

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Κριτήρια που διαμορφώνουν τους στόχους ποιότητας σε ένα κλινικό εργαστήριο

Ο χώρος της υγείας, τόσο σε επίπεδο δημόσιου όσο και σε επίπεδο ιδιωτικού τομέα, είναι χώρος παραγωγής και παροχής υπηρεσιών. Η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών είναι καθοριστικά επιβεβλημένη. Η ύπαρξη διεθνών προτύπων, η νομοθεσία, το θεσμικό πλαίσιο και οι κατευθυντήριες οδηγίες εξυπηρετούν την εφαρμογή, την παρακολούθηση και την αξιολόγηση συστημάτων διαχείρισης ποιότητας. Η ποιότητα των βιοχημικών εξετάσεων υπόκειται σε συστήματα ελέγχου και διασφάλισης της ποιότητας, που πιστοποιούν την τεχνική επάρκεια του σύγχρονου βιοχημικού εργαστηρίου και βελτιώνουν την οργάνωσή του, περιορίζουν τον αριθμό των σφαλμάτων, αναβαθμίζουν την αξιοπιστία των αναλύσεων, με απώτερο στόχο την ασφάλεια των ασθενών και τη βελτίωση της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης, ενώ, παράλληλα, μειώνονται κόσθη και ημέρες νοσηλείας, εξοικονομούνται πόροι, περιορίζεται η πιθανότητα επανεισαγωγής ασθενούς σε νοσοκομειακές δομές και μονάδες ή η λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα εργαστήρια παράγουν αποτελέσματα τα οποία οφείλουν και πρέπει να είναι ορθά, ακριβή και αξιόπιστα, σε εύλογα σύντομο χρονικό διάστημα, με σκοπό να αποτελούν αδιάσειστο, ασφαλές εργαλείο στη φαρέτρα των κλινικών ιατρών. Τα εργαστηριακά αποτελέσματα είναι καθοριστικής σημασίας προϋπόθεση για τη διάγνωση, την πρόγνωση, τη θεραπεία και τη νοσοκομειακή διαχείριση του ασθενούς. Παράλληλα, μειώνονται κόσθη και ημέρες νοσηλείας, εξοικονομούνται πόροι, περιορίζεται η πιθανότητα επανεισαγωγής ασθενούς σε νοσοκομειακές δομές και μονάδες ή η λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση.¹

Περίπου το 70–85% των κλινικών αποφάσεων λαμβάνονται στη βάση των πληροφοριών από τα εργαστηριακά αποτελέσματα.¹ Ως εκ τούτου, η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών των κλινικών εργαστηρίων, στην προκειμένη περίπτωση των εξετάσεων-αναλύσεων-δοκιμασιών, καθορίζει την εγκυρότητα σε όλα τα στάδια της διαδικασίας δοκιμών,

εξασφαλίζοντας την ορθά πολύτιμη λήψη απόφασης και την αποτελεσματική φροντίδα ασθενών. Τα βιοχημικά εργαστήρια εφαρμόζουν προγράμματα αξιολόγησης και παρακολούθησης της ποιότητας σε καθημερινή βάση, ενώ στην κατεύθυνση αυτή συνέβαλαν οι αυτοματοποιημένες καινοτομίες που εισήχθησαν.

Για την επίτευξη και τη διατήρηση της ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια απαιτείται η εισαγωγή στόχων και η διαρκής παρακολούθησή τους.

2. ΣΤΟΧΟΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Η υιοθέτηση στόχων από ένα εργαστήριο δοκιμών και διακριβώσεων συνιστά βασική απαίτηση του ISO 17025. Σύμφωνα με την παράγραφο του προτύπου ISO 17025 που έχει τίτλο «Βελτίωση», το εργαστήριο πρέπει να βελτιώνει συνεχώς την αποτελεσματικότητα του συστήματος διαχείρισής του μέσω της πολιτικής ποιότητας, των στόχων ποιότητας, των αποτελεσμάτων από τις επιθεωρήσεις, της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(3):305–312
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(3):305–312

Μ. Σταμούλη,¹
Α. Μουρτζίκου,²
Π. Καρκαλούσος³

¹Βιοχημικό Εργαστήριο, Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

²Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«Αττικόν», Χαϊδάρι

³Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Χαϊδάρι

Criteria in the determination of
quality goals in a clinical laboratory

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αξιολόγηση του ιατροτεχνολογικού
εξοπλισμού
Διεθνές λεξιλόγιο της Μετρολογίας
Εργαστηριακό πληροφοριακό
σύστημα
Όρια λήψης απόφασης
Σύστημα διαχείρισης ποιότητας

Υποβλήθηκε 21.9.2020
Εγκρίθηκε 2.10.2020

ανάλυσης δεδομένων, των διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών και της ανασκόπησης από τη διοίκηση. Οι στόχοι σχετίζονται με τις επιθυμητές επιδόσεις του εργαστηρίου σε διάφορα πεδία εφαρμογής του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (ΣΔΠ), εντός μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου.

Η ποσοτικοποίηση των επιδόσεων του εργαστηρίου, αλλά και η αξιολόγηση της πορείας υλοποίησης ενός στόχου μπορούν να επιτευχθούν σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση δεικτών, οι οποίοι προκύπτουν από ένα σύνολο πρωτογενών ή και δευτερογενών στοιχείων και πληροφοριών εφαρμογής του ΣΔΠ ύστερα από στατιστική επεξεργασία. Οι δείκτες παρέχουν συγκεκριμένες και εστιασμένες πληροφορίες, από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τις επιδόσεις λειτουργίας του εργαστηρίου, να παρακολουθούνται οι διαχρονικές τάσεις εξέλιξης των επιδόσεων, να παρέχεται η δυνατότητα πρόβλεψης μελλοντικών τάσεων και να καθορίζονται ποσοτικοί στόχοι σε συνδυασμό με τις τάσεις εξέλιξης τους και τις φιλοδοξίες του εργαστηρίου.

