

Bias, nejistota, celková chyba

Friedecký B.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF a FN Hradec Králové

SOUHRN

Nízká pravdivost a nedostatečná srovnatelnost výsledků měření patří mezi chronické problémy laboratorní medicíny a může být jedním z faktorů rizika zdravotní péče o pacienty. Situace by měla být teoreticky řešena požadavkem na návaznost kalibrátorů, obsaženým ve Směrnici 98/79 IVD. Tento požadavek je však podle mého názoru plněn v řadě případů formálně a výrobci unikají často smyslu návaznosti jako nástroje zvyšování srovnatelnosti a pravdivosti měření. Za této situace je nutno počítat se významnými hodnotami bias jako se součástí denní praxe činnosti klinických laboratoří a považovat je za významný zdroj dílčí nejistoty výsledků měření. Ukazujeme na několika příkladech, že hodnoty nejistot se započtenými hodnotami bias se dramaticky neliší od klasicky řadu let používaných hodnot celkových chyb měření. Klíčová slova: bias, návaznost, celková chyba, nejistota.

SUMMARY

Friedecký B.: Bias, uncertainty, total error

Low value of trueness and insufficient level of comparability and interchangeability belongs to main problems of laboratory medicine and can be one of many risks of patients care. Theoretically is situation resolved by requirements on the traceability of calibrators, introduced in Directive IVD 98/79 EC. Practically it seems that reason of traceability as tool for elevation of level in comparability is not for many producers clear. Often only formal documentation is taken in account seriously. In these situation is necessary to calculate that significant bias is part of daily work in clinical laboratories and its exclusion from uncertainty estimation is illusion. We show on some causes that uncertainty values with included bias are not significantly different from classically used total error values.

Key words: bias, uncertainty, total error.

Výsledek měření, jeho nejistota a korekce

Pro výsledek měření platí vztah:

Výsledek = (číselná hodnota × jednotka měření) ± nejistota

Nejistota je považována za integrální součást výsledku měření.

Tolik je napsáno v novém metrologickém slovníku VIM-3 [1].

Kompletní znění VIM-3 (v anglickém jazyce) je již zcela dostupné na <http://www.ifcc.org>.

Podle Guide to expression of uncertainty measurement má být údajně výsledek měření korigován na bias tak, aby už nemusel být započítáván do nejistoty. Ale jak?

Co korigovat na bias? Číselnou hodnotu výsledku nebo hodnotu nejistoty? Těžká otázka, když výsledek od nejistoty – a naopak – nelze odloučit? Odváží se laboratoř svůj soubor denních rutinních výsledků korigovat na hodnotu aktuálního bias. Není to riskantní? Není jednodušší zůstat u posouzení, zda v daný den nebyla nejistota významně vyšší než očekávaná a v případě potřeby opakovat kalibrační nastavení?

Pravdivost měření

Míra shody výsledku s certifikovanou hodnotou se nazývá bias a je kvantifikací pravdivosti. Pravdivost je klíčový problém laboratorní medicíny a vypadá jako magická, nedosažitelná vlastnost. Poslední velký výkřik do tmy nepravdivosti lze nalézt v článku L. Thienpontové. Z něj je (mimo jiné) zřejmé, že nenaplněné sny o pravdivosti výsledků jsou letité [2] a že hodnoty bias v klinických laboratořích jsou příliš vysoké.

Příčiny

• Nejistota struktury analytu. Namísto dobře definovaných analytů jsou často stanovovány jen úseky makromolekul, vymezené epitopy, přičemž výrobci používají různých záchytných i detekčních protilátek. Tyto protilátky jsou obvykle patentově chráněné. Výsledkem je nesrovnatelnost výsledků, neznalost pravdivosti a v neposlední řadě riziko péče o pacienta. Není na překážku, že právě bezpečnost péče o pacienta má být cílem snažení!

