

## Dopis redakci

### Nové trendy při zajištění vnitřní kontroly kvality

Friedecký B.<sup>1,2</sup>, Kratochvíla J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové

<sup>2</sup>SEKK, spol. s r. o. Pardubice

Poslední verze Doporučení ČSKB o vnitřní kontrole kvality (IQC – internal quality control) byla publikována již v roce 2008 [1]. Jde o stručný text, obsahující údaje o potřebných počtech kontrolních vzorků, jejich koncentraci a frekvenci kontrolních měření, data k tvorbě regulačních diagramů a nástin dlouhodobého hodnocení, IQC pro systémy POCT.

Přílohou k doporučení pak byla obsáhlá „Příručka k vnitřní kontrole kvality“, přístupná na stránkách ČSKB: <https://www.cskb.cz/doporuzeni/>. Příručka obsáhle shrnuje teoretické základy IQC. Oba texty se zcela pohybují v rámci statistické kontroly kvality, založené zejména na použití kontrolních materiálů.

V posledních letech můžeme pozorovat některé nové trendy v oblasti zajištění vnitřní kontroly kvality. Do popředí vystupuje vliv digitalizace, a pak vliv standardizace a harmonizace se zvýšeným důrazem na hodnoty bias a tím na komutabilitu kontrolních materiálů. Současně se myšlenkově centrum zájmů kontroly kvality posunulo od „jen“ statistického hodnocení i k hodnocení stupně rizika pacientů. Ukazuje se, že může být výhodné a při dnešní úrovni výpočetní techniky i možné jako těžiště IQC používání systému „big data“ pacientů. Také komutabilita vzorků patientských sér ve srovnání s obvyklou nekomutabilitou arteficiálních kontrolních materiálů je dostatečně silnou motivací ke změně.

Přicházejí tak návrhy zohledňující dosavadní statistickou IQC pomocí plánované statistické kontroly kvality – PSQC (planning statistical quality control) [2]. Ta je zaměřena na snížení rizika péče o pacienty, a o postupy, založené na digitalizaci používající báze metadat výsledků pacientů, prováděné kontinuálně a v reálném čase. Jde o přístup PBRTQC (Patient Base Real Time Quality Control), vyvíjený komisí IFCC pro analytickou kvalitu IFCC (Education and management, Committee on Analytical Quality) EDM-C-AQ [3].

Plánovaná statistická kontrola kvality (PSQC) vychází z Parvinových koncepcí a jejím cílem je optimalizace procesu IQC tak, aby dovolil minimalizovat riziko chyb měření u pacientů. Její postup je zpracován v publikaci CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) C24-Ed4 z roku 2016 [4] a názorně rozveden a demonstrován Westgardem a spol. [5].

Plánovaná, na minimalizaci rizika chyb zaměřená PSQC, používá „bracketed“ postupu (stupňované změny parametrů), kdy jsou kontrolní vzorky nasazovány pravidelně před a za série vzorků pacientů. Velikost sérií a počet kontrolních měření jsou plánovány pomocí vztahů mezi použitými Westgardovými pravidly a cílem kvality, vyjádřeným sigmametricky. K pomoci naplňování existují názorné nomogramy. Klíčovou roli k vytvo-

ření konkrétní podoby PSQC pro konkrétní laboratoř a analyt hraje volba cílové hodnoty sigma laboratoře pro daný zvolený analyt (Tabulka 1). Kontrola kvality na podkladě kontinuálního vyhodnocování výsledků pacientů (patient based real time quality control - PBRTQC) představuje poslední slovo v této oblasti. Základní parametry tohoto přístupu jsou uvedeny v Tabulkách 2 a 3. Metoda kontinuálního vyhodnocování výsledků měření pacientů vyhodnocuje nepřetržitě průběžně výsledky měření vzorků pacientů. Není k ní zapotřebí kontrolní materiál. Základem hodnocení jsou pak hodnoty pohyblivých průměrů MA (moving average) výsledků pacientů.