Γενικότερα, η άντληση ασφαλών συμπερασμάτων από τη χρήση των δεικτών ως μηχανισμών πληροφόρησης προϋποθέτει την ορθή χρήση τους και την αξιόπιστη ανάλυσή τους. Επί πλέον, η χρήση των διαφόρων δεικτών προϋποθέτει την ύπαρξη εγκυρότητας, αξιοπιστίας, ευαισθησίας και ειδικότητας του κάθε δείκτη. Η εγκυρότητα ή πιστότητα (validity) αφορά στην αποτελεσματική μέτρηση όσων πρέπει να μετρήσει ο δείκτης. Η αξιοπιστία (reliability) έχει ως επακόλουθο τη λήψη των ίδιων αποτελεσμάτων, ακόμη και αν ο δείκτης χρησιμοποιείται από διαφορετικά άτομα, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Η ευαισθησία (sensitivity) δείχνει ότι ο δείκτης πρέπει να είναι ευαίσθητος στις αλλαγές της κατάστασης ή του φαινομένου που μελετάται. Η ειδικότητα (specificity) ενός δείκτη σημαίνει ότι ο δείκτης θα μετρήσει τις αλλαγές μόνο της συγκεκριμένης κατάστασης ή του φαινομένου που μελετάται. Τέλος, βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή τους είναι να είναι μετρήσιμοι (measurable), να βασίζονται σε δεδομένα και πληροφορίες που μπορούν να καταγραφούν και να μετρηθούν, να είναι σημαντικοί όσον αφορά στη διαδικασία που έχουν επιλεγεί για την αξιολόγηση και αποτελεσματικοί ως προς την επίτευξη των στόχων που έχουν τεθεί.

2.1. Στόχοι που καθορίζονται από κανονισμούς, από εθνικούς και διεθνείς φορείς ή από δι-εργαστηριακά σχήματα ελέγχου ποιότητας

Εφαρμόζοντας ένα ΣΔΠ στο κλινικό εργαστήριο εννοείται ότι οι υπηρεσίες υψηλής ποιότητας πρέπει να φέρουν

ως εγγύηση τη συμμόρφωση με εθνικές και διεθνείς κανονιστικές διατάξεις, όπως είναι το πρότυπο ISO 15189, οι ευρωπαϊκές οδηγίες, οι οδηγίες της Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) και της Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK; guideline of the German Medical Association on quality assurance in medical laboratory examinations). Με τον τρόπο αυτόν τα αποτελέσματα είναι βασισμένα σε κανόνες, είναι συγκρίσιμα μεταξύ εργαστηρίων και μεταξύ κρατών, και συνεισφέρουν στην ορθή διάγνωση επ' ωφελεία του ασθενούς.²⁻⁶ Για παράδειγμα, οι οδηγίες της RiliBÄK περιλαμβάνουν ένα ΣΔΠ παρόμοιο με το ISO 15189 και ένα εγχειρίδιο με στόχους αναλυτικής επίδοσης που αφορούν στα προγράμματα εσωτερικού και εξωτερικού ελέγχου ποιότητας.²⁻⁶ Ακόμη, περιλαμβάνουν πολλούς πίνακες με τις αναλυτικές απαιτήσεις για 84 ποσοτικές και 50 ημι-ποσοτικές εξετάσεις σε ορό, ολικό αίμα, ούρα και βιολογικά υγρά. Οι πίνακες των ποσοτικών μετρήσεων περιέχουν λεπτομερείς πληροφορίες για κάθε εξέταση σχετικά με τον υπολογισμό της Root Mean Square of Measurement Deviation (RMSMD), το εύρος του, τη μέγιστη επιτρεπτή απόκλιση και τον τρόπο ορισμού της τιμής-στόχου στα προγράμματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας. Ο αυτόματος υπολογισμός της RMSMD έχει ενσωματωθεί στο Laboratory Information System (LIS) των εργαστηρίων.⁴⁻⁷

Σκοπός των δι-εργαστηριακών σχημάτων ελέγχου ποιότητας είναι η σύγκριση της επίδοσης του εργαστηρίου με την καλύτερη επίδοση από την ομάδα των εργαστηρίων που συμμετέχουν στο πρόγραμμα. Επί πλέον, σε περίπτωση κακής επίδοσης, το εργαστήριο μπορεί να εφαρμόσει διορθωτικές ενέργειες και να αξιολογήσει τα αποτελέσματά τους μέσω του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας.³ Οι κατασκευαστές υλικών και αντιδραστηρίων μπορούν μέσω του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας να αξιολογήσουν τα προϊόντα τους μετά την πώληση και να αφυπνιστούν σε περίπτωση που παρατηρηθούν αναλυτικά προβλήματα, όπως αυτά ορίζονται από το πρότυπο EN 14136.⁸ Η ευρύτερη ιατρική κοινότητα μπορεί να χρησιμοποιήσει τα αποτελέσματα του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας για την αξιολόγηση των τιμών αναφοράς και των ορίων απόφασης για κάθε εξέταση.^{5,9} Όσον αφορά στους αναλυτικούς στόχους, που βασίζονται σε προγράμματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας, υπάρχουν προγράμματα στα οποία υπάρχει μια κοινή τιμή-στόχος για κάθε συγκεκριμένη εξέταση και προγράμματα όπου υπάρχει τιμή-στόχος ανάλογα με την αναλυτική μέθοδο ή τον αναλυτή. Οι τιμές-στόχοι και τα όρια κυμαίνονται πολύ μεταξύ των διαφόρων προγραμμάτων, ενώ σε κάποια από αυτά ορίζονται βάσει κανονιστικών διατάξεων. Επίσης, έχει μεγάλη σημασία η φιλοσοφία στην οποία βασίζεται το πρόγραμμα. Οι στόχοι ενός προγράμματος μπορεί να

