

# Myasthenia Gravis Composite – validace české verze

## Myasthenia Gravis Composite – Validation of the Czech Version

### Souhrn

**Cíl:** V roce 2008 byla z vybraných položek stávajících škál myastenien (QMG, MG-MMT, MG-ADL) vytvořena nová škála s názvem MG Composite (MGC). Cílem práce bylo validovat českou verzi této škály a ověřit spolehlivost na skupině pacientů Neuromuskulárního centra FN Brno trpících myastenii. **Metodika:** Český překlad byl validován metodou zpětného překladu. Shoda mezi hodnotiteli byla ověřena na vzorku 40 pacientů v rámci akutní hospitalizace nebo rutinní kontroly. Pacienti byli hodnoceni dvěma neurology (SV a MCH) nezávisle na sobě v časovém rozmezí 10–60 min. **Výsledky:** Pro analýzu shody hodnotitelů byl použit koeficient ICC (Intraclass Correlation Coefficient) s výsledkem 0,989 a intervalem spolehlivosti CI = (0,98–0,994). Regresní analýzou jsme v našich datech neprokázali větší odchylku s rostoucím MGC ( $p = 0,616$ ). Spearmanův korelační koeficient mezi absolutní velikostí rozdílu v hodnocení a průměrnou hodnotou MGC jednotlivých pacientů byl 0,561. **Závěr:** Škála MGC je efektivní nástroj k spolehlivému sledování stavu pacientů, účinku terapie a porovnávání výsledků použitelný v běžné klinické praxi.

### Abstract

**Objective:** In 2008, the new MG Composite score was constructed from selected items of existing scales of myasthenia (QMG, MMT-MG, MG-ADL). The aim of this study was to validate the Czech version of MGC and to check reliability of the new scale in a group of patients from the Neuromuscular Centre of the University Hospital in Brno. **Methods:** The Czech translation of MGC was validated by forward-backward translation. Inter-rater reliability was assessed with 40 patients (during a routine outpatient visit or hospitalization). Patients were assessed independently by two neurologists on the same day within 10–60 min (SV and MCH). **Results:** Intra-class correlation coefficient was 0.989 (CI = 0.98–0.994). Regression analysis of our data did not prove any systemic bias of difference according to MGC score ( $p = 0.616$ ). Spearman correlation coefficient for the absolute difference in MGC value and the mean MGC of individual patients was 0.561. **Conclusion:** MG Composite is an effective tool for long-term monitoring of patients, evaluation of treatment effect and comparing data suitable for use in routine clinical practice.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu MUNI/A/1072/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

Autoři práce děkují pacientům, kteří podstoupili vyšetření.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Chmelíková, S. Vohánka,  
J. Bednařík**

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



**MUDr. Magda Chmelíková**  
Neurologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail:

magda.chmelikova@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 17. 3. 2016

Přijato do tisku: 27. 4. 2016

### Klíčová slova

myastenien – škála – Quantitative Myasthenia Gravis

### Key words

myasthenia – score – Quantitative Myasthenia Gravis

### Úvod

Myastenien je autoimunitní onemocnění charakterizované postsynaptickou poruchou nervosvalového přenosu. Autoprotilátky namířené proti acetylcholinovému receptoru nebo jiným strukturám nervosvalové ploténky blokují jejich funkci. Výsledkem je

oslabení kosterních svalů. Pro onemocnění je typické kolísání tíže příznaků. Zpravidla se pacienti cítí nejhůře po námaze a k večeru.

Důležitým požadavkem pro dlouhodobé sledování pacienta, hodnocení efektu léčby a pro většinu klinických studií je možnost kvantifikovat tíži postižení. K posouzení od-

povědi na léčbu je nezbytné zachytit i malou změnu ve smyslu zlepšení nebo naopak zhoršení. Pro každodenní praxi by hodnocení mělo být rychlé, nezátěžující personál ani pacienta a především by mělo být porovnatelné mezi jednotlivými vyšetřujícími. Pokud všechny tyto podmínky budeme chtít splnit

## Příloha 1. Jazykově validovaná česká verze MGC.

## MG COMPOSITE SCALE

Jméno pacienta: ..... Jméno vyšetřujícího: .....  
Datum vyšetření: ..... Čas vyšetření: .....

