

# Referenční intervaly, Směrnice IVD 98/79 ES a metrologie chemických měření

Friedecký B.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

## SOUHRN

*Cíl sdělení:* Přehled současného stavu, názorů, a přístupů k problémům určení, validace a práce s referenčními intervaly.

*Metodika:* Literární přehled studií, doporučení a koncepcí, zobrazujících současný stav teorie a aplikace referenčních intervalů.

*Výsledky a závěry:* Hlavním nástrojem aplikace referenčních intervalů v praxi jsou data výrobců IVD-diagnostik pro klinické laboratoře. Cílem je dosažení jednotných hodnot referenčních intervalů v rámci celých regionů. Nutnou podmínkou platnosti regionálních hodnot referenčních intervalů je důsledné uplatnění koncepce návaznosti a srovnatelnosti výsledků měření. Teprve na bázi těchto předpokladů mohou být referenční intervaly nástrojem kontinuální a racionální péče o pacienty. Hlavní metodikou tvorby nebo validace referenčních intervalů jsou organizované a řízené multicentrické studie. Laboratoře mají za povinnost validovat hodnoty referenčních intervalů ať již pocházejí od výrobců IVD, nebo jsou získány multicentrickými studiemi. Používání tzv. vlastních referenčních hodnot laboratoře není oprávněné. *Klíčová slova:* referenční interval, rozhodovací limit, validace, IVD, návaznost výsledku měření.

## SUMMARY

**Friedecký B.: Reference Intervals, Directive 98/79 EC and Metrology in Chemistry**

*Objective:* Review on the current state of reference intervals. Problems of their establishment, application and validation namely in connection to IVD Directive 98/79 EC.

*Method:* Review of the recommendations, conceptions, and results of important multicentric regional studies. Procedures of reference interval validation.

*Results and Conclusions:* Data on the reference intervals obtained from manufacturers of IVD are main tool for interpretation of laboratory results. Reference intervals must be validated by laboratories. Reaching the traceability and comparability of analytical results is necessary for validity of reference values. Establishment of own laboratory reference intervals is totally inappropriate not only from financial but also from scientific reasons. Shared responsibility of manufacturers (according to Directive 98/79 EC) and medical laboratories (according to ISO 15189), strong application of metrology, multicentric studies for establishment or validation are basis for modern concept in reference limits. Activities in field of reference limits should be realised on the basis co-operation between manufacturers and laboratory scientists and should be managed and organised form national even international centres.

*Key words:* reference interval, decision limit, validation, IVD, traceability.

Cílem přehledného sdělení je seznámit čtenáře s aktuálním stavem názorů na určování referenčních intervalů, a zejména pak na způsoby práce s jejich hodnotami za podmínek práce se zásadami, obsaženými ve Směrnici 98/79 ES. Tato směrnice se týká výroby, prodeje a práce s přípravky, určenými pro *in vitro* přípravky, používané v klinických laboratořích pro laboratorní diagnostiku a laboratorní sledování léčby chorob, tedy pro výrobky IVD. Údaje o referenčních intervalech jsou důležitou součástí této Směrnice a způsob aplikace referenčních intervalů je zase jedním ze základních kritérií, podle kterých se posuzuje způsobilost klinických laboratořích pro jejich práci v oblasti sledování stavu lidského zdraví a nemocí.

## Doporučení IFCC o referenčních intervalech

Soubor prací, který se zabývá důkladným popisem:

- Výběru referenčních jedinců.
- Přípravou referenčních jedinců k odběru a odběrem vzorků.
- Analytickou kontrolou.

- Statistickým zpracováním dat a určením referenčních limitů.
- Vztahy mezi výsledky měření a referenčními hodnotami.

Doporučení IFCC byla publikovaná v rozmezí let 1986–1991 v souboru šesti publikací (1–6). Přes své stáří a z toho plynoucí určitou zastaralost koncepce zůstávají tyto práce klasickými dodnes, a zejména jsou pozoruhodné komplexností přístupu k problému.