είναι τέτοιοι ώστε να τους επιτυγχάνει κάθε εργαστήριο το οποίο έχει ένα βασικό αποδεκτό επίπεδο ποιότητας ή πολύ υψηλοί ώστε να τους επιτυγχάνει ένα εργαστήριο μόνο αν έχει αναπτύξει ιδιαίτερες πρακτικές και βελτιώσεις στις μεθόδους που εφαρμόζει.^{5,9,10}

2.2. Στόχοι που βασίζονται στη βιολογική διακύμανση

Πολλές επιστημονικές ομάδες έχουν προτείνει στόχους που βασίζονται στη βιολογική διακύμανση. Έχει προταθεί, η επιθυμητή αναλυτική επίδοση να είναι εκφρασμένη ως ο συντελεστής μεταβλητότητας, ίση ή μικρότερη από την ενδο-ατομική βιολογική διακύμανση $CV_A \leq 0,5 CV_i$.⁹ Ωστόσο, επειδή υπάρχουν αναλύσεις για τις οποίες δεν μπορεί να επιτευχθεί ο εν λόγω στόχος με τις αναλυτικές τεχνικές που διατίθενται μέχρι σήμερα, συστήθηκε η χρήση της ελάχιστης αποδεκτής αναλυτικής επίδοσης $CV_A \leq 0,75 CV_i$ και ως βέλτιστη επίδοση $CV_A \leq 0,25 CV_i$.^{11,12} Ως επιθυμητό αναλυτικό bias έχει προταθεί η τιμή $0,25 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2}$, με βέλτιστο επίπεδο $0,125 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2}$ και ελάχιστο επίπεδο $0,375 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2}$.⁹⁻¹¹

Αναφορικά με τη βιολογική διακύμανση υπάρχουν ακόμη αρκετά θέματα προς διερεύνηση. Το σημαντικότερο είναι ότι οι σχετικές μελέτες για τον υπολογισμό της δεν έχουν διενεργηθεί με ένα κοινό και διεθνώς αποδεκτό πρωτόκολλο όσον αφορά στην επιλογή των ασθενών, στη συλλογή των δειγμάτων, στη συντήρηση και στη φύλαξή τους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, δεν έχουν συλληχθεί με προτυποποιημένη μεθοδολογία που να περιλαμβάνει ερωτηματολόγια για την κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων και κριτήρια αποκλεισμού ή επιλογής.^{10,12,13} Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα βιολογικής μεταβλητότητας για κάποιες παραμέτρους, ενώ για αρκετές τα δεδομένα είναι περιορισμένα (για 129 παραμέτρους υπάρχουν 2-9 δημοσιεύσεις και για 202 παραμέτρους από μία δημοσίευση). Μεταξύ διαφόρων δημοσιεύσεων που αφορούν στην ίδια παράμετρο, πολλές φορές παρατηρείται πολύ μεγάλη διακύμανση. Παράδειγμα, για τα τριγλυκερίδια έχουν καταγραφεί διαφορές από 2,1-39%.^{7,14} Επί πλέον, δεν υπάρχουν διαστήματα εμπιστοσύνης για τις εκτιμήσεις της βιολογικής διακύμανσης.¹⁵ Προς την κατεύθυνση της εναρμόνισης και της συγκρισιμότητας των δεδομένων σχετικά με τη βιολογική διακύμανση εργάζεται η αρμόδια επιτροπή της Ομάδας Εργασίας για τη Βιολογική Παραλλαγή (Biological Variation Working Group, BVWG) της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM).^{16,17}

2.3. Στόχοι που βασίζονται σε έρευνες σχετικά με τις ανάγκες και τις απαιτήσεις των κλινικών ιατρών

Στην περίπτωση αυτή, οι στόχοι τίθενται σύμφωνα με τη χρησιμότητα που αποδίδουν οι κλινικοί ιατροί στα εργαστηριακά αποτελέσματα και βασίζονται είτε σε δεδομένα από ιατρικά άρθρα σχετικά με το πώς μια αλλαγή στα αποτελέσματα του ασθενούς προκαλεί τροποποίηση στη θεραπεία και την αντιμετώπισή του είτε σε δεδομένα από μελέτες περιπτώσεων.^{18,19} Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στο πώς αξιολογείται ο δείκτης reference change value (RCV) με τις απαντήσεις. Οι διαφορές στην αξιολόγησή του είναι εντυπωσιακές, λόγω διαφορών σε γνώση, σε εμπειρίες, αλλά και σε έλλειψη εξοικείωσης με την έννοια της βιολογικής διακύμανσης που εμπεριέχει ο δείκτης και το πώς αυτή επηρεάζει τα εργαστηριακά αποτελέσματα.^{18,19} Είναι γνωστό ότι η χαμηλή αναλυτική επίδοση και η έλλειψη ακρίβειας στα εργαστηριακά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε εκείνα που βρίσκονται κοντά στο όριο απόφασης, έχουν πολλές φορές δυσμενείς επιπτώσεις για τον ασθενή (κακή ταξινόμηση και διαχείριση του προβλήματός του). Χαρακτηριστικό παράδειγμα του συγκεκριμένου τύπου είναι η μεγάλη διακύμανση στις αναλυτικές επιδόσεις των διαφόρων ανοσολογικών μεθόδων μέτρησης της παραθορμόνης (PTH).²⁰

2.4. Στόχοι που βασίζονται στις επιπτώσεις των αποτελεσμάτων των ιατρικών εξετάσεων

