

AKO PRESKÚMAŤ PRÍČINU CHYBY V EXTERNOM HODNOTENÍ KVALITY

Ján Balla

Súhrn

Táto práca predstavuje jednoduchý nástroj na diagnostiku chýb výsledkov externého hodnotenia kvality. Postupový diagram poskytuje pomôcku na dôkladné preskúmanie vychýleného výsledku EHK a na zistenie potenciálnych zdrojov chýb. Tieto sú rozdelené na interné chyby (zapríčinené laboratóriom) a externé chyby (zapríčinené organizátorom EHK).

Úvod

EHK je cyklus, ktorý pozostáva z nasledovných krokov:

1. Prevádzkovateľ EHK (externá organizácia) doručí kontrolnú vzorku účastníkov kontrolného cyklu. Kontrolná vzorka je totožná s tými, ktoré dostanú ostatní účastníci kontrolného cyklu v rovnakom čase na rôznych miestach.
2. Účastníci kontrolného cyklu EHK analyzujú kontrolnú vzorku podľa pokynov prevádzkovateľa EHK a v stanovenom čase spolu s ostatnými údajmi (dátum merania a ostatné PA podmienky, jednotky merania, použitá metóda, prístroj, reagentie, kalibrátor) odošle výsledok analýzy prevádzkovateľovi EHK.
3. Prevádzkovateľ EHK zhromaždí všetky dáta účastníkov a vhodnou štatisticko-grafickou metódou ich vyhodnotí. Výsledky hodnotenia spolu s verbálnym komentárom obsiahnutým v záverečnej správe zašle každému účastníkovi kontrolného cyklu.
4. Kvantitatívne výsledky sú posudzované na základe vychýlenia od deklarovných (cieľových) hodnôt a obvykle sa porovnávajú s maximálne prípustnou odchýlkou.

Ak výsledok analýzy kontrolnej vzorky v kontrolnom cykle EHK prekročí povolenú mieru vychýlenia (tolerančný limit) účastník musí nájsť jej príčinu a vykonať také nápravné opatrenia, ktoré zabránia opakovaniu chyby. Je to náročný proces, ktorý od laboratórneho pracovníka vyžaduje hlboké znalosti analytického systému, skúsenosti a zručnosti.

Obr.: 1 Cyklus externého hodnotenia kvality (EHK)



Na rozdiel od štatistického modelu internej kontroly kvality, v ktorom známe Westgardove pravidlá umožňujú ľahko detegovať a identifikovať chybu merania, v EHK aj napriek veľkému rozšíreniu kontrolných cyklov neexistuje všeobecný postup, ako zistenú chybu identifikovať, klasifikovať a odstrániť. O vývoj takého postupu sa pokúsila pracovná skupina NKK, nórskeho prevádzkovateľa EHK vo veľkých medicínskych laboratóriách v Nórsku. Systémový prístup NKK je založený na blokovej schéme, ktorá je rozšírená o poznámky pod čiarou, ktoré laboratóriá môžu použiť vo svojom systéme kvality a umožňujú im dokumentovať opatrenia o výchyklách v EHK.

Postupový diagram môže vo všeobecnosti predstavovať silné zjednodušenie. Napríklad, že aj keď sa nám podarí dosiahnuť záver, ten nemusí byť správny. Na vysvetlenie a lepšiu orientáciu v blokovej schéme sa treba riadiť poznámkami pod čiarou, ktoré majú napomôcť tomu, aby ste si mohli overiť, či závery, ku ktorým dôjdete preskúmaním chyby v EHK sú relevantné pre váš prípad. Ideálna kontrolná vzorka EHK má dve dôležité vlastnosti: (1) chová sa ako normálna natívna patientska vzorka vo všetkých metódach (je komutabilná, to znamená bez maticových účinkov); (2) má priradenú cieľovú hodnotu stanovenú referenčnou metódou s malou neistotou. Ak nie je splnené niektoré z uvedených kritérií môžu sa v EHK vyskytnúť výsledky s chybami, ktoré sa netýkajú kvality laboratória. Je dôležité rozlíšiť medzi týmto ty-

pom chýb (externé chyby, ktoré generujú náklady bez úžitku) a chybami, ktoré sú zapríčinené samotným laboratóriom (interné chyby).