Klíčovým krokem určení referenčních intervalů je použití vhodného statistického programu k vyhodnocení výsledků měření referenčních jedinců a ustanovení referenčních intervalů. Programy statistického hodnocení referenčních intervalů mají umožnit:

- Vyloučení odlehlých dat.
- Testování přítomnosti normálního rozdělení.
- Postupy transformace dat na normální rozdělení.
- Určení referenčních intervalů neparametrickými i parametrickými metodami.
- Testování, zda je nutné rozdělit skupinu referenčních jedinců podle pohlaví/věku.

Poslední verzi statistického programu RefVal, zpracovávajícího data získaná měřením referenční populace a konvertující je do podoby referenčních intervalů,

publikoval nedávno Solberg, hlavní autor souboru výše uvedených doporučení IFCC z let 1986–1991 (7).

## Prezentace referenčních intervalů

Jednoznačně se doporučuje uvádět referenční interval jako hodnotu 2,5–97,5 kvantilu (percentilu). Obě krajní hodnoty intervalu – referenční limity – se vyjadřují s 90% intervalem spolehlivosti

Například referenční interval pro dospělé muže a ženy ve věku 18–69 let pro albumin v krevním séru je ve studii NORIP 2000 prezentován následovně:

Dolní mez (2,5 kvantil) 36,6 g/l 90% CI 36,3–36,7 g/l  
Horní mez (97,5 kvantil) 47,9 g/l 90% CI 47,5–48,4 g/l

## Soudobá koncepce referenčních intervalů

Tato koncepce reflektuje změny za posledních 10 až 15 let (8) spočívající zejména v tom, že dominantním distributorem referenčních intervalu se stali výrobci *in vitro* diagnostik (IVD) a aspoň teoreticky byl akceptován přístup, že cestou k dosažení obecně akceptovatelných hodnot referenčních intervalů je dosažení metrologické návaznosti výsledků měření.

Koncepce vychází ze tří základních premis:

1. Realizace doporučení IFCC je složitá, drahá a v současné době z ekonomických důvodů nepoužívaná (aspoň nikoliv v jednotlivých klinických laboratořích).
2. Určování referenčních limitů je nutno velmi úzce propojit s metrologií. Výsledky referenčních intervalů by měly být navázané na referenční materiály/metody, měly by být známé a dodržované požadavky na nejistotu měření a v klinických laboratořích (ať referenčních nebo kalibračních nebo rutinních) by měly existovat funkční systémy řízení kvality podle ISO 9000:2000 nebo by laboratoře měly být akreditované.

Hlavním dodavatelem referenčních intervalů jsou výrobci IVD a hlavní činností klinických laboratořích v oblasti referenčních intervalů je validace a periodické prověřování jejich údajů.

V odstavci 8. 7 Směrnice 98/79 ES (9) je výrobcům uložena povinnost poskytovat data nejen o referenčních intervalech, ale také o referenční populaci, s jejíž pomocí byla data získána.

Norma ISO 15189 (10) zase ukládá klinickým laboratořím periodicky prověřovat referenční intervaly, patrně právě ty, které byly poskytnuty výrobcem IVD (kapitola 5. 5. 5).

## Validace přenosu referenčních intervalů (11)

Přenositelnost hodnot referenčních intervalů mezi laboratořemi je základním problémem racionálního přístupu k analytickým datům, produkovaným klinickými

laboratořemi. Existence přenositelnosti znamená zajištění kontinuální péče o pacienta bez ohledu na jeho pohyb mezi regiony. V praxi by to bylo možné zajistit snadno, právě pomocí dat výrobců IVD tedy jejich plnou přenositelností do laboratořích. Není jiné alternativy pro laboratoř, než právě těmito daty interpretovat výsledky svých měření u pacientů. Důsledné používání referenčních intervalů poskytovaných výrobcem by mělo dostatečně zajistit i přenositelnost dat mezi laboratořemi. Pohyb referenčních intervalů by měl být synchronní s pohybem výrobků IVD.

Jaká je situace se srovnatelností číselných hodnot výsledků měření? Problém číselných hodnot je zcela základní, protože právě ty, získané měřením, se interpretují porovnáním s referenčními intervaly, tedy opět souborem číselných hodnot. Srovnatelnosti číselných hodnot výsledků lze dosáhnout pouze důslednou realizací návaznosti výsledků měření k příslušné referenci. Toho lze dosáhnout u 10–20 % analytů-složek biologických materiálů.