Οι επιπτώσεις καθορίζονται από τα διάφορα ενδιαφερόμενα μέρη (ασθενείς, κοινωνικές ομάδες, εργαζόμενοι στον κλάδο της υγείας, φορείς πολιτικής υγείας) και χωρίζονται σε κλινικές επιπτώσεις (θνησιμότητα, θνητότητα, ποσοστό επιπλοκών, ποιότητα ζωής, βαθμός ικανοποίησης από την υπηρεσία υγείας), σε λειτουργικές (χρόνοι αναμονής, χρόνοι νοσηλείας, ποσοστό επανεξετάσεων) και σε οικονομικές επιπτώσεις (περιλαμβάνουν τόσο το κόστος της εργαστηριακής εξέτασης όσο και κόστη που αφορούν σε εξοικονόμηση πόρων από έγκαιρη διάγνωση ή μείωση του χρόνου νοσηλείας).^{15,17,21} Οικονομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά μιας ανάλυσης επηρεάζουν αποφάσεις για τις προμήθειες αντιδραστηρίων και τον ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό (μηχανήματα). Για παράδειγμα, η επιλογή μέτρησης τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hs-TnI) για περιστατικά από τα τμήματα επειγόντων περιστατικών (TEΠ) σε σχέση με τις συνήθεις μεθόδους μέτρησης της τροπονίνης. Η hs-TnI ανιχνεύει το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου νωρίτερα σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους μέτρησης της τροπονίνης και οδηγεί σε ταχύτερη λήψη απόφασης και εφαρμογής θεραπείας. Στη συγκεκριμένη προσέγγιση υπάρχουν ακόμη αρκετοί περιορισμοί, επειδή

δεν έχουν εκπονηθεί πολλές σχετικές μελέτες και γιατί η σχέση μεταξύ επιπτώσεων και αναλυτικής επίδοσης είναι έμμεση και επομένως δύσκολη η μέτρηση.^{15,17,21}

2.5. Στόχοι που βασίζονται σε κριτήριο αιχμής

Στην περίπτωση αυτή, ως κριτήριο αιχμής (state-of-the-art) εννοείται το υψηλότερο επίπεδο αναλυτικής επίδοσης που είναι τεχνικά εφικτό και χαρακτηρίζει μικρό αριθμό εργαστηρίων.^{7,16,17} Για να επιτύχουν και τα υπόλοιπα εργαστήρια το εν λόγω επίπεδο πρέπει να γίνουν σημαντικές βελτιώσεις στις πρακτικές που εφαρμόζουν. Αν το επιθυμητό είναι η ακόμη υψηλότερη επίδοση, τότε απαιτείται βελτίωση της τεχνολογίας. Ως σχόλιο για την εν λόγω προσέγγιση μπορεί να αναφερθεί ότι θα ήταν εφικτό να υπάρχει ένα αξιόπιστο εργαστηριακό αποτέλεσμα που βοηθά τον ασθενή και τον ιατρό στο έργο του και με χαμηλότερο επίπεδο τεχνολογίας.^{19,21-23} Η αξιολόγηση του ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού (health technology assessment, ΗΤΑ) είναι το κατάλληλο εργαλείο για να εξεταστεί αν μια νέα και καινοτόμος τεχνολογία (αναλυτής ή αναλυτική μέθοδος) είναι περισσότερο αποτελεσματική, καθώς και το κόστος εφαρμογής της και οι επιπτώσεις που θα έχει αυτή στο σύστημα υγείας.^{24,25} Η αξιολόγηση του συγκεκριμένου τύπου είναι ιδιαίτερα δύσκολη, συνδυάζει πολλές μετρήσεις και στοιχεία, ενώ απαιτείται μεγάλη προσοχή γιατί πολλές φορές υπερεκτιμώνται ή υποεκτιμώνται οι επιπτώσεις της εφαρμογής.^{3,24,25} Παράδειγμα, μια νέα αναλυτική μέθοδος για ανίχνευση αντισώματος έναντι μικροβιακού παράγοντα με μεγάλη ευαισθησία. Η εφαρμογή της μπορεί να οδηγεί σε πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με συνέπεια να απαιτούνται άλλες επιβεβαιωτικές δοκιμασίες για την αρχική διάγνωση, με αυξημένο τελικό συνολικό κόστος.

2.6. Στόχοι που βασίζονται στο ανώτερο επιτρεπτό αναλυτικό σφάλμα

Η προσέγγιση αυτή έχει ως εμπνευστή της τον Westgard και αποτελεί βασικό τμήμα της αναλυτικής επίδοσης παγκοσμίως.⁵ Το αναλυτικό σφάλμα είναι μια πολύ σημαντική συνιστώσα των στόχων ποιότητας. Ποιο επίπεδο αναλυτικού σφάλματος είναι ανεκτό χωρίς να ακυρώνεται η ιατρική χρησιμότητα της εξέτασης; Το ανώτερο επιτρεπτό αναλυτικό σφάλμα (TEa) είναι το συνολικό σφάλμα που είναι ιατρικά ή νομικά αποδεκτό. Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας, ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας και η επίδοση «6 σίγμα» συνδέονται άμεσα με αυτό. Ο υπολογισμός του και η θεωρητική του βάση έχουν αναλυθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία.^{2,5,23} Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη σχέση για τον υπολογισμό του είναι $TEa = Bias + Z \times CV_A$, όπου

συνήθως το $Z=1,65$ για μονόπλευρο έλεγχο με επίπεδο σημαντικότητας 95%. Το TEa συνδυάζει το bias και την imprecision (έλλειψη πιστότητας) σε έναν σταθερό αριθμό, γεγονός που είναι εφικτό μόνο όταν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ τους. Στα μοντέλα που βασίζονται στη βιολογική διακύμανση, η σχέση μεταξύ bias και imprecision περιγράφεται από καμπύλη γραμμή. Στις περιπτώσεις αυτές υπολογίζεται από άλλες σχέσεις και δεν είναι σταθερός αριθμός.^{26,27} Το μοντέλο Gowans περιγράφει τη σχέση μεταξύ bias και imprecision, με την παραδοχή ότι το 4,6% των αποτελεσμάτων βρίσκονται εκτός των ορίων αναφοράς.²⁸

Το μέγιστο επιτρεπτό bias ισούται με $0,275 \times CV_B$ και μέγιστη imprecision με $0,597 \times CV_B$. Στο μοντέλο Gowans, το TEa λαμβάνει τιμές μεταξύ $0,275 \times CV_B$ (όταν imprecision=0) και $0,597 \times CV_B$ (όταν bias=0).