Podmienkou preskúmania odchýlky výsledku je vzťah: $|R - AV| > L$, kde **R** je laboratórny výsledok, **AV** znamená priradenú cieľovú hodnotu a **L** je prípustná medza vychýlenia (tolerovaná chyba, tolerančný limit). Organizátor EHK Labquality ich nazýva cieľovými medzami (target limits). Sú vyjadrené v % a sú stanovené podľa koncepcie celkovej analytickej chyby (TEa) primárne na báze biologickej variácie látok. Laboratóriá by mali mať k týmto limitom uvedomelý postoj. Je to ich zodpovednosť definovať aká miera vychýlenia je pre ich výsledky relevantná. Napr. je obvyklé, že prípustná miera vychýlenia - tolerančný limit (L), by mal závisieť od koncentrácie.

Z troch premenných veličín uvedených vyššie je laboratórium zodpovedné len za jednu – vlastný výsledok, (R). Chyby priradenej cieľovej hodnoty sú externého pôvodu, zatiaľ čo chyba prípustnej medze vychýlenia (L) je principiálne interného pôvodu, hoci väčšina laboratórií má tendenciu adoptovať si tolerančné limity navrhnuté organizátorom EHK.

Postupový diagram sa začína najpravdepodobnejšou príčinou chyby. Prvým krokom je vždy prečítanie komentára hodnotiacej správy organizátora EHK. Je možné, že chyba je už rozpoznaná ako všeobecný problém alebo ako špecifický problém vašej metódy.

Ide o nový problém vo vašom laboratóriu alebo je to starý problém? Ak je to nový problém, preskúmajte najprv výsledky vašej internej kontroly kvality. Predovšetkým hľadajte systematické odchýlky (bias), ktoré môžu objasniť výsledok EHK. Ak je to príčina vašej chyby, sú vaše kritéria internej kvality kontroly príliš mäkké alebo máte tolerančný limit (L) príliš úzky? Bez ohľadu na to vždy je potrebné zistiť či nie je potrebné zopakovať analýzu príslušnej série patientskych vzoriek. Ak v internej kontrole kvality nenájdete žiadne náznaky mali by ste pristúpiť k blokovej schéme.

Možno ste zmenili meraciu procedúru (interný zdroj vychýlenia), alebo výrobca zmenil reagenty, kalibrátor alebo pracovný postup (externý zdroj vychýlenia). V druhom prípade je dôležité skontrolovať priemernú hodnotu EHK výsledkov (priradenú hodnotu) vašej metódy. Priradená hodnota je spravidla vyrátaná z výsledkov väčšieho počtu metód a preto rozdiel medzi priradenou hodnotou metódy a priradenou hodnotou metodologickej skupiny je často problém, lebo sa na ňom z časti podieľa metóda

a z časti laboratórium. Kontrolné cykly Labquality z rutinej klinickej biochémie obsahujú súhrnnú štatistiku podľa metód (Summary by methods), ktoré vám poskytnú podrobnú informáciu o vašej špecifickej metóde. Identifikovať poznatok, či odchýlenie metódy je reálne alebo umelé (nekomutabilita) môže byť veľkým problémom. Problémy priradených hodnôt môžu často prameniť z neistoty zapríčinennej niekoľkým lokálne modifikovanými (nie originálnymi) výsledkami.

Ak priradená cieľová hodnota (AV) nie je konsenzom ale je nadviazaná na referenčnú metódu taká hodnota môže byť zavádzajúca pre nekomutabilný kontrolný materiál. Napriek tomu sa priemer (všetkých) výsledkov vašej metódy môže vždy použiť na rozlíšenie všeobecného typu chýb prislúchajúcich metóde (externé chyby) a chýb spôsobených laboratóriom (interné chyby), dokonca aj vtedy, ak nepoznáte komutabilitu kontrolného materiálu. Aj nekomutabilný kontrolný materiál môže odhaliť vážne analytické chyby. V tomto zmysle je priradená konsenzuálna hodnota preferovaného komutabilného kontrolného materiálu dokonca užitočnejšia než referenčná hodnota metódy. Rozdelenie vychýlenia na podiely spôsobené metódou a laboratóriom môže byť užitočný.

Ak ste stále ešte nenašli vysvetlenie vychýleného EHK výsledku mali by ste skontrolovať, či boli dodržané všetky pokyny EHK organizátora na manipuláciu so vzorkou (dokumentáciu o meraní (kto, ako a kedy), či je výsledok správne zaregistrovaný laboratóriom a organizátorom EHK a či boli dodržané všetky pokyny pracovného postupu výrobcu.

Samozrejme veľa sa môže pokaziť aj pri doprave kontrolnej vzorky do laboratória (príčina externých chýb). Stabilita vzoriek môže mať chýlostivý pôvod. Známy je prípad, keď výsledky všetkých enzýmov sa v určitej krajine systematicky líšili od ostatných. Preto je veľmi užitočné skladovať vzorky EHK za stabilných podmienok až do chvíle, keď dostanete od organizátora EHK hodnotiacu správu. Reanalýzou kontrolnej vzorky tak môžete eliminovať mnoho zdrojov chýb. V najhoršom prípade môžete požiadať Labquality o dodanie novej vzorky.