U těch ostatních je nutné počítat s významnými rozdíly mezi produkty různých výrobců IVD, ale může být dosaženo srovnatelnosti číselných hodnot v rámci identických měřících systémů, pokud jsou dodrženy identické, tj. výrobcem předepsané měřící postupy!

Experimentální postup validace existujících referenčních intervalů popsán v (11) spočívá v měření 20 vzorků biologických materiálů získaných od lidí s definovaným stavem zdraví, z nichž výsledek aspoň 19 musí ležet uvnitř referenčního intervalu. Tento postup, kdy si laboratoř prověřuje – validuje-verifikuje používané referenční intervaly, nepředpokládá spolupráci mezi různými pracovišti a je vyžadován inspekčními orgány USA (12).

Tento způsob validace by mohl být efektivní a zcela postačující při pořízení nového měřícího systému, respektive při přechodu z jednoho na druhý. Získáme 20 vzorků s hodnotami uvnitř referenčních intervalů daných výrobcem IVD, poté je měříme na nově zaváděném systému, kdy musí být rovněž uvnitř referenčního intervalu. Referenční intervaly se mohou přitom mezi oběma různými IVD systémy lišit – nesmí se však lišit počet vzorků uvnitř obou intervalů.

K validaci referenčních intervalů dodaných výrobcem IVD nabízí doporučení C28–A2 (11) též alternativní postup, spočívající nikoliv na experimentální bázi, ale na podkladě znalosti dat, za nichž byly referenční intervaly výrobcem/dodavatelem získány a které byly uživateli dodány. Jde o následující data:

- Demografický popis referenční populace
- Geografická validita dat
- Preanalytické podmínky
- Analytické postupy a jejich znaky
- Popis statistického zpracování

Laboratoř má právo považovat referenční intervaly za validované, pokud uvedená data shledá dostatečnými a plně aplikovatelnými na cílovou populaci svých pacientů. Laboratoř má ovšem současně odpovědnost za učinění tohoto rozhodnutí.

## Pojmy a protokoly procesů ustanovení referenčních intervalů podle NCCLS C28–A2 (11)

Ke smysluplné komunikaci a též jako součást souboru znalostí laboratorního pracovníka je nezbytné (nebo aspoň nadměru užitečné) znát základní související terminologii a metodu získávání referenčních intervalů.

### Pojmy, související s problematikou referenčních intervalů:

- Referenční jedinec – vybraný k určení/validaci referenčních intervalů podle IFCC-ICSH kritérií.
- Referenční populace – teoretická skupina všech referenčních jedinců.
- Vzorek referenční populace – ta část referenční populace, která byla vybrána k reprezentaci celé referenční populace. Zde je klíčový dostatečný počet jedinců. Minimální počet jedinců referenční populace je podle doporučení IFCC 120 referenčních jedinců, při validaci/periodickém prověřování už určených referenčních intervalů se podle některých pramenů vystačí s 20, podle jiných s 60 referenčními jedinci.
- Referenční limit – dolní a horní. Výsledek statistického zpracování zkoušek provedených u vzorku referenční populace. Dolním referenčním limitem je nečastěji hodnota 2,5 kvantilu, horním referenčním limitem pak hodnota 97,5 kvantilu – viz výše uvedená prezentace referenčních limitů.
- Referenční interval – interval mezi dolním a horním referenčním limitem. Oba limity jsou jeho součástí.

### Protokol určení/validace/prověřování referenčního intervalu:

- Seznam biologických variací a interferencí.
- Kritéria výběru a vyloučení referenčních jedinců.
- Dotazník pro referenční jedince.
- Kategorizace referenčních jedinců podle dat dotazníku (pohlaví a především věk).
- Vyloučení nevhodných jedinců.
- Ustanovení vzorku referenční populace.
- Instrukce pro odběry.
- Instrukce pro zacházení se vzorky.
- Uspořádání a inspekce dat získaných měřením referenční populace.
- Identifikace chyb a odlehklých výsledků.
- Statistické zpracování.
- Závěrečná zpráva.