2.6.1. Το μοντέλο reference change value

Το μοντέλο reference change value (RCV) βασίζεται στη βιολογική διακύμανση και στις παρατηρήσεις, καθώς και στα δεδομένα πολλών μελετών, σύμφωνα με τις οποίες εξ αιτίας της ενδο-ατομικής μεταβλητότητας ορισμένα άτομα έχουν τιμές:²⁹⁻³² (α) που αλλάζουν από εντός σε εκτός των ορίων αναφοράς, (β) πάντα εκτός των ορίων αναφοράς, και (γ) πάντα εντός των ορίων αναφοράς, ακόμη κι αν συμβαίνουν ιατρικά σημαντικές αλλαγές στις τιμές αυτές.

Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορούμε να αποφανθούμε σχετικά με το αν η διαφορά μεταξύ δύο τιμών είναι πραγματικά σημαντική, κάνοντας χρήση του κριτηρίου: $RCV = 2^{0,5} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{0,5}$. Όπου $Z=1,96$ (σημαντική διαφορά) για δίπλευρο έλεγχο σε επίπεδο σημαντικότητας 95% και $Z=2,58$ (πολύ σημαντική διαφορά) για δίπλευρο έλεγχο σε επίπεδο σημαντικότητας 99%, CV_A είναι η αναλυτική διακύμανση και υπολογίζεται από τον έλεγχο ποιότητας, και CV_I είναι η ενδο-ατομική βιολογική μεταβλητότητα και υπολογίζεται από τους κατάλληλους πίνακες.²⁹⁻³²

2.6.1.1. Παράθεση παραδείγματος εφαρμογής του RCV. Από τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας για την αλκαλική φωσφατάση (ALP) προκύπτει μέση τιμή 40 U/L, τυπική απόκλιση (standard deviation, SD) 0,56 U/L και $CV_A = 0,56 / (40 \times 100) = 1,4\%$. Η ενδο-ατομική βιολογική μεταβλητότητα για την ALP ισούται με 6,4%.

Οπότε, αντικαθιστώντας στον παραπάνω τύπο της RCV, προκύπτει: $RCV_{95\%} = 2^{0,5} \times 1,96 \times (1,4^2 + 6,4^2)^{0,5} = 18\%$, $RCV_{99\%} = 2^{0,5} \times 2,58 \times (1,4^2 + 6,4^2)^{0,5} = 24\%$.

Επομένως, αν το εργαστήριο επιθυμεί να εντοπίζει πολύ σημαντικές διαφορές στις τιμές της ALP, θα ορίσει

τη διαφορά 24% σε διαδοχικές τιμές ή διαφορά τιμής ίση με $(40 \times 24) / 100 = 9,6$ IU/L.

Πρόσφατα προτάθηκε η χρήση του RCV για περισσότερα από δύο αποτελέσματα, ενσωματώνοντας στους υπολογισμούς όλα τα δεδομένα από τις επαναλήψεις (repeat testing) που γίνονται όταν παρατηρείται διαφορά στις τιμές του ασθενούς, προσέγγιση η οποία επιτρέπει την ανίχνευση ακόμη μικρότερων μεταβολών.³³ Για n_1 μετρήσεις της αρχικής τιμής και n_2 μετρήσεις της νέας τιμής, η εξίσωση λαμβάνει τη μορφή $RCV = Z \times C_{A+H} \times (1/n_1 + 1/n_2)^{1/2}$, όπου C_{A+H} είναι η συνδυασμένη μεταβλητότητα (άθροισμα αναλυτικής μεταβλητότητας και ενδο-ατομικής βιολογικής μεταβλητότητας).

2.7. Στόχοι που βασίζονται στην αβεβαιότητα των μετρήσεων

Η προσέγγιση που βασίζεται στην αβεβαιότητα των μετρήσεων τυγχάνει ευρείας αποδοχής από το πεδίο της Μετρολογίας. Ορισμένοι ερευνητές τη θεωρούν αντίθετη προς την προσέγγιση του αναλυτικού σφάλματος, με το επιχείρημα ότι το TE και το TEa δεν περιλαμβάνονται ως ορισμοί μεγεθών, ούτε στο διεθνές λεξιλόγιο της Μετρολογίας (international vocabulary of metrology), ούτε στη σχετική οδηγία (guide to the expression of uncertainty in measurement, GUM).³⁴⁻³⁶

Το TE ορίζει μια περιοχή γύρω από την «αληθή» τιμή, μέσα στην οποία εμπίπτει το εργαστηριακό αποτέλεσμα με συγκεκριμένη πιθανότητα. Η αβεβαιότητα ορίζει μια περιοχή γύρω από το εργαστηριακό αποτέλεσμα μέσα στην οποία εμπίπτει η «αληθής» τιμή με συγκεκριμένη πιθανότητα. Είναι δηλαδή και τα δύο μέτρα της αξιοπιστίας του αποτελέσματος, αλλά από άλλη οπτική.^{34,36} Έχουν διατυπωθεί πολλές απόψεις υπέρ ή κατά και των δύο προσεγγίσεων. Ο Westgard θεωρεί το αναλυτικό σφάλμα ως μέτρο της ακρίβειας της μέτρησης και την αβεβαιότητα ως μέτρο της ιχνηλασιμότητας της μέτρησης.³⁶ Γεγονός πάντως είναι ότι η αβεβαιότητα πρέπει να ενσωματωθεί στους στόχους ποιότητας ως μια νέα ευκαιρία για περαιτέρω βελτίωση των υπηρεσιών του κλινικού εργαστηρίου και πρέπει να θεωρηθεί ως θετική εξέλιξη της προσέγγισης που βασίζεται στο αναλυτικό σφάλμα.³⁴⁻³⁷

