

Diskuse k Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích

Ambrožová J.

OKB-H, Nemocnice Prachatice

SOUHRN

Nejistota indikuje spolehlivost, které by mělo být dosaženo obecným a transparentním způsobem a mohla být kombinovatelná. Přístup podle Guide to the expression of uncertainty in measurement, respektive GUM [2], vedoucí k výsledku bez známého bias (vychýlení) a ke kombinované nejistotě má své nesporné výhody nad pojmem přípustné celkové analytické chyby, který bias metody zahrnuje. Odpověď na otázku zní: oba pojmy hrají svou nezaměnitelnou roli, ale je nutno mezi nimi rozlišovat. Autorka uvádí dvě hlavní poznámky k „Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích“ [3].

Klíčová slova: nejistota, celková přípustná chyba, bias, ošetření nekorigovaného bias.

SUMMARY

Ambrožová J.: Discussion to the establishment of estimates for result uncertainties concerning the measurements and clinical tests in clinical laboratories

The uncertainty indicating reliability should be obtained in a universal and transparent fashion and should be combinable. GUM [2] approach, leading to a result without known bias and combined standard uncertainty, has unquestionable advantages over allowable total error concept, incorporating procedural bias. The answer is “roles for both” these concepts, but is necessary to differentiate between them. The author deals two critical notes to the “Recommendation of estimating uncertainty in measurements in laboratory medicine”[3].

Key words: uncertainty, total allowable error; bias, treatment of uncorrected bias.

Motto příspěvku k diskusi

„Při popisu chování metod a spolehlivosti jejich výsledků by se měla používat terminologie ISO. Výsledky by měly být obecně (univerzálně) srovnatelné a tato podmínka vyžaduje metrologickou návaznost. Doprovodná nejistota (inverzně) indikuje spolehlivost, již by mělo být dosaženo obecným a transparentním způsobem a mohla být kombinovatelná. Z tohoto důvodu přístup podle GUM [2], vedoucí k **výsledku bez známého bias (vychýlení) a ke kombinované nejistotě**, má své nesporné výhody nad pojmem **přípustné celkové analytické chyby, který bias metody zahrnuje**.“(R. Dybkaer [1])

V klíčovém článku, jehož úvod posloužil jako motto k tomuto příspěvku k diskusi, se v podstatě sděluje, že existují dva základní pojmy, které se používají při operativním řízení kvality laboratoří, a sice:

1. NEJISTOTA (standardní → kombinovaná → rozšířená)
2. CELKOVÁ ANALYTICKÁ CHYBA (→ přípustná celková analytická chyba)

Pro ujasnění

Termínem nejistota se podle GUM [2] míní inherentní vlastnost výsledku měření aplikovatelná na všechny výsledky stejného postupu za definovaných podmínek měření ve stejné relativní výši. Termínem celková (přípustná) analytická chyba, známým laboratorní veřejnosti již dříve z oblasti řízení jakosti, se popisuje provozní charakteristika metody, tj. vlastnost daného postupu vyjádřená v různé míře u různých výsledků měření, která v podstatě vypovídá o tom, že různé měřicí

postupy jsou či nejsou srovnatelné, a zahrnuje i vychýlení/bias metody (dále jen vychýlení). Nelze tedy jednoduše položit rovnítko mezi nejistotou měření jako inherentní, za definovaných podmínek de facto neodstranitelnou vlastnost výsledku měření a vlastnost měřícího postupu, kdy je stále do značné míry možné velikost jednotlivých příspěvků různých typů vychýlení korigovat, a sice především zpřesněním nebo úpravou metodiky.

Nesporným cílem všeho našeho snažení o kvalitu by mělo být prosazovat „trueness“ (pravdivosti) eliminací signifikantních známých vychýlení jak v preanalytické, tak v analytické fázi měření (kalibrace komutabilními materiály – kalibrátory, měření výtěžnosti, srovnávání s referenční metodou, vnitřní kontrolu kvality – VKK, externí hodnocení kvality – EHK) a pečlivým definováním každého případného postupu korekce vychýlení. Fatální důraz je kladen na zajištění pravdivosti (trueness) prostřednictvím kalibrační hierarchie (definice SI jednotky měřicí veličiny → referenční metoda, respektive referenční materiál → alternující měřicí metody a kalibrační materiály, přičemž každé spojení má definovanou sestupně kumulovanou nejistotu měření a končí nejistotou výsledku měření).

V zásadě tzv. bottom-up určení odhadu nejistoty měření podle GUM [2] nepřipouští a nepočítá s nekorigovaným vychýlením metody.