1. Ptóza při pohledu nahoru	> 45 s = 0	11–45 s = 1	1–10 s = 2	okamžitě = 3
2. Dvojitě vidění při pohledu laterálně (doleva nebo doprava)	> 45 s = 0	11–45 s = 1	1–10 s = 3	okamžitě = 4
3. Zavření očí	norma = 0	lehké oslabení (lze pasivně otevřít s úsilím) = 0	střední oslabení (lze pasivně otevřít snadno) = 1	těžké oslabení (neschopen udržet oči zavřené) = 2
4. Řeč	norma = 0	intermitentní setřelá řeč nebo mluvení přes nos (nazolalie) = 2	trvale setřelá řeč nebo mluvení přes nos (nazolalie), ale lze porozumět = 4	je obtížné řeči porozumět = 6
5. Žvýkání <sup>1</sup>	norma = 0	únava tuhou stravou = 2	únava měkkou stravou = 4	sonda do žaludku = 6
6. Polykání <sup>1</sup>	norma = 0	vzácné epizody zaskakování potravy či ztíženého polykání = 2	časté obtíže při polykání, nutná změna diety = 5	sonda do žaludku = 6
7. Dýchání (způsobené MG)	norma = 0	dušnost po námaze = 2	klidová dušnost = 4	nutnost umělé plicní ventilace = 9
8. Flexe nebo extenze krku (nejslabší)	norma = 0	lehké oslabení = 1	středně těžké oslabení = 3	těžké oslabení = 4
9. Abdukce ramene <sup>2</sup>	norma = 0	lehké oslabení = 2	středně těžké oslabení = 4	těžké oslabení = 5
10. Flexe kyčle <sup>2</sup>	norma = 0	lehké oslabení = 2	středně těžké oslabení = 4	těžké oslabení = 5

## Celkem bodů

<sup>1</sup> Hodnotí se potíže za posledních 24 hod, pokud se jednalo o běžný den. Lze se zeptat i na delší časový úsek, pokud je to vhodné.

<sup>2</sup> Středně těžké oslabení odpovídá zhruba 50 ± 15 % očekávané normální síly. Jakékoliv mírnější oslabení je klasifikováno jako mírné a jakékoliv těžší oslabení jako těžké.

u onemocnění, jehož příznaky navíc kolísají v čase, jedná se téměř o nemožný úkol. Svědčí pro to i poměrně pestrá nabídka mnoha různých škál, které byly pro hodnocení stavu pacienta s myastenii vytvořeny.

První bodová škála (multiple-item ordinal scales) s názvem MG-Score byla pro hodnocení myastenie vytvořena v 80. letech 20. století [1]. Po několika úpravách se z ní postupně stala dnes široce používaná škála QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) [2]. Měří se výdrž několika svalových skupin, síla stisku a síla sevření víček, doba do rozvínutí dvojitě vidění nebo ptózy, vitální kapacita plic, hodnotí se řeč a polykání. Zlepšení v hodnocení QMG je dnes primárním cílem mnoha klinických studií. Tato škála ale

není standardně využívána v běžné klinické praxi a to hned z několika důvodů. Vyžaduje několikaminutové upažení, zvednutí dolních končetin a hlavy, a je tak fyzicky náročná pro pacienta, ale především časově velmi náročná pro personál. Kompletní vyšetření zabere asi 20 min. Navíc vyžaduje speciální přístroje (spirometr, dynamometr).

V roce 2003 byl vytvořen jednoduchý svalový test s názvem MG-MMT (Manual Muscle Test for Myasthenia Gravis). Hodnotí se síla 30 svalových skupin proti odporu vyšetřujícího. Autory bylo navrženo ji používat jako alternativu QMG pro její jednoduchost a menší časovou náročnost [3]. Tento test ale není schopen zachytit únavu svalů po námaze a další charakteristické potíže (bulbární příznaky).