2.8. Στόχοι που βασίζονται στα όρια αναφοράς

Τα όρια αναφοράς για κάποια εργαστηριακή εξέταση είναι ουσιαστικά ένα διάστημα εμπιστοσύνης για τα αποτελέσματα του υγιούς πληθυσμού. Επί πλέον, υπάρχουν και ειδικά όρια αναφοράς για ουσίες που δεν ανιχνεύονται υπό

φυσιολογικές συνθήκες στα υγιή άτομα (θεραπευτικά επίπεδα φαρμάκων, όρια ανίχνευσης τοξινών), καθώς και όρια αναφοράς τα οποία καθορίζονται από τον νόμο (επίπεδα αιθυλικής αλκοόλης). Σε αντίθεση με τα όρια αναφοράς τα οποία επιβεβαιώνουν την απουσία ασθένειας με μεγάλη πιθανότητα (συνήθως 95%), υπάρχουν και τα όρια λήψης απόφασης (clinical decision limits) που εστιάζουν στην επιβεβαίωση της νόσου με μεγάλη ευαισθησία. Επειδή τα άτομα διαφέρουν πολύ μεταξύ τους, τόσο οι υγιείς όσο και οι ασθενείς, τα όρια αναφοράς και τα όρια απόφασης μπορούν να διαφοροποιηθούν. Για παράδειγμα, τα όρια αναφοράς των ορμονών είναι διαφορετικά ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, και τα όρια απόφασης για την αντίσταση στην ινσουλίνη διαφέρουν στις έγκυες γυναίκες.³⁸⁻⁴⁰ Για ορισμένες κλινικές καταστάσεις μπορούν να υπάρχουν περισσότερα από ένα όρια απόφασης. Στην περίπτωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) η τιμή 6,5% έχει οριστεί ως κατώφλι διάγνωσης για τον σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, υπάρχει και δεύτερο όριο, η τιμή 5,6%, η οποία ορίζει ένα προ-διαβητικό στάδιο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος.^{41,42} Στην περίπτωση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) είναι πολύ δύσκολο να τεθούν όρια απόφασης μεταξύ καλοήθους υπερτροφίας προστάτη, κακοήθειας και προστατίτιδας.⁴³

Ο υπολογισμός των ορίων αναφοράς είναι ένα δύσκολο έργο και απαιτεί σωστά σχεδιασμένη μεθοδολογία. Η επιλογή του πληθυσμού αναφοράς πρέπει να γίνει προσεκτικά, να περιλαμβάνει υγιή άτομα και να γίνει με σαφώς καθορισμένα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού. Το μέγεθος του δείγματος πρέπει να είναι το κατάλληλο. Η συλλογή των δειγμάτων πρέπει να λάβει χώρα την ίδια ώρα της ημέρας, υπό τις ίδιες συνθήκες και σε φιαλίδια της ίδιας παρτίδας. Η ανάλυση των δειγμάτων πρέπει να πραγματοποιηθεί σε συνθήκες χαμηλότερης δυνατής αναλυτικής μεταβλητότητας (ίδιος αναλυτής, ίδιοι χειριστές, ίδια αντιδραστήρια, ίδιοι βαθμονομητές και υλικά ελέγχου). Κάθε μέτρηση γίνεται δύο φορές. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων πρέπει να πραγματοποιηθεί με κατάλληλες στατιστικές μεθόδους. Ελέγχεται η κανονικότητα των δεδομένων, γίνεται μετασχηματισμός των δεδομένων, όπου απαιτείται, έλεγχος ακραίων τιμών και ανάλυση διακύμανσης.^{38,39,44} Τα όρια αναφοράς τα οποία προτείνονται από τους κατασκευαστές διαφέρουν σημαντικά, κυρίως λόγω της μεθοδολογίας υπολογισμού τους. Επίσης, διαφέρουν τα όρια αναφοράς μεταξύ εργαστηρίων σε παγκόσμιο επίπεδο και γίνεται εντατική προσπάθεια για την εναρμόνισή τους. Όσον αφορά στα όρια απόφασης, αυτά ορίζονται από επιστημονικές ομάδες και φορείς.^{38,44-46}

