

Budoucnost klinických laboratoří? Osobní pohled.

Friedecký B.

Číslo časopisu *Clinical Chemistry Laboratory Medicine* v období prosince 2022 až dubna 2023 byla převážně věnována umělé inteligenci, blízké budoucnosti laboratorní medicíny (Smart and Green) a taky šedesátinám samotného časopisu. Trendy soudobé laboratorní medicíny dokreslil čerstvě sborník abstrakt kongresu *Worldlab Euromedlab 2023* v Římě [1]. Webinář *EFLM* z dubna 2023 nese název *The future of laboratory lies beyond its wall*. Zdi českých klinických laboratoří jsou často podle mého názoru nárazy soudobých proudů nedotčené. Proto tato úvaha. Přidatnou hodnotou této aktuality jsou díky elektronické formě časopisu snadno přístupné, recentní a se současnými trendy souznící literární údaje.

Harmonizace měření, harmonizace řízení kvality

Za zásadní proces dosažení interoperability, což je propojení laboratoří, klinik, ambulancí propojením a vyladěním lokálních informačních a řídicích systémů mezi sebou. Interoperabilita je proklamovaným cílem americké asociace klinické chemie, jak dosvědčují dokumenty *Americké asociace klinické chemie-AACC* [2]. V Evropě by měl být prostředníkem interoperability materiál *IVDR 2017 746*. Klíčovým předpokladem interoperability jsou neustále nedoceňované procesy standardizace a harmonizace laboratorních měření. A výchozím předpokladem interoperability je dostatečná digitální transformace klinických laboratoří, která by měla proběhnout zhruba v následující dekádě [3].

Analytickou výkonnost laboratoře je zapotřebí pro účely harmonizace objektivizovat kvalitním stanovením hodnot nejistot měření. Postup v češtině je formou doporučení uveden na webových stránkách ČSKB. Hodnoty APS (*analytical performance specification*), používané podle expertů *EFLM* jako požadované limity přijatelné kvality v programech EHK, mají rovněž charakter nejistot měření [4]. K zajištění potřebné úrovně harmonizace a efektivity programů EHK je podle expertů *EFLM* zapotřebí preference *Milánského algoritmu* z roku 2014 k objektivizaci vztažných hodnot EHK. Tím se rozumí odvození vztažných hodnot z biologických variací nebo z definic klinických potřeb, odvozených z požadavků kliniků (*klinická guidelines*) a jen v krajních případech absence standardizace spoléhat na přístup „state-of-art“, znalost současných zdrojů referenčních materiálů vyššího metrologického řádu (*certifikovaných*) a maximální možné zohledňování komutability jako záruky pravdivosti výsledků [5-8]. Toto prosazování komutability v maximální míře umožní minimalizovat pro pacienty zatěžující závislost výsledků na druhu IVD, což je i vlastním cílem harmonizace a interoperability.

V programech *CAP* (*College of American Patholo-*

gists) jsou už několik let k dispozici soubory komutabilních referenčních materiálů s vztažnými hodnotami, získanými referenčními metodami k určení pravdivosti měření (*kreatinin, HbA_{1c}, lipidy, steroidní hormony, parametry diabetu, vitamin D, thyroïdní hormony, analyty moči*).

Recentně (*patrně vlivem IVDR 746*) si významnost harmonizace uvědomuje i řada výrobců diagnostik a začíná nabízet kalibrátory a kontrolní materiály s metrologickou návazností na referenci a s prověřovanou komutabilitou pro řadu analytů, určených metodami *LC-MS/MS* a pro metody *NGS, PCR, kapalná biopsie, sérologická stanovení i dalších*. K nalezení na <https://seracare.com> a na <https://chromsystems.com/us/contact-support>

Stále však citelně chybí reference a vhodné kalibrátory pro řadu rutinních imunochemických stanovení.

Tyto zásady [4-8] by měly být také cestou k dosažení samotné harmonizace programů EHK. Je paradoxní, že právě tato nezpochybnitelná součást dosažení obecné harmonizace není splňována a difference mezi různými systémy EHK v různých zemích jsou vysoké.

Všeobecně známé by měly být dvě velmi cenné a instruktivní databáze.

První je vytvořena *Mezinárodním konsorciem pro harmonizaci laboratorních výsledků (ICHCLR)*, provozovaná *AACC* a *IFCC* a mapující průběžně aktuální harmonizace u jednotlivých analytů [9]. Druhou je *EFLM Databáze biologických variací k odvození vztažných hodnot nejistot (APS)* a k hodnocení významnosti změn následných měření (*RCV*), umožňující interaktivní přístup k vlastním laboratorním datům [10].