• Neexistující nebo velmi specificky chápaná návaznost. V poslední době lze pozorovat s pravděpodobností hraničící s jistotou, že návaznost je chápána jako požadavek pro splnění platné legislativy (Směrnice IVD 98/79) a ne jako analytický nástroj dosažení srovnatelnosti mezi metodami a akceptovatelnými hodnotami bias u jednotlivých metod [3].

• Nedostatečné informace o kalibračních funkcích. Tady lze uvést jako klasický problém POCT, kdy řada přístrojů disponuje separátními měřicími moduly pro pacienty a pro kontrolní vzorky. Řada z těchto přístrojů nedisponuje ani formální dokumentací návaznosti.

Následky

• Zvýšená nejistota výsledků, případně její nedostatečná znalost a z toho plynoucí důsledky pro bezpečnost péče o pacienta. Příliš nejisté výsledky ke kvalitě diagnózy a terapie příliš nepřispějí.

• Nesrovnalosti v klinickém hodnocení a nedůvěra kliniků v laboratoře, což může být velmi nebezpečný faktor (zejména při současném stavu rozvoje POCT).

• Nejistá výpovědní hodnota referenčních intervalů a rozhodovacích limitů.

Vývoj problému

Po dlouhém úsilí se občas objeví významný pokrok ve standardizaci, vedoucí k zlepšení srovnatelnosti a zvýšení pravdivosti (v poslední době lze uvést sérový kreatinin a HbA1c). Souběžně s tím se ale stále znovu objevují problémy tam, kde by se to snad ani nečekalo. Řešení problémů s bias a návazností jsou občas velmi velkorysá. Zcela recentně jde o použití šesti různých hodnot v tomtéž kalibrátoru a v intervalu cca 10 %. Nejde přitom o složité imunochemické stanovení, ale o celkový bilirubin. Vysvětlení je prosté – kalibrátor není komutabilní. Ale měl by být, norma ISO 17511, závazná pro výrobce, to explicitně požaduje. Zkrátka, stále se něco děje a konce to nemá.

Experimentální stanovení bias a kritéria jeho přijatelnosti

Větším problémem, než kam a jak započíst bias do nejistoty, je vůbec jeho solidní hodnotu zjistit.

V tabulce 1 jsou uvedeny některé hodnoty bias získané vyhodnocením validačních anebo mezilaboratorních experimentů. Jde o výsledky validace nového analyzátoru Cobas 6000 v jedné laboratoři, o výsledky dosažené souborem 200–400 účastníků

Table 1. Required bias values derived by different theoretical assumptions ways

Analyte	Ricós	NORIP 2000
Albumin	1.3	2.1
ALP	6.4	10.3
Bilirubin	10.0	15.1
Calcium	0.8	1.4
Chloride	0.5	NA
Cholesterol	4.1	3.0
Iron	8.8	12.5
GGT	10.8	14.1
Protein	1.2	2.1
Glucose	2.5	3.8
AST	5.4	7.9
ALT	12	14.1
Uric acid	4.8	7.2
Urea	5.5	7.9
Potassium	1.8	2.3
CK	11.5	16.8
Creatinine	3.4	4.7
LD	4.3	6.3
Magnesium	1.8	2.6
Sodium	0.3	0.5
Phosphate	3.2	5.4
Triglycerides	10.7	16.4
AMY	7.8	14.7

Vysvětlivky: Data Norip 2000; $B(\%) = 0,375 \cdot [(\ln H - \ln L)/4]$ pro lognormální rozdělení referenčních hodnot; $B(\%) = 0,5 \cdot [(H-L)/(H+L)]$ pro normální rozdělení referenčních hodnot; H je horní limit referenčního intervalu, L je dolní limit referenčního intervalu; Data Ricósově et al. $B(\%) = 0,25 \cdot CV_b(\%)$ $CV_b(\%) =$ biologická variace

v šesti cyklech EHK (SEKK), o výsledky dosažené v asi 1000 laboratořích celého světa analýzou dvou vzorků (IMEP-17) a výsledky dosažené analýzou jednoho vzorku v několika tisících laboratořích (CAP). Nejefektivnějším způsobem získáním hodnot bias je analýza vhodných, dostatečně kvalitních referenčních materiálů. V případech Cobas 6000 a SEKK bylo použito kontrolních materiálů předem validovaných v cyklech EHK a postrádajících nativní charakter matrice. V případech IMEP-17 a CAP šlo o nativní materiály s předpokladem shodnosti jejich matrice s matricí reálných vzorků s použitím certifikovaných referenčních materiálů [4, 5, 6].