## Implementace metrologie do procesu

Návaznost je nástroj k dosažení porovnatelných výsledků chemických měření (13).

Získání a použití referenčních intervalů jako nástrojů klinické klasifikace stavu zdraví a choroby musí být prováděno za podmínek maximální realizace návaznosti, kdy se pracuje na vysokém stupni porovnatelnosti, za předpokladu, že cílem je dosažení všeobecné platnosti referenčních intervalů, respektive lépe řečeno jejich nezávislosti na konkrétní laboratoři.

Prakticky se návaznost implementuje do procesu určování referenčních intervalů používáním referenčních materiálů s certifikovanými hodnotami získanými referenčními metodami. Pomocí těchto materiálů jsou korigovány hodnoty rutinních pracovních kalibrátorů na hodnoty o bias blízkém nule. Ke kalibraci se zásadně používají kapalné nativní materiály o vysokém stupni maticí příměrenosti, tj. materiály s minimálním rizikem maticových vlivů – komutabilní materiály.

Pro určování nebo validaci referenčních materiálů se upřednostňují laboratoře s akreditací (akreditace podle ISO 15189 nebo ISO/IEC 17025), s certifikovaným systémem řízení kvality (ISO 9001:2000), s vysoce funkčním sledováním vnitřní kontroly kvality a s výraznou úspěšností v systémech zkoušení způsobilosti externího hodnocení kvality.

Zásady Směrnice 98/79 ES jsou uplatňovány v tom smyslu, že se výsledky určení/validaci referenčního intervalu důsledně vztahují pouze k použití analytického systému složeného z dnes již klasické triády přístroj-činidla-kalibrátor od stejného výrobce.

## Multicentrické studie (14–18)

Podstatou tohoto přístupu je určení referenčních intervalů nebo jejich validace či jejich porovnání s dříve publikovanými literárními daty na několika pracovištích vysoce centrálně důsledně organizovaným a řízeným experimentem. Obvykle se takový experiment vztahuje k předem vytipovanému regionu. Skandinávská studie NORIP 2000 může být inspirativním modelem provádění takových studií (19, 20). Tato studie byla provedena:

- pro 25 základních biochemických a hematologických analytů krevního séra a plazmy;
- za účasti 102 klinických laboratoří, z nichž každá přispěla 25 referenčními jedinci;
- s použitím kapalných, komutabilních referenčních materiálů disponujících certifikovanými, na referenci navázanými hodnotami ke kalibraci a vnitřní kontrole kvality;
- podle přesně určeného designu experimentů, detailně popsaného organizátory studie;
- ve stejném čase na všech pracovištích.

Logistiku pokynů, instrukcí a materiálů na počátku studie a vyhodnocování výsledků provedli centrálně organizátoři. Stejně tak se realizovala implementace získaných výsledků (referenčních intervalů) do praxe.

Co je výsledkem takové studie? Studie NORIP 2000 poskytla řadu cenných výsledků:

- referenční intervaly pro 25 základních laboratorních analytů (definované jako 2,5–97,5 kvantily s hodnotami dolních a horních limitů, určených s 90% CI, platné pro skandinávský region pro plazmu a sérum;
- hodnoty v podskupinách podle pohlaví a věku, pokud bylo vůbec zapotřebí je vytvořit;
- srovnání získaných dat s daty uváděnými v základních kompendiích laboratorní medicíny;
- možnost vytvořit databázi vzorků, referenčních materiálů a dat, která umožňuje průběžnou verifikaci referenčních intervalů v případě potřeby (NOBIDA).

Data studie lze souhrnně nalézt:

- ve speciálním čísle časopisu Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2004, 64;
- na adrese: <http://wip.furst.no/norip>;
- na adrese: [www.cskb.cz](http://www.cskb.cz) po klepnutí na „Další odkazy na webové stránky“ a poté na „Referenční intervaly“.