2.9. Στόχοι που αφορούν σε ποιοτικές αναλύσεις

Οι ποιοτικές αναλύσεις έχουν ως αποτέλεσμα δεδομένα από κατηγορικές κλίμακες (nominal) ή από κλίμακες διάταξης (ordinal) και τα αποτελέσματά τους χαρακτηρίζονται από μεγάλη αβεβαιότητα. Παλαιότερα είχε υιοθετηθεί ο όρος «ημι-ποσοτικές μετρήσεις», ο οποίος τείνει να καταργηθεί.⁴⁷ Είναι πολύ δύσκολο να οριστούν στόχοι επίδοσης για τις αναλύσεις του συγκεκριμένου τύπου και συνήθως τίθενται ανάλογα με τη χρησιμότητα της εξέτασης. Όταν η εξέταση χρησιμοποιείται για διαλογή (screening) και το θετικό αποτέλεσμα θα επιβεβαιωθεί με δεύτερη περισσότερο ειδική δοκιμασία, όπως είναι η εξέταση για την ανίχνευση του ιού της ηπατίτιδας Β, το επιθυμητό είναι η μεγάλη ευαισθησία. Όταν χρησιμοποιείται για να αποκλείσει την παρουσία κάποιου παράγοντα ή ουσίας, όπως η δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου Strep A, τότε απαιτείται μεγάλη ειδικότητα. Σε αρκετές περιπτώσεις, οι στόχοι ορίζονται από νόμους και διατάξεις.^{4-7,16,47} Επί πλέον, απαιτείται εναρμόνιση στον τρόπο έκφρασης των αποτελεσμάτων. Η ισχύουσα πρακτική είναι η διατύπωση εκφράσεων όπως θετικό-αρνητικό (δοκιμασία εγκυμοσύνης), ναι-όχι (δοκιμασία PCR για την ανίχνευση κάποιας μεταλλαγής-μετάλλαξης), -/+ / ++, όπου ++ αντιστοιχεί σε επίπεδα της ουσίας 10–20 (ταινίες ούρων). Αυτοί οι τρόποι έκφρασης δημιουργούν συγχύσεις και παρερμηνείες και χρειάζονται περαιτέρω βελτίωση.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ποιότητα στις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας γενικά, αλλά και των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ειδικότερα, είναι πλέον επιβεβλημένες, αναγκαίες και πολλαπλά απαραίτητες. Το νομικό και το θεσμικό πλαίσιο που διέπει την εφαρμογή, την παρακολούθηση, την αξιολόγηση, τη διόρθωση και τον επαναπροσδιορισμό του συστήματος διαχείρισης ποιότητας αποτελεί μέγιστο εργαλείο προς την κατεύθυνση της επίτευξής του.

Τα βιοχημικά εργαστήρια εφαρμόζουν προγράμματα αξιολόγησης και παρακολούθησης της ποιότητας σε καθημερινή βάση, με αρωγό την εισαγωγή αυτόματων τεχνολογικών καινοτομιών. Για την επίτευξη και τη διατήρηση της ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια απαιτείται η εισαγωγή στόχων και η διαρκής παρακολούθησή τους. Ο σχεδιασμός του προγράμματος ελέγχου ποιότητας του κλινικού εργαστηρίου βασίζεται στον κύκλο ποιότητας Plan-Do-Check-Act, με στόχο τη συνεχή βελτίωση.

Η υιοθέτηση στόχων από ένα εργαστήριο δοκιμών και διακριβώσεων συνιστά βασική απαίτηση του ISO 17025 και του ISO 15189.

Οι στόχοι σχετίζονται με τις επιθυμητές επιδόσεις του εργαστηρίου σε διάφορα πεδία εφαρμογής του ΣΔΠ, μέσα σε μια καθορισμένη χρονική περίοδο.

ABSTRACT

Criteria in the determination of quality goals in a clinical laboratory

M. STAMOULI,¹ A. MOURTZIKOU,² P. KARKALOUSOS³

¹Laboratory of Biochemistry, Naval and Veterans Hospital of Athens, Athens, ²"Attikon" University General Hospital, Haidari, Attica, ³Faculty of Biomedical Sciences, University of West Attica, Haidari, Attica, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(3):305–312

The health sector, in both the private and the public field, produces and provides health care services. The quality of health services is crucial and plays an essential role in the provision of these services, and quality control is mandatory. International standards, legislation, the institutional framework and guidelines all assist in the implementation, monitoring and evaluation of quality management systems (QMS). In the clinical laboratory, the quality of the biochemical tests conducted is a part of the quality control and assurance systems. Each clinical laboratory sets its own goals, in order to implement and achieve a QMS. The quantification of laboratory performance and the evaluation of an implemented goal in QMS can be achieved by the use of quality indicators.

Key words: Clinical decision limits, Health technology assessment, International vocabulary of metrology, Laboratory information system, Quality management system, Root mean square of measurement deviation