Ani jedna z těchto škál ale nezohledňuje fakt, že symptomy nemusí být při objektivním vyšetření přítomny a zpravidla jsou zřetelněji vnímány pacientem než vyšetřujícím lékařem. V roce 1999 bylo vytvořeno skóre s názvem MG-ADL (MG Activities of Daily Living) [4]. Dotazník se skládá z osmi otázek, na něž odpovídá pacient. Otázky jsou zaměřeny na zvládání běžných každodenních činností (řeč, žvýkání, polykání, česání atd.). Ukázalo se, že ve srovnání s QMG je citlivější ke změně stavu [5]. Skóre ADL společně se specifickým dotazníkem kvality života (Myasthenia Gravis Quality of Life; MG-QoL) je standardní součástí subjektivního hodnocení ve většině klinických studiích.

Každá z výše uvedených škál má své limity. Mezi hlavní patří časová náročnost a nutnost speciálního vybavení u QMG a čistě subjektivní hodnocení pomocí ADL. V roce 2008 byla z vybraných položek výše zmíněných škál (QMG, MG-MMT, MG-ADL) vytvořena nová škála s názvem MG Composite (MGC) [6]. Jednotlivé škály se pro některé položky (např. ptóza, diplopie, řeč) překrývají, ačkoliv každá testuje funkci odlišným způsobem. V konstrukci nové škály byl vybrán test s nejlepšími vlastnostmi. Podkladem pro výběr položek byly dvě studie hodnotící účinek terapie mykofenolát mofetilem u pacientů se seropozitivní generalizovanou myastenii [7,8]. Položky byly vybrány na základě četností abnormálního výsledku, korelace s MG-QoL a shody s celkovým posouzením stavu ze strany pacienta i lékaře.

Výsledkem je 10 položek s jasným klinickým významem pro lékaře i pacienta. První tři vycházejí z QMG a soustředí se na vyšetření očí, 4.–7. položka vychází z ADL a je subjektivně referovaná pacientem a poslední tři položky jsou převzaty z MG-MMT a zaměřily se na axiální a kořenové svaly nejčastěji zasažené myastenii. Na základě zkušenosti, že u méně než 1 % subjektů došlo ke zhoršení očních příznaků mezi 46. a 60. s, byly zkráceny intervaly pro vyšetření očních příznaků oproti QMG [9].

Další důležitou změnou je nerovnocenné neboli vážené skórování položek. Například při hodnocení dýchacích obtíží může pacient dosáhnout až 9 bodů, zatímco nejtěžší oslabení očních víček je hodnoceno pouze 2 body. Váhy byly stanoveny na základě expertního posouzení 36 specialisty z 10 zemí [6] a ověřeny Raschovým modelem [10].

Validace originální verze byla provedena v letech 2008–2009 v 11 neuromuskulárních centrech (z toho dvě v Evropě – Glasgow a Milán) [9]. Používání této škály je dále podpořeno faktem, že v roce 2012 Task Force of the Medical Scientific Advisory Board (MSAB) of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) doporučila užívání MGC jako kvantitativní škály pro hodnocení stavu nemocných s generalizovanou myastenii [11].

Cílem práce je validovat českou verzi této škály a ověřit spolehlivost na skupině pacientů Neuromuskulárního centra FN Brno trpících myastenii.

## Soubor a metodika

První fází validace byl český překlad a ověření správnosti a jednoznačnosti překladu metodou zpětného překladu do anglič-

## Příloha 2. Pokyny k vyplnění MGC.

Formulář k vyplnění lze nalézt v příloze 1. Škála MGC má celkem 10 položek. Minimální počet bodů je 0, maximální možný počet bodů je 50. Protože položky jsou vybrány z různých škál, část vychází z klinického vyšetření (1–3, 8–10) a část z anamnézy (4–7). V originální škále není nijak stanoveno, za jaké období by měl pacient své symptomy u položek 4–7 hodnotit. Je to ponecháno na „zdravém rozumu“ vyšetřujícího. Přesto v rámci zjednodušení považujeme za vhodné ptát se na posledních 24 hod a pouze v případech, že byl předchozí den zcela výjimečný, lze se zeptat i na delší časové období, např. týden. Jednotlivé položky by měly být vyšetřovány v pořadí tak, jak jsou uvedeny.