Dalším příkladem použití přístupu multicentrické studie je stanovení/validace referenčních intervalů pro 18 specifických proteinů. Tato centrálně organizovaná a důsledně koordinovaná studie se týkala 6 měst obrovského asijského regionu, kdy počet referenčních jedinců kolísal v rozmezí 146–512. Metrologické zajištění pokusu bylo realizováno použitím jediného měřicího systému Behring-Dade-BN II, s návazností na BCR CRM 470. Obrovská rozsáhlost regionu se projevila existencí signifikantních rozdílů referenčních intervalů v jednotlivých subregionech. Pouze u albuminu, transferinu a cystatinu C nebyly regionální diference zaznamenány. Tato studie jasně prokazuje, že data referenčních intervalů, uváděná výrobci IVD, by měla být pro jednotlivé regiony specifická a validovaná. A nejen pro regiony, ale též pro různé analytické systémy různých výrobců.

Pojetí katalánského doporučení k určení referenčních intervalů (14) je rovněž založeno na aplikaci multicentrických studií. Hlavním cílem tohoto doporučení je ustanovit referenční intervaly, společné pro laboratoře daného regionu, které používají stejné měřicí systémy, respektive je možné tyto studie chápat jako validace hodnot IVD, vztažených k analytickým systémům jednotlivých výrobců.

Každý z účastníků přispívá cca 20 referenčními jedinci. Jejich výběr je řízen kritérii doporučení IFCC. Protokol studií je shodný s protokolem NCCLS C 28–A2 (viz výše).

Metrologické aspekty katalánského doporučení jsou velmi silně vyjádřené a lze je uvést následovně:

- Studie se provádějí v laboratořích s akreditací ISO 15189 nebo certifikací podle ISO 9001 nebo minimálně s výraznou úspěšností v programech EHK a s prověřenou a na dobré úrovni prováděnou vnitřní kontrolou kvality.
- Používají se pouze zcela identické systémy přístroj-reagencie-kalibrace.
- Měřicí postupy jsou ve všech laboratořích shodné se sjednocenou preanalytickou fází, kontrolními postupy, kalibračním módem, se stejnou dokumentací kalibračních a kontrolních protokolů.
- Důsledně se vyhodnocují reprodukovatelnosti a bias měření.
- Důsledná je aplikace referenčních materiálů v hierarchii CRM-kontrolní materiály-EHK-firemní kontrolní vzorky.

Katalánské doporučení též formuluje minimum požadavků na data referenčních intervalů výrobců IVD:

- Základní demografické a geografické informace.
- Reprodukovatelnost měření při získávání referenčních intervalů.
- Návaznost kalibrátorů a nejistota jejich hodnot při získávání referenčních intervalů.

## Rozhodovací limity

Ačkoliv jsou běžně zaměňovány s referenčními intervaly, mají zcela odlišný charakter a měly by být i jinak aplikovány v interpretační – postanalytické – fázi laboratorní činnosti. Typické znaky rozhodovacích limitů lze shrnout následovně (11):

- Nejsou stanoveny statistickým zpracováním měřených dat, ale jde o souhlasná mínění expertů vycházející ze stavu vědeckého poznání (obvykle epidemiologických nebo prospektivních studií).
- Mají (mají mít) podložený charakter (EBM).
- Jsou určeny pro speciální lékařské účely – diagnostickou klasifikaci, metody terapeutické intervence apod.
- Pro jeden analyt může být formulováno několik hodnot rozhodovacích limitů právě podle toho, k čemu jsou určeny.
- Nelze je směšovat s referenčními intervaly.
- Jsou často interpretačně užitečnější než referenční intervaly.

Zásadními nevýhodami a typickými vlastnostmi zpochybňujícími jejich vědecký a podložený charakter jsou: absence soustavného metrologického přístupu, podceňování návaznosti a reference v řadě případů, ignorování konceptu nejistoty samotných hodnot rozhodovacích limitů. Jde tedy o zásadní nedostatky, kdy se interpretace výsledku nevhodně a poněkud arogantně odděluje od procesu jejich vzniku a znaky lékařského rozhodování se izolují od analytických znaků. Zajímavým následkem takových jevů může být změna hodnot rozhodovacích limitů v čase. Takto se rozhodovací hodnota cholesterolu jako rizika ischemické srdeční choroby snížila z 5,7 mmol/l během asi 15 let na 5,0 mmol/l. Během pěti let se rozhodovací limit pro prediabetes snížil z 6,1 na 5,6 mmol/l. Tato změna vcelku reflektuje hodnotu nejistoty měření glukózy v plazmě, při jejím vysvětlování však nejsou analyticky podložené argumenty použity (21).