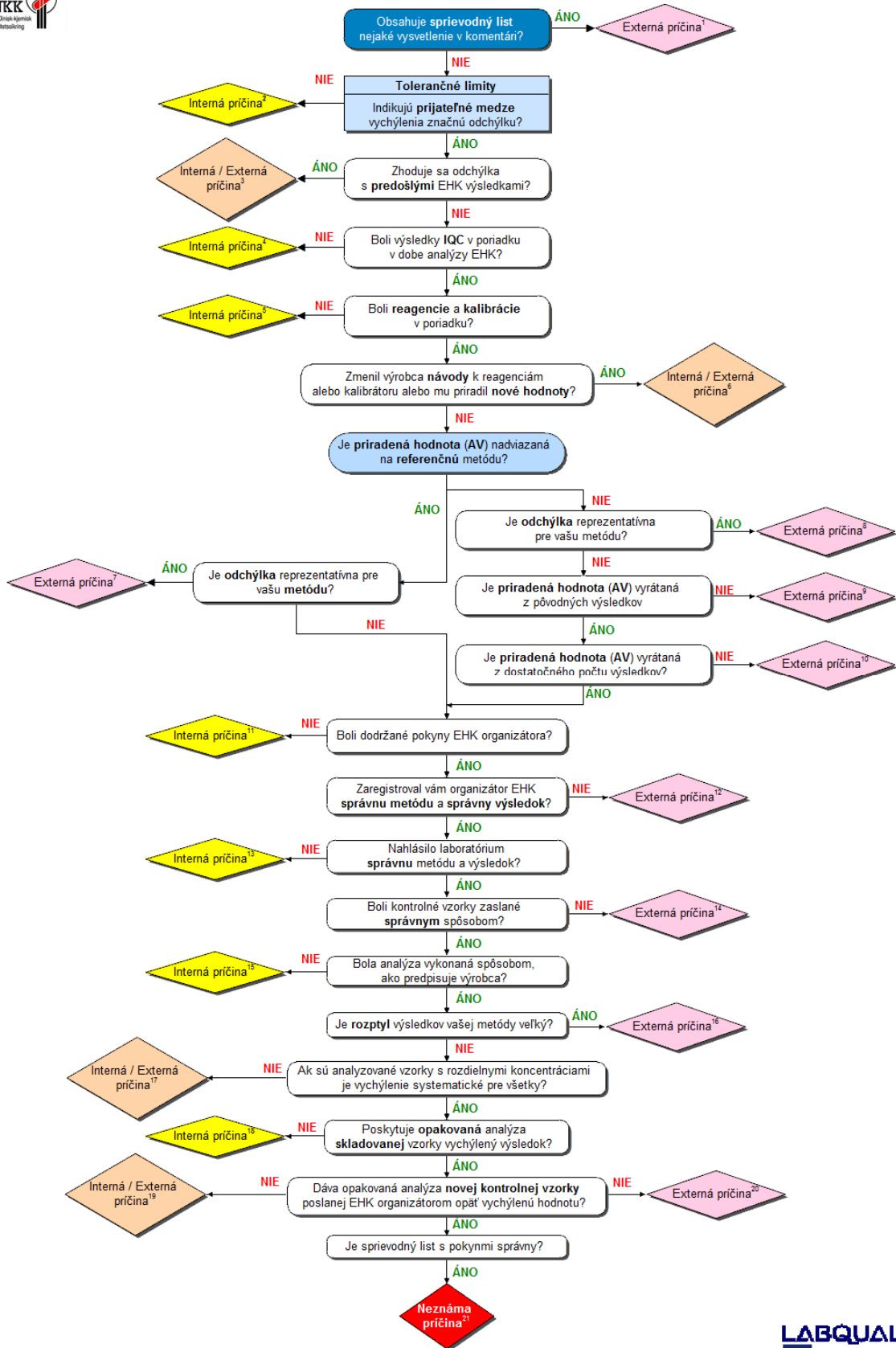
Ak sa doteraz nenašlo žiadne vysvetlenie chybného výsledku EHK, mohol ho spôsobiť krátkodobý, prechodný (dočasný) problém analytického (meracieho) systému v čase merania kontrolnej vzorky EHK. Takáto chyba sa dá odhaliť reanalýzou vzoriek, ktoré boli merané tesne pred meraním kontrolnej vzorky EHK a tesne po nej.