Analýza dat a umělá inteligence/strojové učení (AI/ML)

Klasický postup aplikace výsledků měření v klinických laboratořích dodáním požadovaných číselných výsledků kvalitativní, ordinální a kvantitativní stupnice se mění do podoby analýz dat prostředky digitalizace a umělé inteligence (*bez cirkusově žurnalistické podoby*). Na pořadu dne jsou programy strojového učení a nástroje umělé inteligence (*AI/ML*) a jejich aplikace se šíří v praxi laboratoří překvapivou rychlostí. Stručně a obecné pojednání principů nalezneme v práci [11], sofistikovanější pojednání pro hlubší zájemce v pracích [12-13].

Preferovanou oblastí pro aplikaci *AI/ML* v klinických laboratořích jsou oblasti precizní medicíny, zejména v diagnostice onkologických a infekčních chorob, v proteomice, lipidomice, *PCR* a sekvenčních metodách například u kapalných biopsií. Tam všude nelze bez jejich aplikace příslušných získaných big dat efektivně využít [14].

Je pozoruhodné, že aplikace prostředků AI/ML jsou mnohem více využívány v klinických oborech a zobrazovacích metodách než v laboratořích.

Nicméně, jak ukazuje letošní Worldlab - Euromedlab v Římě, aplikace AI/ML v klinických laboratořích začínají být běžně používané, a to i pro řešení dost jednoduchých problémů. Výsledky, publikované ve sborníku sjezdu sice neukazují vždy zcela jejich převratný význam, nicméně ukazují, že k jejich zavedení je dost dostupných prostředků i v rutinních klinických laboratořích. A to jak lidských znalostí, tak softwarového vybavení [1]. A zcela recentně se dostává čtenářům do ruky první klíčová práce o aplikaci AI v klinické laboratoři pomocí ChatGPT zařízení, vhodná zejména pro postanalytickou fázi laboratorních procesů, která dokazuje, že není nutné dále čekat s aplikací používání [15], protože obsluha zařízení není nijak zvlášť obtížným problémem. A na závěr lze uvést, velmi přehlednou, na informace bohatou práci, podávající důkladný přehled aplikací AI/ML v laboratořích po zemích, metodách, chorobách a dalších faktorech [16].

IVDR 2017-746

Recentní možností seznámit se s obsahem IVDR 2017 746, náhrady léta platné EC Směrnice 98/7, je práce [17]. Podstatu IVDR 746 lze ho shrnout jako požadavky zajištění:

- Vědecké funkce (scientific validity)
- Analytické funkce (performance)
- Klinické funkce (clinical performance)

Celý text IVDR 746 je ovšem rozsáhlý, obsahující deset kapitol a 15 příloh. Lze si ho přečíst i v češtině (v málo kvalitním překladu) po otevření stránky [18]. Bez řady doplňujících praktických návodů k aplikaci (kontrola kvality, znaky analytických metod, metrologická návaznost, kalibrace, biostatistika a další) je pro laboratoře málo srozumitelným, obsahově prázdným pojmem [18]. Takové instruktážní materiály, reagující na práci s třemi výše zmíněnými funkcemi IVDR se zatím v češtině neobjevují, namísto nich se začínají objevovat požadavky na vyplňování dalších dotazníků.

Změna Směrnice 98/79 na IVDR 746 způsobila, že z cca 20 % přípravků, vyžadujících potvrzení shody, narostl počet na cca 80 %. První těžko překonatelnou překážkou je neúnosná potřeba notifikačních osob, certifikaci shody provádějících. Druhým problémem jsou enormní finanční a časové nároky na certifikační procesy. Třetím problémem sui generis je zavedení požadavků na certifikaci shody na systémy LDT. Metody LDT jsou přitom základem nejprogresivnější části laboratorní medicíny (precizní medicíny, omických analytických technologií) s nízkou produkcí výrobci IVD a požadavek certifikace shody s IVDR ohrožuje jejich aplikaci v praxi. To vše způsobilo nemalé komplikace a velké zdržení aplikace (text IVDR pochází z roku 2017!). Tyto problémy jsou diskutovány v řadě publikací, například nověji v práci Vermeersche a spol. [19] a Vanstapela a spol. [20]. Práce Vanstapela a spol. [20] vyjadřují stanovisko pracovní skupiny (Task Force) EFLM, vzniklé spoluprací

šestnácti expertů laboratorní medicíny. Navrhují certifikovat shodu u LDT pomocí normy ISO 15189:2022 a nabízejí její postup.

Co by mělo okamžitý smysl IVDR pro harmonizaci a interoperabilitu ze strany výrobců diagnostik pro klinické laboratoře? Exaktní údaje o metrologické návaznosti, nejistotách hodnot a validaci komutability kalibrátorů. Tyto údaje jsou zatím neúplné a nepřesné.