K posouzení přijatelnosti hodnoty bias se obvykle používá kritérium biologických variací. Dvě alternativy uvádí tabulka 2.

Konfrontací dat lze snadno zjistit, že kritérium biologických variací má daleko k univerzální platnosti. Některé požadavky jsou nedosažitelně přísné, jiné zbytečně benevolentní. Je velmi zajímavé demonstrovat problém validity biologických variací na případě sodíku, jehož akceptovatelná hodnota bias je obzvláště dráždivě nízká. Nejistota samotné certifikované hodnoty sodíku v referenčním materiálu SRM 956 b NIST (www.nist.gov) je 0,6 %. Je tedy vyšší než požadavek na bias.

Table 2. Experimental bias values obtained from several different resources

Analyte	IMEP-17	Cobas 6000	SEKK 2007/2008	CAP 2008
Albumin	10.0	2.6		
Calcium	5.0	2.7	0.7	
Chloride	5.0	3.2	1.3	-1–2
Cholesterol	5.0	4.2	4.3	
Iron	10.0	0.7		
GGT	20.0	0.3	3.2	
Uric acid	3.0	8.5	0.4	3.7
Urea	10.0	2.0	2.3	8.2
Glucose	10.0	3.2	0.7	-1–3.6
Potassium	4.0	2.7	0.8	2.3
Creatinine	12.5	0.5		
Magnesium	10.0	2.5	2.1	0–6.3
Sodium	2.0	2.7	0.5	0–3
Protein	0.4	0.7		
Phosphate	0.7	2.0		-3–6
Triglycerides	9.1	1.0		
AST	7.4	1.3		
ALT	0.3	3.2		
CK	14.8	4.8		
GGT	0.3	3.2		
LD	0.8	1.8		
AMY	0.7	0.8		

Započíst bias do nejistoty, nebo ne?

Dietmar Stoeckl má názor, že nikoliv a pokud ano, tak se vyhnout výpočtu nejistoty a nahradit ji výpočtem celkové chyby. Celá řada jiných autorů je však pro započtení [7, 8, 9, 10, 11]. Kde je východisko?

Jako každý text zásadního významu i Guide to the expression of uncertainty measurement (GUM), na který se všichni autoři prací o nejistotě odvolávají, podléhá možnosti různých interpretací v některých jeho částech.

Korekce výsledku pomocí hodnoty bias nebo raději zápočet hodnoty bias rovnou do nejistoty? Navíc za situace, kdy výsledek měření a nejistota k sobě svou podstatou patří?

Nejistota nebo celková chyba? Čemu dát přednost? A nakonec – nakolik se vůbec hodnoty celkové chyby a nejistoty číselně mezi sebou liší?

Výpočty

Celkovou chybu jsme počítali dvěma způsoby:

a) Podle lineárního vztahu

$$TE = 2 \times CV\% + b\%$$

b) podle kvadratického vztahu

$$TE = (k^2 \times CV\%^2 + b\%^2)^{1/2}$$

Pro výpočet celkové nejistoty podle doporučení ČSKB jsou uvažovány následující veličiny:

- mezilehlá přesnost (z dat vnitřní kontroly kvality),
- bias (měření validovaného kontrolního materiálu EHK),
- SD (opakovatelnost měření validovaného kontrolního materiálu).
- průměr měření validovaného kontrolního materiálu,
- nejistota hodnoty validovaného kontrolního materiálu (údaj referenční nebo kalibrační laboratoře).