V „Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích“ [3], dále jen „Doporučení“, kolektivu autorů je uveden návrh možných postupů určení odhadů nejistot měření, a sice

způsobem „top-down“. Úvodní část je věnována definicím a také mj. i definici nejistoty vychýlení a výtěžnosti. Ověření velikosti vychýlení pozorované metody vůči referenční metodě, respektive minimálně ověření shody hodnoty měřené veličiny získané v testu/experimentu správnosti s konvenčně pravou hodnotou prostřednictvím mezilaboratorního porovnávání vzorků, respektive EHK, považuji za nezbytnou podmínku pro objektivní důvod praktické implementace vychýlení do určení odhadu nejistoty měření, tj. platnost je omezena na situaci, kdy si laboratoř ověří, že má signifikantní vychýlení metody [4].

Principem kombinované nejistoty, která se řídí zákonem šíření nejistot, je stejná statistická „povaha“ jednotlivých příspěvků nejistoty vyjadřovaných jako směrodatné odchytky. Tyto příspěvky mají povahu „rozsahu“ [5], respektive jsou mírami/ukazateli rozptýlenosti/variability, které jsou odvozené od známých nebo alespoň předpokládaných typů rozdělení (distribucí) pravděpodobností zkoumaných náhodných veličin. Z tohoto důvodu všechny podstatné složky nejistoty musí být nějakým vhodným způsobem na směrodatné odchytky výběrového průměru či výběru převedeny, aby kýžené povahy fakticky nabyly.

Jak už bylo výše uvedeno, ISO Guide [2] pro vyjadřování odhadů nejistot měření předpokládá, že všechna vychýlení jsou korigována a že nejistota je aplikována na korigovaný výsledek. Pro ošetření nekorigovaných vychýlení lze nalézt odpovídající postup na www.nist.gov [6] – v příručce (handbook) zabývající se metrologií, kde se mj. v pěti bodech stanoví nezbytné vlastnosti nejistoty po jejím nastavení zohledňujícím i neodstranitelná vychýlení. Potom podle tohoto literárního zdroje připadají pro zahrnutí nejistoty vychýlení do celkové nejistoty v úvahu tři následující možnosti:

1. s-korekce proměnného (nekonzistentního) vychýlení (možnost, kterou připouští i Doporučení – viz níže),
2. s-korekce neměnného (konzistentního) vychýlení,
3. s-korekce vychýlení při omezeném počtu naměřených dat.

Bude jistě úkolem odborné pracovní skupiny doporučit na základě vyjmenovaných podmínek, jaký způsob by byl nevhodnější pro korekci vychýlení laboratorních metod.

Závěr – připomínky

1. Nalézám zásadní rozpor v definici a poté v praktické aplikaci určení odhadu nejistoty měření v rámci Doporučení [3]: příklad, který v Doporučení představuje praktickou aplikaci předloženého návrhu výpočtu a bezprostředně sleduje úvodní teorie a vzorec ad 14, připouští zahrnutí „složky nejistoty“ tzv. B_r , jež je v úvodní stati definována jako tzv. relativní systematická odchytky, vzorec ad 12, a velmi pravděpodobně (soudíc podle uvedeného vzorce výpočtu) má diskrétní povahu. V uvedeném příkladě je jako jedna ze dvou možných variant výpočtu v podstatě do kombinované nejistoty zahrnuto vychýlení bez s-korekce (nepředpokládají-li autoři, že tato složka nejistoty má Diracovo bimodální rozdě-

lení pravděpodobnosti). Druhá varianta výpočtu, uvedená slovy: „někteří autoři dávají přednost tomu, že předpokládají, že systematická odchytky (vychýlení, bias) má rovnoměrné rozdělení a dosazují do vztahu pro výpočet odhadu kombinované nejistoty hodnotu $\frac{B_r}{\sqrt{3}}$ (konec citace),

je praktickou aplikací korekce/převedení této složky nejistoty na směrodatnou odchytku, čímž autoři Doporučení definitivně zvyšují pochybnosti čtenáře o povaze této složky nejistoty (diskrétní hodnota míry/ukazatele polohy *versus* míra rozsahu/rozptýlenosti), ať už je skutečné rozdělení (distribuce) pravděpodobnosti této složky nejistoty jakékoli. Bezděčně se zde zároveň volí prakticky jediná ze tří výše uvedených možností s-korekcí vychýlení, a sice s-korekce proměnného (nekonzistentního) vychýlení, přestože vychýlení metod v klinicko-biochemické praxi mívá mnohem častěji povahu neměnného (konzistentního) vychýlení.