Zatím se mi nedaří zbavit se obavy, zda přínos IVDR v současné formě převládne nad přírůstkem byrokratických požadavků.

Poznámka na závěr

Text aktuality je zamýšlen jako osobní pokus poskytnout orientaci o soudobém vývoji laboratorní medicíny za podmínek v České republice, které se autorovi jeví jako stagnace, rigidita a nedostatečné vnímání trendů a literárních pramenů.

Literatura

1. Abstracts World-EuromedLab Roma 2023. Artificial intelligence. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(S1). [\[odkaz\]](#)
2. AACC Urges Government Support for Interoperability of Lab Results. *Federal Insider*: April 2023. Dostupné z: [\[odkaz\]](#)
3. **Carobene, A., Cabitza, F., Bernardini, S., Gopalan, R., Lennerz, J. K., Weir, C., Cadamuro, J.** Where is laboratory medicine headed in the next decade? Partnership model for efficient integration and adoption of artificial intelligence into medical laboratories. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(4), s. 535-543. [\[odkaz\]](#)
4. **Braga, F., Pasqualetti, S., Borrillo, F., Capoferri, A., Chibireva, M., Rovegno, L., Panteghini, M.** Definition and application of performance specifications for measurement uncertainty of 23 common laboratory tests: linking theory to daily practice. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(2), s. 213-223. [\[odkaz\]](#)
5. **Plebani, M., Lippi, G.** Standardization and harmonization in laboratory medicine: not only for clinical chemistry measurands. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(2), s. 185-187. [\[odkaz\]](#)
6. **Panteghini, M., Braga, F.** Implementation of metrological traceability in laboratory medicine: where we are and what is missing. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, 58(8), s. 1200-1204. [\[odkaz\]](#)
7. **Panteghini, M.** Redesigning the surveillance of in vitro diagnostic medical devices and of medical laboratory performance by quality control in the traceability era. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(5), s. 759-768. [\[odkaz\]](#)
8. **Jones, G. R., Delatour, V., Badrick, T.** Metrological traceability and clinical traceability of laboratory results – the role of commutability in External Quality Assurance. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 60(5), s. 669-674. [\[odkaz\]](#)
9. The International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results (ICHCLR). Dostupné z: [\[odkaz\]](#)
10. EFLM Biological variation. Dostupné z: [\[odkaz\]](#)
11. **Padoan, A., Plebani, M.** Flowing through laboratory clinical data: the role of artificial intelligence and big data. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 60(12), s. 1875-1880. [\[odkaz\]](#)
12. **Azimi, V., Zaydman, M. A.** Optimizing Equity: Working towards Fair Machine Learning Algorithms in Laboratory Medicine. *J Appl. Lab. Med.*, 2023, 8(1), s. 113-128. [\[odkaz\]](#)

13. **Jovičić, S. Ž., Vitkus, D.** Digital transformation towards the clinical laboratory of the future. Perspectives for the next decade. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(4), s. 567-569. [\[odkaz\]](#)
14. **Hulsen, T., Friedecký, D., Renz, H., Melis, E., Vermeersch, P., Fernandez-Calle, P.** From big data to better patient outcomes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(4), s. 580-586. [\[odkaz\]](#)
15. **Cadamuro, J., Cabitza, F., Debeljak, Z. et al.** Potentials and pitfalls of ChatGPT and natural-language artificial intelligence models for the understanding of laboratory medicine test results. An assessment by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group on Artificial Intelligence (WG-AI). *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(7), s. 1158-1166. [\[odkaz\]](#)
16. **Hulsen, T.** Literature analysis of artificial intelligence in biomedicine. *Ann. Transl. Med.*, 2022, 10(23), 1284. [\[odkaz\]](#)
17. **Charrière, K., Pazart, L.**, Clinical evidence requirements according to the IVDR 2017/746: practical tools and references for underpinning clinical evidence of IVD-MDs. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(7), s. 1150-1157. [\[odkaz\]](#)
18. IVDR 2017 746. Dostupné z: [\[odkaz\]](#)
19. **Vermeersch, P., Aelst, T. V., Dequeker, E. M. C.**, The new IVD Regulation 2017/746: a case study at a large university hospital laboratory in Belgium demonstrates the need for clarification on the degrees of freedom laboratories have to use lab-developed tests to improve patient care. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 59(1), s. 101-106. [\[odkaz\]](#)
20. **Vanstapel, F. J. L. A., Orth, M., Streichert, T.**, ISO 15189 is a sufficient instrument to guarantee high-quality manufacture of laboratory developed tests for in-house-use conform requirements of the European In-Vitro-Diagnostics Regulation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(4), s. 608-626. [\[odkaz\]](#)