Porovnání hodnot U_c (rozšířené kombinované nejistoty a TE (celkové chyby)

Výsledky nejistoty a celkové chyby porovnané u tří základních analytů krevního séra jsou si velmi podobné a obvykle se liší méně než o 1 %, jak je patrné z tabulky 3.

Table 3. Comparison of uncertainty and total error in three analytes

Analyt	Bias [%]	Uc [%]	TE 1 [%]	TE 2 [%]
Glukose	1,5	5,2	5,5	6,45
Ca	4,0	9,8	9,0	9,6
Kreatinine	1,0	5,6	6,0	5,1

Podrobnější srovnání pro měření sérového kreatininu v kritických oblastech koncentrací 80–132 $\mu\text{mol/l}$

K výpočtům nejistoty a celkové chyby byly použity:

- požadovaná hodnota pracovní skupiny IFCC mezi-lehlé přesnosti 2,2 %,
- požadovaná hodnota pracovní skupiny IFCC pro bias 3,4 %,
- opakovatelnost měření CRM (88 $\mu\text{mol/l}$) 1 $\mu\text{mol/l}$,
- nejistota hodnoty SRM 967 1,0 %.

$$U_c = 8,4 \%$$

$$TE \text{ (lineární model)} = 7,8 \%$$

$$TE \text{ (kvadratický model)} = 7,4 \%$$

Ani zde se výsledky nelišily o více, než 1 %.

Závěr

Považuji za klíčový problém chladnokrevné nechápání podstaty návaznosti měření výrobcí. Z toho plynou problémy s nedostatečnou pravdivostí, které mohou vyústit až do podoby zvýšeného rizika péče o zdraví pacienta a mohou vést k vážnému snížení důvěryhodnosti laboratorních vyšetření. Za této situace se mi zdá, že problém započtení hodnoty bias do nejistoty, stejně jako rozhodování se mezi nejistotou a celkovou chybou, není zase až tak aktuálně klíčový, jakkoliv je důležitý a nesmírně zajímavý.

Literatura

1. ISO/IEC Guide 99:2007. International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM): Geneva (ISO 2007).
2. Thienpont, L. Accuracy in clinical biochemistry – who will kiss Sleeping Beauty awake? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 1220–1222.
3. Kvalimetrie 14. EURACHEM/CITAC. Návaznost chemických měření. Průvodce k dosažení srovnatelných výsledků chemických měření.
4. Greg-Miller, W., Myers, G. L., Ashwood, E. R., Killeen, A. A., Wang, E. et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008, 132, p. 838–846.
5. 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.
6. Van Gammereen, A., van Gool, N., de Groot, M. J. M., Cobbaert, C. Analytical performance evaluation of the Cobas 6000 analyzer – special emphasis on trueness verification. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 863–871.
7. Gluschke, M., Wellnitz, J., Lepom, P. A case study in the practical estimation of measurement uncertainty. *Accred. Qual. Assur.*, 2004, Doi 10.1007/s00769-004-0895-x.
8. Kristiansen, J. The Guide to Expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty. *Clin. Chem.*, 2003, 49, p. 1822–1829.
9. Patriarca, M., Castelli, M., Corsetti, F., Mendito, A. Estimate of uncertainty of measurement from a single-laboratory validation study: application to the determination of lead in blood. *Clin. Chem.*, 2004, 50, p. 1396–1405.
10. Haesselbarth, W. Accounting for bias in measurement uncertainty estimation. *Accred. Qual. Assur.*, 2004, Doi 10.1007/s00769-004-0782-5.
11. Brynn-Hibbert, D., Stenhouse, A., Murphy, C., Jarret, M., Osborne, R. et al. A GUM-compliant uncertainty budget for the analysis of total carbon dioxide (TCO_2) in equine plasma. *Accred. Qual. Assur.*, 2008, 13523-530 (DOI 10.1007/s00769-008-0395-5).

Do redakce došlo 1. 4. 2009.

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