Dalším následkem nedůsledného chápání souvislosti mezi analytickými a interpretačními procesy je velmi pomalé akceptování změn rozhodovacích limitů, pokud je vyvolané změnou v analytických měřících postupech. Klasickým případem může být náhrada kalibrace (a tím i dramatická změna rozhodovacích limitů) u stanovení HbA1c, kde je už dnes jasné, že celý proces bude trvat minimálně 11 let (22).

Velmi zajímavá situace vznikla, když v prakticky stejném čase američtí autoři publikovali rozhodovací limity pro měření TSH a skandinávští autoři stanovili pro TSH experimentálně pro svůj region referenční limity.

Práce skandinávských autorů dospěla k signifikantně odlišným hodnotám (17), než jsou rozhodovací limity pro TSH stanovené experty Národní akademie klinické biochemie (NACB) USA (23):

- Skandinávie: 0,58–4,1 mU/l
- NACB: 0,4–2,5 mU/l

Čím se lišily podmínky při získání skandinávských referenčních intervalů od rozhodovacích limitů NACB? Skandinávský pokus byl založen na rozsáhlém experimentu s 1512 osobami dospělého věku, euthyreoidních,



ale s dosti vysokou frekvencí výskytu protilátek proti TPO a Tg.

NACB hodnoty jsou konsensem vycházejícím z kritického vyhodnocení literatury. Osoby s výskytem protilátek byly ze studie vyloučeny. Skandinávská studie byla založena na měření systémem AutoDelfia s návazností na mezinárodní biologický standard, NACB nebyla metrologicky důsledně založená. **Zde je jasně vidět možnost vzniku diskrepancí u dat výrobců IVD.**

## Rozdělení do podskupin (partitioning)

Rozhodujícími faktory potenciálně ovlivňujícími referenční intervaly jsou pohlaví a věk. Další možné faktory (etnicita, životospráva a jiné) lze v prvním přiblížení pro většinu analytů zanedbat.

Při určení referenčních intervalů se vždy nejprve analyzuje celá referenční populace bez rozlišování pohlaví a věku (to druhé platí ovšem jen pro dospělé jedince – referenční populace bývají obvykle složeny z jedinců mezi 17–60 lety věku). Teprve pak se provedou statistické testy, které určí, zda je nezbytné rozdělení souboru do podskupin podle pohlaví a věku nebo nikoliv. Principem testování je pochopitelně vyhodnocení významnosti diferencí dat v podskupinách. Ponechání souboru bez rozdělení je samozřejmě mnohem výhodnější a je vždy preferované. K dělení souboru do podskupin (partitioning) dochází tedy jen v indikovaných případech, kdy nelze jinak, tedy pouze jsou-li mezi podskupinami statisticky významné rozdíly. Způsob příslušného statistického testování zavedli Harris s Boydem a je dobře a názorně popsán v příručce NCCLS C28 A2 (11). Zdokonalený postup vycházející rovněž z Harrisovy-Boydovy metody, použitý ve vzorové studii NORIP 2000 byl popsán Lahtiovou (24).

## Návrh práce s referenčními intervaly a rozhodovacími limity výrobců IVD (25)

Za používání těchto intervalů a limitů teoreticky odpovídá jak výrobce (9), tak i laboratoř (10). To může v praxi znamenat, že odpovědný taky nemusí být nikdo. Je tedy logické, že se jako řešení (25) uvádí nezbytnost koordinovaného úsilí jak výrobců, tak laboratoř (respektive odborných společností). Pokud však nemá taková spolupráce konkrétní obsah, plán a organizaci, bývá její efektivita obvykle nulová. Na závěr proto právě takovou možnou náplň uvádím:

- Databáze a průběžná aktualizace rozhodovacích limitů, jejich hodnoty, odkazy na mezinárodní doporučení, stručné interpretační komentáře.
- Požadavky na analytickou kvalitu měření (bias, nejistotu).
- Seznamy referenčních materiálů a metod.
- Databáze referenčních intervalů udávaných výrobcí IVD, zjištěných v multicentrických studiích, uvedených v kompendiích.
- Dokumenty o proběhlých validacích referenčních intervalů IVD.