Tento Postupový diagram sa ujal v mnohých laboratóriách v Nórsku nástroj na diagnostiku EHK chýb. Jedným z účelov tejto schémy bolo určiť, aký podiel na chybách EHK majú interné chyby. Aj keď táto schéma neodhalí celý príbeh EHK, má svoj význam nielen pre laboratóriá ale aj je dobrým prostriedkom aj pre organizátorov EHK ako zlepšiť svoje služby.

(I), (E) a (I/E) predstavuje internú, externú a internú alebo externú príčinu vychýlenia. To znamená, že priradená cieľová hodnota (Assigned value, AV) je vyrátaná zo všetkých výsledkov v metodologickej skupine pozostávajúcej z jednotlivých metód.

1. Obsahuje sprievodný list nejaké vysvetlenie v komentári? Áno (E): Komentár obsahuje poznámky o priemeroch metodických skupín, ktoré sa vzťahujú k priradenej hodnote (AV).
2. Indikuje prijateľné medze vychýlenia značnú odchýlku? NIE (I): Zvážte mieru vychýlenia. Ak sú tolerančné limity vyjadrené v %, nie sú pravdepodobne vhodné pre najnižšie koncentrácie analytu (neistota merania je pri nízkej koncentrácii analytu vyššia ako tolerančný limit. Pri vysokých koncentráciách sú odchýlky často menej zaujímavé (z analytického hľadiska je vždy lepšie minimalizovať chybu).
3. Zhoduje sa odchýlka s predošlými EHK výsledkami? ÁNO (I/E): Pravdepodobne ste túto odchýlku už riešili v minulosti. Ak je odchýlka typická pre metódu (bod 6), príčina môže byť externá. Ak je príčina interná, overte, či interná kontrola kvality a výsledky pacientov boli správne v dobe, keď ste analyzovali kontrolnú vzorku EHK.
4. Boli výsledky internej kontroly kvality v poriadku v dobe keď ste vykonali analýzu kontrolnej vzorky EHK? NIE (I): Ak by to vysvetľovalo príčinu, potom sa musia vykonať interné nápravné opatrenia (NO) vrátane preverenia, či boli v tom čase v poriadku patientske výsledky. Všímajte si trendy.
5. Boli reagencie a kalibrácie v poriadku? NIE (I): Vykonajte také interné NO, ktoré zabráni opakovaniu stavu. To znamená, že je šarža reagentov je správna a expiračná doba reagentov a kalibrátora nebola prekročená. Preverte, či kalibračná krivka je v poriadku.
6. Zmenil výrobca návody k reagentom alebo kalibrátoru alebo mu priradil nové hodnoty? ÁNO (I/E) Ak malo laboratórium zmeniť postup, musíte vykonať príslušné opatrenia.

Obr.: 2 Postupový diagram riešenia chyby vo výsledku EHK



7. Je priradená hodnota nadviazaná na referenčnú metódu a odchýlka reprezentatívna pre vašu metódu? ÁNO (E): Chyba môže byť spôsobená buď priradenou hodnotou alebo úrovňou vašej metódy:
 - a) Preskúmajte, aké sú veľké odchýlky pre ostatné metódy. Ak sú veľmi podobné vašim metódam, priradená hodnota je pravdepodobne nesprávna.
 - b) Analyzujte paralelne referenčný (kontrolný) materiál alebo niekoľko pacient-ských vzoriek inou spoľahlivou metódou.
 - c) Informujte organizátora EHK a upozornite dodávateľa diagnostickej súpravy (výrobca vašej metódy) na túto odchýlku aby mohli vykonať zmenu ich nastavenia.
8. Je priradená hodnota (AV) cieľovou hodnotou a je odchýlka reprezentatívna pre vašu metódu? ÁNO (E):
 - a) Informujte organizátora EHK, že hodnota priradená metodologickej skupine nie je reprezentatívna pre vašu metódu.
 - b) Laboratórium môže trvalo porovnávať svoje výsledky s cieľovou hodnotou metódy, nie s cieľovou hodnotou metodologickej skupiny. Metodická skupina „Neznáma“ (Unknown) alebo „Iná“ (Other) takmer nikdy nie reprezentatívnu pre vašu metódu. Ak nepoznáte žiadne iné hodnoty vašej metódy kontaktujte organizátora EHK a požiadajte ho o túto informáciu.
9. Je priradená hodnota (AV) vyráтанá z pôvodných výsledkov, ktoré neboli lokálne modifikované? NIE (E): V takom prípade (zriedkakedy) by to mohlo viesť k veľkému vychýleniu.
10. Je priradená hodnota (AV) vyráтанá z dostatočného počtu výsledkov? NIE (E): V takom prípade to spôsobuje veľké vychýlenie.
11. Boli dodržané pokyny EHK organizátora? NIE (I): Bola kontrolná vzorka rozpustená v predpísanom objeme? Bola kontrolná vzorka skladovaná podľa pokynov? Skontrolujte, kedy bola kontrolná vzorka doručená do laboratória a kedy bola analyzovaná. Ak nebola analyzovaná okamžite po doručení, ako bola skladovaná?
12. Zaregistroval vám organizátor EHK správnu metódu a správny výsledok? NIE (E): Požiadajte organizátora EHK o opravu a novú správu.
13. Nahlásilo laboratórium správnu metódu a výsledok? NIE (I): Musíte revidovať interné postupy okolo EHK.