### 1. Ptóza při pohledu nahoru

Pacient pohodlně sedící se vyzve ke sledování prstu vyšetřujícího tak, aby se pacient díval vzhůru. Sledujeme, zda do 45 s nedojde k poklesu víčka.

### 2. Dvojitě vidění při pohledu laterálně

Pacient se znovu vyzve ke sledování prstu vyšetřujícího nejprve na jednu stranu po dobu 45 s a poté na druhou stranu také po dobu 45 s. Pacient nám musí sám nahlásit jakmile prst začne být rozmazaný nebo přímo dvojitý. Zaznamenává se horší výsledek. Prst by měl být asi 50–80 cm od oka, v úhlu kolem 45 stupňů.

### 3. Zavření očí

Pacient se vyzve k usilovnému sevření očí, které se snažíme proti odporu rozevřít.

### 4. Řeč

Ptáme se na subjektivní pocit řeči. Pokud je objektivně přítomna lehká dysartrie, ale pacient referuje, že se mu mluví normálně, hodnotí se jako 0.

### 5. Žvýkání

Ptáme se na potíže se žvýkáním. Pacient, který má zavedenou sondu do žaludku automaticky skóruje 6 bodů, bez ohledu na to, zda je schopen přijímat potravu i perorálně.

### 6. Polykání

Ptáme se na obtíže při polykání, váznutí soust v krku, zaskakování soust. Důležitá je otázka, zda došlo k změně stravovacích návyků nebo složení stravy. Pokud např. pacient sdělí, že mu zaskakovala rýže a proto už ji nejí, skóruje 5 bodů.

### 7. Dýchání

Ptáme se na dýchací obtíže, zadýchávání při námaze nebo i v klidu. Hodnotí se pouze obtíže, u kterých předpokládáme, že jsou myastenického původu.

### 8. Flexe nebo extenze krku

Vyšetřuje se síla flexe a extenze krku proti odporu. Středně těžké oslabení odpovídá přibližně 50 % očekávané normální síly ( $\pm 15\%$ ). Jakékoliv lehčí oslabení se hodnotí jako lehké a jakékoliv těžší oslabení jako těžké. Zaznamenává se horší výsledek.