Z kontextu celého sdělení je jasné, že klinické laboratoře:

- Musí používat referenční intervaly pocházející od výrobce IVD nebo z multicentrických studií organizovaných a řízených odbornými společnostmi regionu.
- Musí tyto referenční intervaly validovat, byť v mnoha případech jen formou prověrky dokumentace.
- Musí chápat naprostou souvislost kvality analytických měření s referenčními intervaly a podle toho k ní též přistupovat.
- \* • Nemají žádný racionální důvod, ani finanční prostředky, ani odborné oprávnění používat „vlastní referenční intervaly“.

## Literatura

1. Solberg, H. E., Petitclerc, G., Stamm, D., Dybkaer, R. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Approved recommendation (1986) on the theory of reference values, Part 1. *Clin. Chim. Acta*, 1987, 165, p. 111–118.
2. Petitclerc, G., Solberg, H. E. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values, Part 2. *Clin. Chim. Acta*, 1987, 170, S3–S1.
3. Solberg, H. E., Petitclerc, G. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values, Part 3. *Clin. Chim. Acta*, 1988, 177, S1–S12.
4. Solberg, H. E., Stamm, D. Approved recommendation (1991) on the theory of reference values, Part 4. *Clin. Chim. Acta*, 1991, 202, S5–S12.
5. Solberg, H. E. Approved recommendation (1987) on the theory of reference intervals, Part 5. *Clin. Chim. Acta*, 1987, 170, S13–S32.
6. Dybkaer R., Solberg, H. E. Approved recommendation (1987) on the theory of reference intervals, Part 6. *Clin. Chim. Acta*, 1987, 170, S33–S42.
7. Solberg, H. E. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 42, p. 710–714.
8. Henny, J., Petitclerc, G., Fuentés-Arderiu, X., Hyltoft-Petersen, P., Queraltó, J. M., Schiele, F. et al. Need for revisiting the concept of reference values. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2000, 38, p. 589–595.
9. Directive 98/79 EC on in vitro diagnostic medical devices. *Official J. Eur. Commun.*, 1998; L331/1–L331/37.
10. ISO 15189. *Medical laboratories – particular requirements for quality and competence*. Geneva : ISO 2003.
11. C28-A2. *How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory*. NCCLS 2000. Second edition.
12. Westgard, J. O. *Basic Method Validation*. 2nd Edition, 2003, ISBN1-886958-19-X).
13. *Traceability in chemical measurement. A guide to achieving comparable results in chemical measurements*. EURACHEM/CITAC Guide 2003. Český překlad: Kvalimetrie 14, 2004. ISBN 80-86322-02-5.
14. Fuentés-Arderiu, X., Mas-Serra, R., Alumá-Trullás, A., Martí-Marcet, M. I., Dot-Bach, D. Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A Proposal of Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 7, p. 778–782.

