4. ISO 18 153:2001. *Measurement of quantities in samples of biological origin – Metrological traceability of assigned value for catalytic concentration of enzymes in calibrators and control materials*. ISO : Geneve 2001.
5. EN 375:2001. *In Vitro Diagnostic Systems – Requirements for Labelling of in Vitro Diagnostic Reagents for Professional Use*. CEN : Brussels 2001.
6. ISO/PDTR 18112:2004. *Clinical Laboratory Testing and In Vitro Diagnostic Test Systems-In Vitro diagnostic medical devices – Information supplied by the manufacturers*. ISO : Geneve 2004.
7. NCCLS C28–A. *How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory*. Second edition – Approved Guideline. In Villanova, P.A. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. USA, 2000.
8. ČSN EN ISO 15189:2004 *Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na jakost a způsobilost*. ČSNi : Praha 2004.
9. ISO 15198:2004 *Clinical laboratory medicine. In vitro diagnostic medical devices. Validation of user quality control procedures by the manufacturer*. ISO : Geneve 2004.
10. **Solberg, H. E.** The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 42, 7, p. 710–714.

Do redakce došlo 1. 8. 2005.


Adresa pro korespondenci:
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
SEKK
Bartolomějská 83
530 02 Pardubice
e-mail: friedecky@sekk.cz


II. vydání

Jan Mach a kolektiv


ZDRAVOTNICTVÍ A PRÁVO

komentované předpisy



 LexisNexis CZ s. r. o.
nakladatel řady Orac

Publikace vycházející v druhém, upraveném a rozšířeném vydání, obsahuje komentovaný přehled současné legislativy ve zdravotnictví, který je určen především širokému spektru jeho pracovníků (soukromí lékaři, manažeři nemocnic, distributoři léčiv a podobně), jistě bude ale vhodná i pro advokáty, zabývající se touto oblastí, pracovníky příslušných komor a odborových svazů a další. Novinkou v tomto vydání jsou dva v roce 2004 přijaté zákony o způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání.

 LexisNexis CZ s. r. o.

LexisNexis CZ s. r. o.,
Limuzská 2110/8
100 00 Praha 10
tel.: 274 013 268
fax: 274 013 256
e-mail: obchod@lexisnexus.cz
www.lexisnexus.cz