### 9. Abdukcce ramene

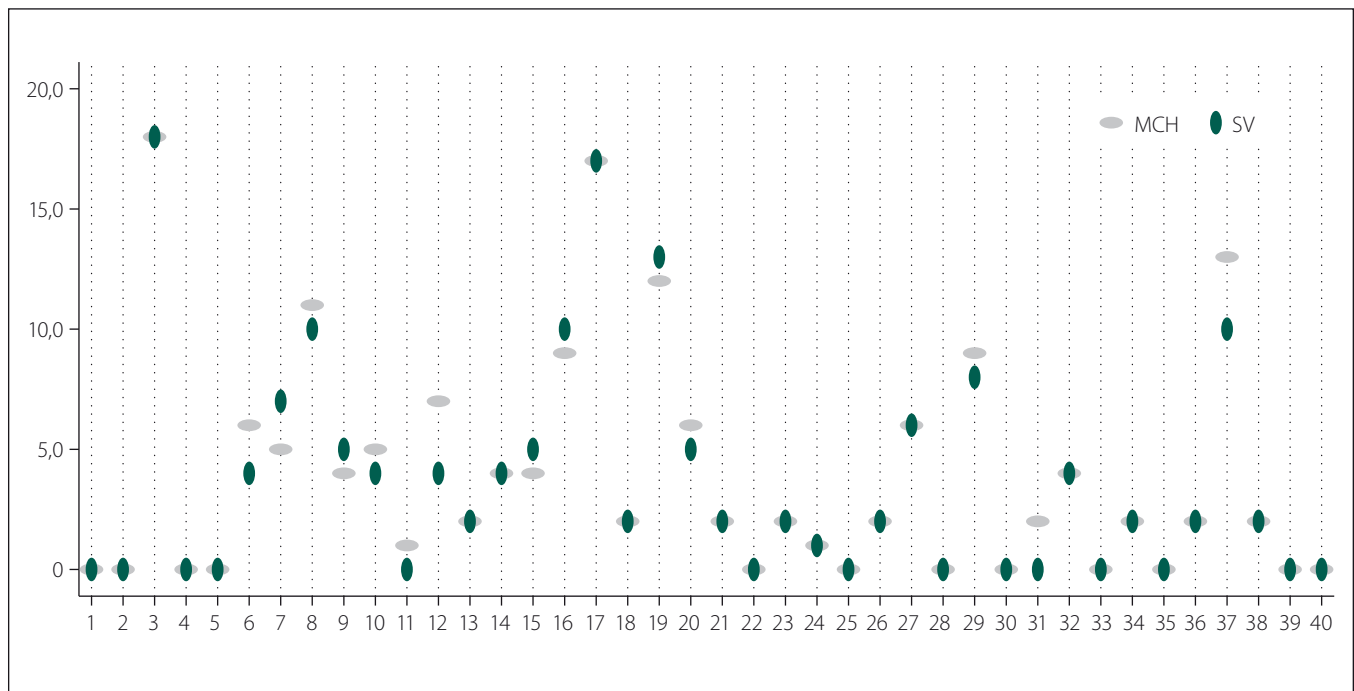
Pacient vsedě zvedá paže nad horizontálu proti odporu. Pokud je slabost asymetrická, tak se hodnotí slabší strana.

### 10. Flexe kyčle

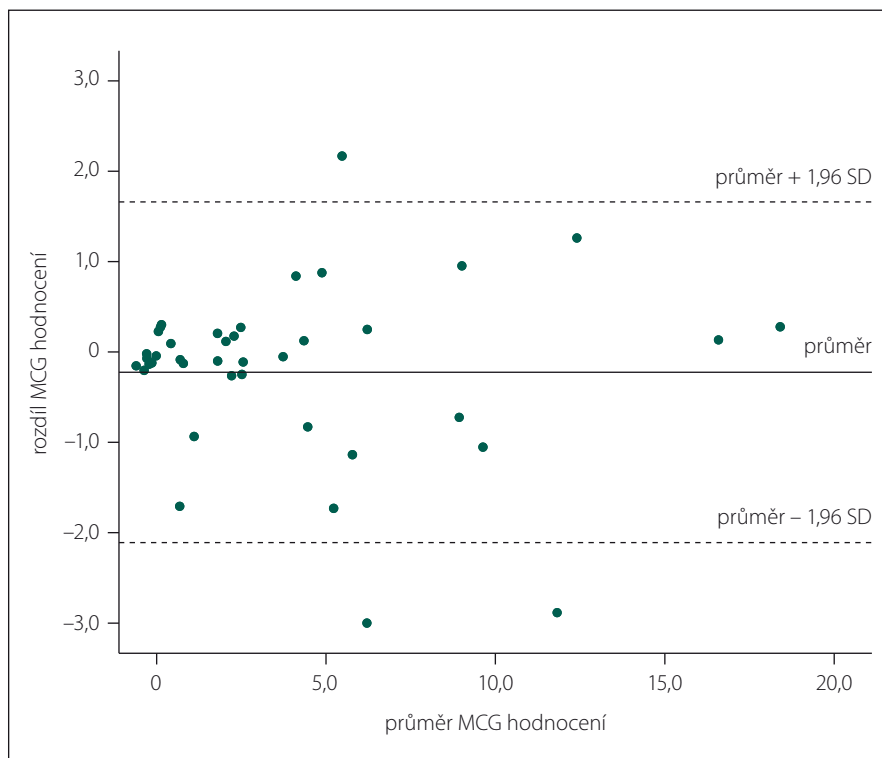
Pacient vsedě zvedá nohu pokrčenou v kyčli a v koleni proti odporu (při asymetrii platí stejné pravidlo, jako v bodu 9).

tiny [12]. K zhodnocení jednoznačnosti překladu byl originál i zpětný překlad zkontrolován rodilým mluvčím.