16. **Rustad, P., Felding, P., Lahti, A.** Proposal for guidelines to establish common biological reference values in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 7, p. 783–791.
17. **Jensen, P., Hyltoft-Petersen, P., Blaabjerg, O., Skov Hansen, P., Bris, T. H. et al.** Establishment of a serum TSH reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 7, p. 824–832.
18. **Ichihara, K., Itoh, V., Miu, W. K., Yaap, S. F., Lam, C. W. G. et al.** Diagnostic and epidemiological implications of regional differences in serum concentrations of proteins observed in six Asian cities. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 7, p. 800–809.
19. **Rustad, P., Felding, P., Lahti, A., Hyltoft-Petersen, P.** Descriptive analytical data and consequences for calculation of common reference intervals in the Nordic Reference Interval Project 2000. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, p. 343–370; popis vlastní studie určení referenčních intervalů.
20. **Pedersen, M. M., Arnemark, U., Rustad, P., Steensland, I. M., Loikkanen, E. et al.** The Nordic Trueness Project 2002: use of reference measurement procedure values in a general chemistry survey. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, p. 309–320?
21. Position statements ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2005, 28, S37–S42.
22. **Sacks, D. B.** Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin. Chem.*, 2005, 51, p. 9681–683.
23. NACB laboratory Medicine Practice Guidelines LMPG Thyroid disease 2002. Dostupné na: .
24. **Lahti, A.** Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 7, p. 725–733.
25. **Barth, J.** Who is responsible for reference ranges? *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, 41, p. 429.

Do redakce došlo 2. 5. 2005.

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

---

## Tematický plán kurzů Katedry klinické biochemie IPVZ pro období říjen 2005 – červen 2006 (část 3)

---

### 211008 Poruchy výživy a nutriční podpora

Určeno pro pracovníky oboru klinické biochemie a kliniky se zájmem o problematiku nutriční podpory.

*Předběžný program:* Patobiochemie poruch výživy a jejich diagnostika. Metabolická problematika enterální a parenterální výživy chirurgického nemocného, nemocného s polytraumatem, sepse, jaterní a renální insuficiencí, diabetem. Deficity mikronutrientů. Metabolické komplikace parenterální a enterální výživy.

*Vedoucí kurzu:* prof. MUDr. A. Kazda, DrSc.

*Termín konání:* 4.–5. 10. 2005

*Místo konání:* Budějovická 15, Praha 4

*Kurzovné:* 800,- Kč

### 211010 Základy cytologické analýzy likvoru

Určeno pro pracovníky komplementu, neurologie. Výběrový kurz pro pracovníky ve specializační přípravě.

*Předběžný program:* Fyziologie a patobiochemie buněk v mozkomíšním moku, kvantitativní vyšetření, základní cytologické vyšetření, metody a interpretace.

*Vedoucí kurzu:* prof. MUDr. M. Engliš, DrSc., školitel doc. MUDr. P. Adam, CSc.

*Termín konání:* 19. 10. 2005

*Místo konání:* Praha 4, Budějovická 15

*Kurzovné:* 500,- Kč

### 211007 POCT v první linii se zaměřením na stanovení CRP

Určeno pro pediatry a praktické lékaře, uživatele POCT systému stanovení CRP.

*Předběžný program:* Význam POCT, role CRP v diagnostice a monitorování terapie, indikace a interpretace. Princip měření, kontrola kvality měření, zkušenosti z praxe.

*Vedoucí kurzu:* prof. MUDr. M. Engliš, DrSc.

*Termíny konání:* 1. 10. 2005 a 25. 11. 2005

*Místo konání:* Praha 4, Budějovická 15

*Kurzovné:* 300,- Kč

### 211014 Kurz – SLP 2c: Kalibrace, vnitřní a vnější kontrola jakosti, statistické přístupy

Určeno pro biochemiky-analytiku, lékaře, manažery kvality. Výběrový kurz pro pracovníky ve specializační přípravě.

*Předběžný program:* Základní principy a postupy při zavedení kontroly kvality, postupy při kalibraci, návaznost.

*Vedoucí kurzu:* ing. Luděk Šprongl

*Termín konání:* 3. 11. 2005

*Místo konání:* Praha 4, Budějovická 15

*Kurzovné:* 600,- Kč

### 211015 Kurz – SLP 2d: Kontrola kvality, matematické a statistické postupy

Určeno pro biochemiky-analytiku, lékaře, manažery kvality. Výběrový kurz pro pracovníky ve specializační přípravě.

*Předběžný program:* Základy statistiky pro kontrolu kvality, nastavení parametrů pro IQC, způsoby hodnocení

*Vedoucí kurzu:* ing. Luděk Šprongl

*Termín konání:* 4. 11. 2005

*Místo konání:* Praha 4, Budějovická 15

*Kurzovné:* 600,- Kč

(pokračování na s. 158)