Βιβλιογραφία

1. ATHANASIADOU ZS, MOURTZIKOU A, STAMOULI M, KARKALOUSOS PL. Quality indicators for the performance evaluation at a biochemistry laboratory: QIs for a biochemistry laboratory. *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare* 2020, 9:18–33
2. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 15189:2012: Medical laboratories – requirements for quality and competence. ISO, Geneva, 2012
3. BAIS R, ARMBRUSTER D, JANSEN RTP, KLEE G, PANTEGHINI M, PASSARELLI J ET AL. Defining acceptable limits for the metrological traceability of specific measurands. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:973–979
4. ORTH M. Are regulation-driven performance criteria still acceptable? – The German point of view. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:893–898
5. WESTGARD JO, WESTGARD SA. The quality of laboratory testing today: An assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. *Am J Clin Pathol* 2006, 125:343–354
6. BEIER C. Recommended changes of the current version of the German Rili-BAEK. *J Lab Med* 2019, 43:225–233
7. HAECKEL R, WOSNIOK W, STREICHERT T. Optimizing the use of the “state-of-the-art” performance criteria. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:887–891
8. EN14136:2004: Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance of *in vitro* diagnostic procedures. Official Journal of the European Union 2017/C 389/04
9. COTLOVE E, HARRIS EK, WILLIAMS GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. *Clin Chem* 1970, 16:1028–1032
10. FRASER CG. Quality specifications in laboratory medicine. *Clin Biochem Revs* 1996, 17:109–114
11. FRASER CG. *Biological variation: From principles to practice*. AACCPress, Washington, DC, 2001
12. CAROBENE A. Reliability of biological variation data available in an online database: Need for improvement. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:871–877
13. CASTILLA JA, ALVAREZ C, AGUILAR J, GONZÁLEZ-VAREA C, GONZALVO MC, MARTÍNEZ L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod* 2006, 21:847–851
14. CAROBENE A. Biological variation remains relevant. 8th Congress of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Book of Abstracts, Rijeka, 2015
15. BARTLETT WA, BRAGA F, CAROBENE A, COSKUN A, PRUSA R, FERNANDEZ-CALLE P ET AL. Identification of key metadata to enable safe accurate and effective transferability of biological variation data. AACCPress Annual Meeting Chicago, Illinois. *Clin Chem* 2014, 60:74 (abstract A259)
16. MILLER WG, PLEBANI M. Why harmonization is essential to realize the manifesto for the future of laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2019, 495:76
17. BARTLETT WA, BRAGA F, CAROBENE A, COSKUN A, PRUSA R, FERNANDEZ-CALLE P ET AL. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:879–885
18. THOMAS A. Quality assurance and accreditation in point-of-care testing. *Point of Care The Journal of Near-Patient Testing & Technology* 2008, 7:227–232
19. LEWANDROWSKI K, GREGORY K, MACMILLAN D. Assuring quality in point-of-care testing: Evolution of technologies, informatics, and program management. *Arch Pathol Lab Med* 2011, 135:1405–1414
20. EDDINGTON H, HUDSON JE, OLIVER RL, FRASER WD, HUTCHISON AJ, KALRA PA. Variability in parathyroid hormone assays confounds clinical practice in chronic kidney disease patients. *Ann Clin Biochem* 2014, 51:228–236
21. PETERSEN PH. Performance criteria based on true and false classification and clinical outcomes. Influence of analytical performance on diagnostic outcome using a single clinical component. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:849–855
22. CLAUSTRES M, KOŽICH V, DEQUEKER E, FOWLER B, HEHIR-KWA JY, MILLER K ET AL. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014, 22:160–170
23. BERG J, LANEV. Pathology harmony; a pragmatic and scientific approach to unfounded variation in the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* 2011, 48:195–197
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2015 global survey on health technology assessment by national authorities. Main findings. WHO, Geneva, 2015
25. PLEBANI M. State of the art of laboratory quality indicators. *Biochem Med* 2015, 25:8–9
26. OOSTERHUIS WP. Gross overestimation of total allowable error based on biological variation. *Clin Chem* 2011, 57:1334–1336
27. OOSTERHUIS WP, SANDBERG S. Proposal for the modification of the conventional model for establishing performance specifications. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:925–937
28. GOWANS EM, HYLTOFT PETERSEN P, BLAABJERG O, HØRDER M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988, 48:757–764
29. FRASER CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2011, 50:807–812
30. PORRAS-CAICEDO A, MORENO D, LUGO O, PENA K, IBARGUEN J, AMARILES A ET AL. Opciones para seleccionar límites analíticos de desempeño en el laboratorio clínico. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012, 59:35–42
31. BUGDAYCI G, OGUZMAN H, ARATTAN HY, SASMAZ G. The use of reference change values in clinical laboratories. *Clin Lab* 2015, 61:251–257
32. PINEDA-TENOR D, LASERNA-MENDIETA EJ, TIMÓN-ZAPATA J, RODELGO-JIMÉNEZ L, RAMOS-CORRAL R, RECIO-MONTEALEGRE A ET AL. Biological variation and reference change values of common clinical chemistry and haematologic laboratory analytes in the elderly population. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:851–862
33. JONES GRD, CHUNG JZY. Reference change values using more

- than two results. *Ann Clin Biochem* 2016, 53:413–414
34. OOSTERHUIS WP, THEODORSSON E. Total error vs measurement uncertainty: Revolution or evolution? *Clin Chem Lab Med* 2016, 54:235–239
 35. FARRANCE I, FRENKEL R. Uncertainty in measurement: A review of Monte Carlo simulation using Microsoft Excel for the calculation of uncertainties through functional relationships, including uncertainties in empirically derived constants. *Clin Biochem Rev* 2014, 35:37–61
 36. PANTEGHINI M, SANDBERG S. Total error vs measurement uncertainty: The match continues. *Clin Chem Lab Med* 2016, 54:195–196
 37. FARRANCE I, FRENKEL R. Uncertainty of measurement: A review of the rules for calculating uncertainty components through functional relationships. *Clin Biochem Rev* 2012, 33:49–75
 38. SIKARIS KA. Application of the Stockholm Hierarchy to defining the quality of reference intervals and clinical decision limits. *Clin Biochem Rev* 2012, 33:141–148
 39. SIKARIS KA. Physiology and its importance for reference intervals. *Clin Biochem Rev* 2014, 35:3–14
 40. WHITE GH, CAMPBELL CA, HORVATH AR. Is this a critical, panic, alarm, urgent, or markedly abnormal result? *Clin Chem* 2014, 60:1569–1570
 41. SELVIN E, STEFFES MW, ZHU H, MATSUSHITA K, WAGENKNECHT L, PAN-KOW J ET AL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010, 362:800–811
 42. GILLET MJ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009, 32:1327–1334. *Clin Biochem Rev* 2009, 30:197–200
 43. CAROBENE A, GUERRA E, LOCATELLI M, CUCCHIARA V, BRIGANTI A, AAR-SAND AK ET AL. Biological variation estimates for prostate specific antigen from the European Biological Variation Study; consequences for diagnosis and monitoring of prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2018, 486:185–191
 44. SIEST G, HENNY J, GRÄSBECK R, WILDING P, PETITCLERC C, QUERALTÓ JM ET AL. The theory of reference values: An unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:47–64
 45. McINTYRE HD, METZGER BE, COUSTAN DR, DYER AR, HADDEN DR, HOD MET AL. Counterpoint: Establishing consensus in the diagnosis of GDM following the HAPO study. *Curr Diab Rep* 2014, 14:497
 46. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. KDIGO, 2013, 3:1–150
 47. NORDIN G. Before defining performance criteria we must agree on what a “qualitative test procedure” is. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:939–941

Corresponding author:

A. Mourtzikou, 8 Alexandrou Ypsilantou street, 190 02 Peania, Greece
e-mail: antoniamour@med.uoa.gr