Další fází bylo stanovení spolehlivosti hodnocení mezi různými hodnotiteli. Zařazeno bylo celkem 40 pacientů buď v rámci akutní



Graf 1. Hodnocení MGC dvěma hodnotiteli (MCH a SV).



Graf 2. Blandův-Altmanův graf – závislost velikosti rozdílu v hodnocení na tíži myastenie (průměr MGC mezi hodnotiteli).

Plná přímka odpovídá průměru, čárkované přímky odpovídají 95% limitům shody.

hospitalizace na lůžkovém oddělení neurologické kliniky nebo v rámci rutinní kontroly v ambulanci v časovém rozmezí květen 2014–únor 2016.

Ze 40 pacientů bylo 21 žen (52,5 %) a 19 mužů (47,5 %). Věkové rozmezí pacientů bylo 30–84 let a věkový průměr 61 let. Zařazení byli pacienti s časným i pozdním ná-

stupem myastenie (13–77 let, průměr 53 let). Protilátky proti acetylcholinovým receptorům byly pozitivní u 35 pacientů (87,5 %). Čistě okulární formu mělo pět pacientů (12,5 %), 35 pacientů (87,5 %) mělo formu generalizovanou. Thymom v anamnéze mělo osm pacientů (20 %).

Pacienti byli hodnoceni dvěma neurology (SV a MCH) nezávisle na sobě ve stejný den. Pořadí hodnotitelů bylo náhodné, ale zpravidla byli ambulantní pacienti nejprve hodnoceni SV a hospitalizovaní pacienti nejprve MCH. Interval mezi měřeními byl stanoven uměle na 10–60 min. Byl zvolen tak, aby pacient nebyl unavený z předchozího vyšetření a současně se snížila pravděpodobnost běžného zakolísání příznaků během dne.

Data byla zpracována v softwaru SPSS 23. Pro analýzu shody hodnotitelů (inter-rater reliability) byl použit koeficient ICC (Intraclass Correlation Coefficient), varianta two-way random, absolute, average-measures [13]. K vyloučení systémového zkreslení byl použit Blandův-Altmanův graf, lineární regresní model a Spearmanův koeficient.

Jazykově validovaná česká verze MGC je přílohou 1. Příloha 2 je návod na hodnocení jednotlivých položek a vychází z práce Burnse et al, osobní komunikace s autorem (Ted Burns) a vlastních zkušeností při validaci české verze [6,9,14].

## Výsledky

Hodnocení všech 40 pacientů je zobrazeno na grafu 1. Průměrné hodnocení MGC bylo 3,9. Průměrná hodnota difference (absolutního rozdílu) mezi vyšetřujícími byla 0,5 bodu. MGC skóre se u žádného pacienta nelišilo o více než 3 body a 95 % pacientů mělo skóre v rámci odchylky 2 bodů.

Pro statistickou analýzu shody hodnotitelů byl použit koeficient ICC. Výsledná hodnota, ICC = 0,989 s intervalem spolehlivosti CI = (0,98–0,994), svědčí pro výbornou spolehlivost nové škály.

K vyloučení systémového zkreslení byl vykreslen Blandův-Altmanův graf s 95% limity shody (graf 2). Graf zobrazuje vztah mezi rozdílem v hodnocení a průměrným MGC pro každého pacienta [15]. Regresní analýzou jsme v našich datech neprokázali závislost rozdílu v MGC hodnocení a průměrem MGC hodnocení (koeficient  $-0,017$ ;  $p = 0,616$ ). Spearmanův korelační koeficient závislosti absolutní hodnoty rozdílu hodnocení MGC a průměrem hodnocení MGC byl 0,561 (graf 3).