Výsledky měření pacientů, z nichž se výpočtem stanoví hodnoty MA, jsou vybrané dle klinickou laboratoří zvolených mezí a kritérií, vylučujících z výpočtů pacienty s předem určenými nevhodnými parametry a demografickými ukazateli [6] pomocí omezení (truncations limit). Použití měření vzorků pacientů zajišťuje komutabilitu a určuje tím hodnotu bias jako základní ukazatel kvality na rozdíl od klasické, statistické IQC, kde je hodnocení bias velmi omezené obvyklou nekomutabilitou některých kontrolních vzorků a jako parametr hodnocení kvality tedy často zbývá pouze preciznost. Realizace PBRTQC však vyžaduje použití middleware/LIS (specializovaný software, který poskytuje aplikacím služby nad rámec služeb poskytovaných operačním systémem) dostatečné úrovně a kapacity. Tedy ke generování dat MA (pohyblivé průměry, mediány, vážené průměry) je nutné mít vždy k dispozici příslušný kvalitní software. Často se u publikovaných prací používá produkt HUVAROS (<https://www.huvaros.com>). Na uvedené webové adrese jsou vhodná instruktážní videa, která pomohou chápat proces PBRTQC a ukazují i tvar a podobu diagramů a grafů v běžném rutinním provozu klinické laboratoře. Design PBRTQC obsahuje:

- Validační list s hodnotou denního průměru (mediánu, váženého průměru)
- Signalizace (alarm) pro výsledky mimo zvolené kontrolní meze
- Grafickou detekci počtu systematických chyb.

Aktuální publikace popisuje již desetiměsíční použití PBRTQC v rutinní praxi klinické laboratoře u 16 rutinních biochemických a hematologických analytů [7]. V práci je věnována speciální pozornost souvislosti mezi pečlivým nastavením hodnot MA, volbou kontrolních mezí a počtem varovných signálů (alarmů) porušení požadované kvality, tedy o přístup z hlediska praktického rutinního fungování. Sem patří také práce, zahrnující závislost PBRTQC postupu na typu statistického rozdělení výsledků u rutinních analytů krevního séra [8]. Speciálně

**Table 1.** Simplified flowchart of planned statistical quality control [5]

Detemination of precision, bias and sigma
Dependency nomogram of sigma on number of patients
To determine the number of patiens in run between two control measumements
Use nomogram from data of Westgard rules, power curves and sigma values
To determine necessary number of control samples and their optimalised concentrations

**Table 2.** Basic differences between PBRTQC and classic statistics IQC

Parameters	PBRTQC	IQC
Frequency	continual	scheduled
Material	commutable	noncommutable
Error type	bias (precision)	only precision
Control materials	none	commercial products

**Table 3.** Basic tools for realization of PBRTQC

Middleware / LIS
Software for creating the moving average (MA) values
Block definition
Truncation limits
Exclusion kriteria of patiens
Control limits
Distribution of block results
Kind of moving average

pak o rozdíly mezi elektrolyty a substráty na jedné straně (převládá symetrické rozdělení) a enzymy na straně druhé (dominuje asymetrické rozdělení).

Implementace PBRTQC není jednoduchá záležitost. Souhrn požadavků na potřebnou informatiku (middleware, LIS, software k tvorbě MA) se stal předmětem intenzivní činnosti pracovní skupiny pro analytickou kvalitu IFCC (C-AQ) a je stručně shrnut v práci [9]. Systémy PBRTQC budou muset být vyladěny individuálně pro každou laboratoř zvláště. Metaanalýza výsledků 460 000 pacientů při použití různě nastavených systémů PBRTQC ukázala významné rozdíly v hodnotách bias a v počtu signalizací (alarmů) v případě překročení kontrolních mezí v závislosti na uspořádání postupu [10]. K řešení problémů je zapotřebí počítačových simulací, což je nepochybně nad možnostmi a schopnostmi jednotlivých klinických laboratoř. Autoři sdělení [10] vytvořili proto webové stránky, které by optimalizaci a validaci PBRTQC rutinním laboratořím zpřístupnily. Nicméně přes extrémně moderně vyhlížející design tohoto postupu jsou jeho základy v podstatě odvozeny z dosti staré metody kontroly kvality pomocí denních průměrů (AON) výsledků pacientů Hoffmanovou metodou již z roku 1965 [11].