Poznámka zcela na okraj

Technický předpis metrologický (TPM), vydaný ČMI pod kódem 0051-93 [7], vysvětluje rozdíl pojmů chyba versus nejistota a na příkladu měření kalibrátoru definuje nejistotu měření. Určení odhadu nejistoty je kombinací standardní nejistoty deklarované hodnoty měřené veličiny kalibrátoru (nejistota výrobcem stanovené ~ konvenčně pravé hodnoty) a standardní nejistoty opakovaného měření této veličiny pozorovaným postupem za definovaných podmínek (směrodatná odchytky výběrového průměru opakovaně realizovaných měření). Definice z výše uvedeného TPM se shoduje s definicí uvedenou v Doporučení [3]. Tento předpis pak důsledně vede své čtenáře k poznání, že když se při vlastním měření dané měřené veličiny zjistí významný rozdíl mezi hodnotou deklarovanou výrobcem a změřenou v praxi, pak je tento rozdíl považován za chybu měření, potažmo při reprezentativním počtu pozorování za vychýlení/bias metody, tj. jeden z aspektů provozní charakteristiky (celkové analytické chyby) daného měření. Vychýlení by se v ideálním případě mělo vhodnou korekcí odstranit a do určení odhadu nejistoty se nezahrnuje (neboť mu to ani jeho povaha bez s-korekce nedovoluje).

2. Připomínka k tzv. dlouhodobé reprodukovatelnosti a její implementaci do odhadu nejistoty měření Většina běžně dostupných a v praxi běžně používaných softwarových systémů zahrnuje do výpočtu směrodatné odchytky SD (rozuměj SD výběru), respektive CV, i výsledky VKK, které při denní kontrole přesáhnou uživatelem zvolená, tj. v software nastavená „vylučovací pravidla“ (např. Westgardova). Ale po těchto výsledcích VKK, které *de facto* svědčí o tom, že „metoda není pod kontrolou“, obvykle následuje kalibrace a nové měření kontrolních vzorků a teprve poté, jsou-li tyto v pořádku, začíná vlastní měření souboru neznámých vzorků. Počítá-li software SD, respektive CV, ze všech za určité období provedených kontrolních vzorků, aniž by ze souboru vyloučil ty, jež jsou mimo kontrolu a používá-li poté

uživatel ze software nekorigované hodnoty SD k určení odhadu nejistoty, zákonitě je v jeho výpočtu odhadu nejistoty zahrnuto i nesprávné navýšení nejistoty variability, aniž by toto navýšení bylo „navázatelné“ na vlastní měření neznámých vzorků.

Návrh: Upřesnit pravidla pro možnost zahrnutí naměřených dat do výpočtu a do nejistoty zahrnout např. variabilitu VKK blízkých rozhodovacím mezím a provést, např. 15 dní po sobě počínaje dnem bezprostředně po kalibraci měření vždy v duplikátu, a následně vypočítat

$$SD = \frac{|X_{i1} - X_{i2}|}{\sqrt{2}}$$

kde X_{i1}, X_{i2} jsou duplikáty měření vhodného kontrolního vzorku a $i = \{1, \dots, 15\}$ je pořadí měření; stanovit výběrový vážený průměr SD z celkem 15 měření duplikátů, který by byl posléze zahrnut do odhadu nejistoty. V ideálním případě provést totéž se třemi rozdílnými šaržemi reagentů.

Výpočet nezohledňuje tzv. mezidenní variabilitu, pouze variabilitu opakovaných měření (více než dvě opakování měření za teoreticky identických podmínek se v praxi běžně neprovádějí), ale způsob výpočtu více odpovídá povaze nejistoty měření plynoucí z opakování měření téhož materiálu za definovaných podmínek.

Podmínka: Metoda musí být ve všech případech provedených měření pod kontrolou.

Literatura

1. **Dybkaer, R.** Setting quality specifications for the future with newer approaches to defining uncertainty in laboratory medicine. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 1999, 59, p. 579–584.
2. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC IUPAP, OIML: *Guide to the expression of uncertainty in measurement*. 1. vydání, Ženeva : ISO 1993.
3. **Suchánek, M., Friedecký, B., Kratochvíla, J., Budina, M., Bartoš, V.** Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření klinických testů v klinických laboratořích. 1. vydání, 16. 11. 2005.
4. ISO: ČSN ISO 5725-4: *Přesnost (správnost a shodnost) metod a výsledků měření – část 4*. In *Základní metody pro stanovení správnosti normalizované metody*. ČNI 1996.
5. **Suchánek, M.** Validace analytických metod. *Kvalimetrie*, 7, s. 89.
6. <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/mpc/section5/mpc58.htm>
7. ČMI: 0051-93: Stanovení nejistot při měřeních. 1993.

Do redakce došlo 2. 5. 2006.

*Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jaroslava Ambrožová
OKB-H, Nemocnice Prachatic
383 20 Prachatic
e-mail: ambrozova@nempt.cz*