Variabilita jednotlivých položek je zobrazena na grafu 4. Pro každou položku jsou vykresleny dva sloupce. Na osy y je celkový součet odchylek v hodnocení pro všech 40 pacientů. První sloupec odpovídá součtu bodů, zatímco druhý sloupec odpovídá pouze součtu kategorií (0, 1, 2, 3), a není tak zohledněno vážené skórování (kromě položky zavření očí tak nabývá nižších hodnot).

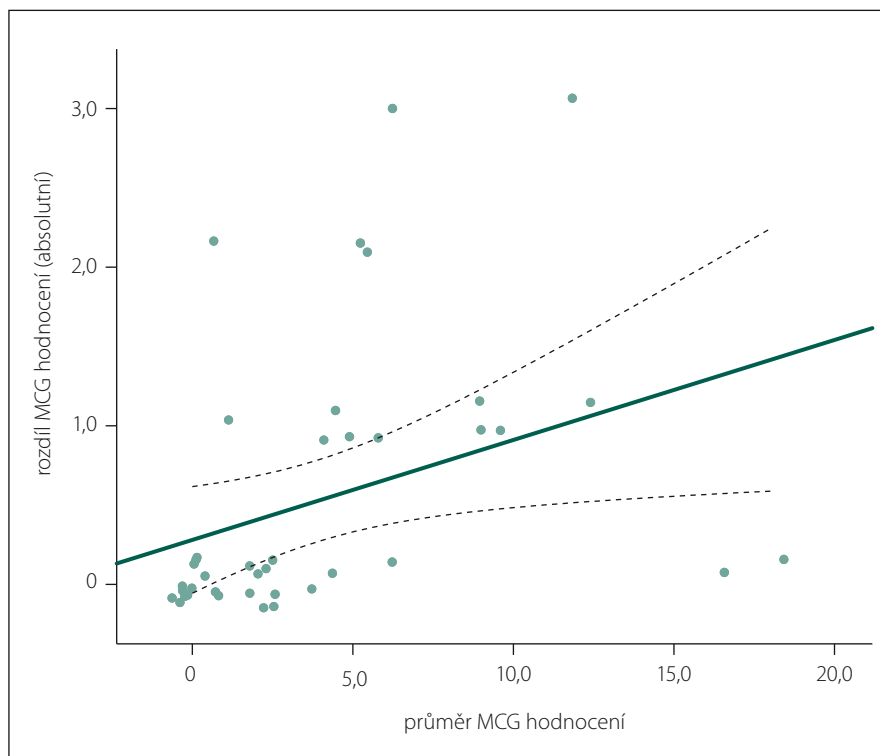
## Diskuze

Z vlastní zkušenosti můžeme potvrdit, že skóre MGC je jednoduché a časově nenáročné. Nezbytné dvě a čtvrt minuty trvá vyšetření očních příznaků, které je z testu časově nejnáročnější. Celkově vyšetření trvá max. 4–5 min a není na něj potřeba žádné speciální vybavení. Postačí pouze stopky (dnes běžné v každém mobilním telefonu).