Použití PBRTQC metody v IQC je založené na „big datech“ pacientů a vyžaduje aplikaci jistého stupně digitalizace laboratoře a zejména kooperaci s pracovníky informačních technologií. To znamená nejen problém pro laboratoře samé, ale i výzvu k dalšímu rozvoji. V procesu práce v módu strojového učení - machine learning - nezbytném v genomice, metabolomice, proteomice a v precizní medicíně vůbec, může být PBRTQC jedním z prvních kroků [12].

Na závěr si položíme otázku o vztahu statistické IQC a popisované verzi PBRTQC. Není jasné, zda použití jedné, vylučuje použití druhé. Nebo je vhodnější zůstat u klasického statistického způsobu IQC, anebo oba postupy vzájemně kombinovat. Urychlovat toto rozhodnutí se jeví zbytečné a je třeba je vždy podrobně v dané klinické laboratoři zvážit. Zaostávání digitalizace v České republice se ukazuje jako obecně přijímaný fakt. Pandemie COVID-19 upozorňuje na tento fakt, projevující se například úrovní statistického hodnocení a zpracování dat prakticky denně. Vnitřní kontrola kvality a její změna je pro klinické laboratoře klíčová, i proto vyžaduje dlouhodobou diskusi. Toto sdělení je snad výzvou k tomuto kroku.

## Literatura

1. **Kratochvíla, J., Kubiček, Z., Minář, J., Pollak, M., Radina, M. et al.** Doporučení České společnosti klinické biochemie o vnitřní kontrole kvality. *Klin. Biochem. Metab.* 2008,16/37: p. 69-70. Dostupné na webové adrese: <https://www.cskb.cz/doporuceni>.
2. **Parvin, C. A.** Planning statistical quality control to minimize patient risk: It's about time. *Clin. Chem.*, 2018, 64/2, p. 249-250.
3. **Badrick, T., Bietenbeck, A., Cembrovski, A., Kattayev, A., van Rossum, H. H. et al.** Patient-based real-time quality control. Review and recommendations. *Clin. Chem.*, 2019, 65/8, p. 962-971.
4. **Parvin, C. A.** C24 Ed4. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and Definitions. Wayne (PE), CLSI 2016.

5. **Westgard, J. O., Bayat, H., Westgard, S. A.** Planning risk-based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers. *Clin. Chem.*, 2018, 64/2, p. 289-296.
6. **van Rossum, H. H.** Using average quality control: principles, practical application and future perspectives. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 57/6, p. 773-782.
7. **van Rossum, H. H., van der Broeck, D.** Ten-month evaluation of the routine application of patient moving average for real-time quality control in a hospital setting. *J Appl. Lab. Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1093/jalm/pfaa71>.
8. **Smith, J. D., Badrick, T., Bowling, F.** A direct comparison of patient-based real-time quality control techniques. The importance of the analyte distribution. *Ann. Clin. Biochem.*, 2020, 57/3, p. 206-214.
9. **Loh, T. P., Cerwinski, M. A., Katayev, A., Bietenbeck, A., van Rossum, H. H. et al.** Recommendations for laboratory informatics specifications needed for the application of patient based real time quality control. IFCC CCLM Committee on Analytical Quality. *Clin. Chim. Acta*, 2019, 495, p. 625-629.
10. **Bietenbeck, A., Cerwinski, M. A., Katayev, A., Loh, T. P., van Rossum, H. H. et al.** Understanding patient-based real-time quality control using simulation modeling. *Clin. Chem.*, 2020, 66/8, p. 1072-1083.
11. **Hoffmann, R. G., Waid, M. E.** The „average of normals“ method of quality control. *Am. J Clin. Path.*, 1965, 43/2, p. 134-141.
12. **Badrick, T., Banfi, G., Bietenbeck, A., Cerwinski, M. A., Loh, T. P. et al.** Machine learning for clinical chemists. *Clin. Chem.*, 2019, 65/11, p. 1350-1356.

Do redakce došlo 14. 9. 2020

Adresa pro korespondenci  
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.  
Střelnická 1680  
182 00 Praha 8  
e-mail: [friedecky@sekk.cz](mailto:friedecky@sekk.cz)