14. Boli kontrolné vzorky zaslané správnym spôsobom? NO (E): Ak aj ostatné výsledky naznačujú, že kontrolná vzorka nie je v poriadku, kontaktujte organizátora EHK a overte si, či na príčine môže byť nejaký problém kontrolnej vzorky alebo jej transport.
15. Bola analýza vykonaná spôsobom, ako predpisuje výrobca? NIE (I): Vnútorne (lokálne) modifikácie metódy mohli byť vykonané rôznym spôsobom:
- Zmenil sa objem alebo reagentie v metóde?
 - Bola analýza vykonaná na inom prístroji ako bolo pôvodne zamýšľané výrobcom?
 - Bol niekým výsledok modifikovaný?
 - korekcia smernicou (vynásobené nejakým faktorom) alebo priesečníkom (konštantná hodnota bola prirátaná alebo odrátaná)?
 - bol použitý iný kalibračný materiál?
 - boli použité iné kalibračné hodnoty než dané výrobcom?

Niektoré odpovede na položené otázky môžu vysvetliť vychýlenie. Táto príčina sa považuje za internú a musí byť pri najmenšom dokumentovaná.

16. Je rozptyl výsledkov vašej metódy veľký? ÁNO (E): Ak je rozptyl relevantný, reklamujte u organizátora EHK kvalitu kontrolného materiálu. Niektoré materiály môžu vykazovať veľký rozptyl výsledkov a v takom prípade môže byť variácia veľká vo vzťahu k vašej medze vychýlenia (tolerančnému limitu) bez toho, aby bol rozptyl veľký vo vzťahu k variácii vašej metódy.
17. Ak sa analyzuje niekoľko vzoriek (napr. s rozdielnymi koncentraciami) – je vychýlenie systematické pre všetky? NIE (I/E): Náhodná odchýlka môže byť spôsobená materiálom alebo náhodnou analytickou chybou (odľahlá hodnota). Ak boli koncentrácie vo vzorkách veľmi rozdielne dôkladne preskúmajte či nie je prítomná systematická chyba.
18. Poskytuje opakovaná analýza skladovanej (uschovanej) vzorky vychýlený výsledok? NIE (I): Metóda je teraz pravdepodobne už v poriadku. Preskúmajte výsledky internej kontroly kvality a výsledky patientskych vzoriek v dobe, keď bola vykonaná analýza kontrolného materiálu EHK a vykonajte NO.
19. Poskytuje opakovaná analýza nového kontrolného materiálu poslaného organizátorom EHK znovu vychýlenú hodnotu? NIE (I/E): Bol to pravdepodobne problém

s kontrolným materiálom. Alebo bol poslaný zlý kontrolný materiál alebo sa jeho vlastnosti zmenili počas dopravy alebo počas skladovania v laboratóriu.

20. Je sprievodný list s pokynmi správny? NIE (E): Sú vzorky označené v súlade so sprievodným listom správne? Ak nie, je materiál správny? Zhoduje sa matrica kontrolného materiálu s popisom v sprievodnom liste (napr.: tekutá, lyofilizovaná, zamrazená, atď.)?
21. Zaznamenajte, že bol dodržaný postup detekcie chyby a že príčina chyby nebola zistená. Chyba môže pretrvávať ale nemusí byť pravdepodobne taká významná ak interná kontrola kvality neindikuje žiadnu chybu. Chyba by sa mala preskúmať a odstrániť v nasledujúcich EHK cykloch.

Táto práca je voľným a doplneným prekladom článku „Errors in an EQA result – what is the cause?“ autorov Pal Rustad a Gunn Berit Berge Kristensenová z NKK (Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring), ktorá bola publikovaná v časopise Moodi, 3, 121-125, 2012.