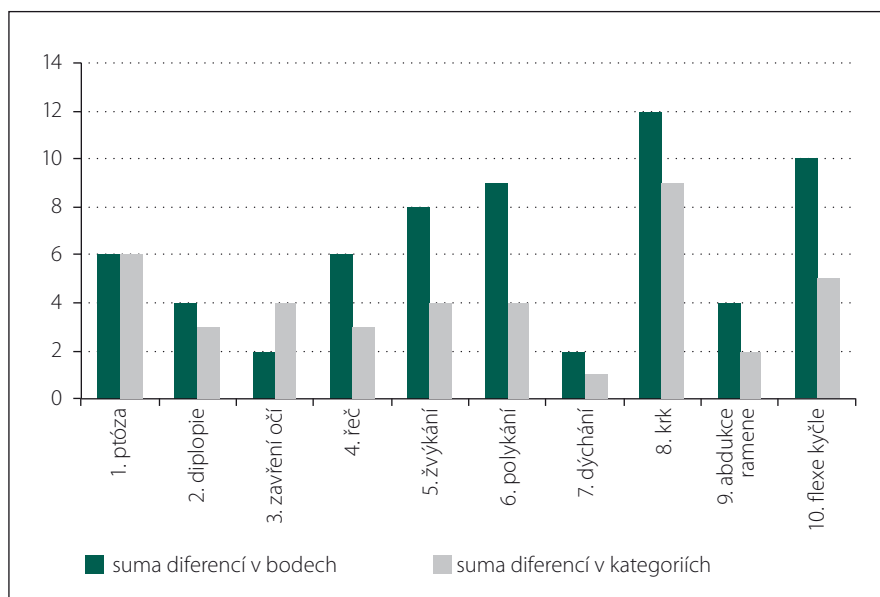
Spolehlivost nové škály je výborná. Důležitým výsledkem je i nezávislost velikosti odchylky na tíži myastenien. Rozdíl mezi hodnotiteli je náhodný, bez systémového zkreslení a nezávislý na velikosti MGC.

V našem souboru byla nejvariabilnější položka flexe nebo extenze krku. Navzdory našemu očekávání a poněkud volné formulaci u sedmé položky – dýchání (způsobené MG) – byla tato položka nejméně variabilní.

Autoři MGC doporučují za klinicky významnou změnu stavu považovat změnu skóre o 3 body a více [9]. Naše výsledky po-



Graf 3. Závislost absolutní velikosti rozdílu mezi hodnotiteli na tíži myastenien (průměr MGC mezi hodnotiteli) s lineární regresní přímkou a 95% intervalem spolehlivosti.



Graf 4. Suma rozdílů mezi hodnotiteli rozdělená podle jednotlivých položek MGC.

První sloupec odpovídá celkovému součtu rozdílů bodů, druhý sloupec odpovídá součtu rozdílů v kategoriích.

tvrzují, že u 95 % pacientů bylo skóre v rámci odchylky 2 bodů. Třibodový rozdíl tak s 95% pravděpodobností musí odpovídat skutečné změně zdravotního stavu.

Jednotné a spolehlivé hodnocení stavu umožňuje porovnání velkých souborů dat

a sledování pacienta v čase. Doposud nebylo k dispozici žádné dostatečně jednoduché a rychlé hodnocení, které by bylo použitelné v běžné klinické praxi. Naším cílem je kromě validace této perspektivní a mezinárodně uznávané škály také její rozšíření do

center a pracovišť zabývajících se myastenii. Jde o efektivní nástroj k spolehlivému sledování stavu pacientů, účinku terapie a porovnávání výsledků.

### Seznam použitých zkratk

ADL – Activities of Daily Living  
 QMG – Quantitative Myasthenia Gravis  
 MGC – Myasthenia Gravis Composite  
 ICC – Intraclass Correlation Coefficient  
 CI – Confidence Interval  
 SV – Stanislav Vohánka  
 MCH – Magda Chmelíková

### Literatura

1. Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;42(1):5–13. doi: 10.1002/mus.21713.
2. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769–72.
3. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:440–4.
4. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52(7):1487–9.
5. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, et al. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;38(5):1429–33. doi: 10.1002/mus.21142.
6. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* 2008;38(6):1553–62. doi: 10.1002/mus.21185.
7. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):400–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc.
8. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f.
9. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, et al. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74(18):1434–40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e.
10. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, et al. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve* 2012;45:820–5. doi: 10.1002/mus.23260.
11. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 2012;45(6):909–17. doi: 10.1002/mus.23330.
12. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000;25(24):3186–91.
13. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: an Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol* 2012;8(1):23–34.
14. Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:99–106. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06812.x.
15. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8(2):135–60.