

Úvaha o harmonizaci postanalytické fáze evropských klinických laboratoří

Friedecký B.

SOUHRN

První část stručného sdělení referuje o shrnutí výsledků dotazníkového šetření o stavu harmonizace postanalytické fáze v Evropě, provedeného Pracovní skupinou EFLM pro harmonizaci. Další část na několika případech demonstruje nedostatečnost harmonizace jednotek měření na příkladech programů externího hodnocení kvality a textu mezinárodního guidelines diabetu ADA 2023. Třetí část se snaží o stručnou konfrontaci málo pokročilého stavu harmonizace post analytické fáze v současnosti s možnostmi pokroku v blízké budoucnosti, založeného na akceptování nejistot měření, hodnot biologických variací a zpracování big dat.

Klíčová slova: postanalytická fáze, jednotky měření, referenční intervaly, nejistoty měření, biologické variace.

SUMMARY

Friedecký B.: Reflection on the harmonization of the postanalytical phase of European clinical laboratories

This work contains three moments from the harmonization of the postanalytical phase. The first part deals with a questionnaire of the EFLM working group on harmonization, namely on the measurement units and reference intervals. Results show a significant elevation of using the SI units but a lack of harmonization of reference intervals. In the second part, we introduce several examples of a very strong shortage of harmonization of measurement units in EQA programs and medical guidelines. The last part deals with the future of the post-analytical phase based on the acceptance of measurement uncertainty, biological variation, decision limits, and reference change values. The main aim of the future postanalytical phase is conversion from laboratory data to patient information.

Keywords: postanalytical phase, measurement units, reference intervals, measurement uncertainty, biological variation.

Dotazník EFLM o postanalytické fázi

Pracovní skupina Evropské federace laboratorní medicíny EFLM pro harmonizaci, uveřejnila v dubnu 2024 analýzu výsledků dotazníku, rozeslaného Národním společenstvem evropských zemí. Ty dále zacházely s materiálem podle vlastních uvážení [1].

Z 225 vyplněných dotazníků bylo vzato do studie jen 113 dotazníků z 31 zemí. 22 % jich pocházelo z Itálie a 14 % z Gruzie, což bylo nejspíš dáno osobnostmi autorek. Z ostatních zemí pocházela 1-2 % dotazníků (včetně ČR). Žádné dotazníky nebyly vyhodnoceny z Německa, Rakouska, Nizozemí, což mohlo významně snížit hodnotu dat a validitu závěrů. Tématy dotazníku byly jednotky měření, referenční intervaly a harmonizace názvoslovi odborné terminologie laboratorní medicíny.

V 55 % zemí dominovaly SI jednotky s četností použitím nad 80 %. Naopak četnost použití SI jednotek pod 20 % byla v Itálii, Francii, Španělsku, Belgii, Portugalsku, které naopak vnímáme v procesu harmonizace jako progresivní. Navíc připomínáme neúčast Německa, Rakouska a Nizozemí, takže výpovědní hodnota dotazníku je tím již kontroverzní.

Dotazy na používané SI jednotky u 14 rutinních a frekventovaně vyšetřovaných analytů ukázaly paralelní použití 2-4 různých jednotek měření pro jeden analyt, přičemž různé jednotky poskytovaly většinou i různé numerické hodnoty. Je sice pravda, že SI jednotky byly nejčastější, ale použití alternativních jednotek (mg/dL

a další) je dosud běžné. Nejvyšší frekvence alternativních jednotek byla při stanovení hemoglobinu, kde se blížila skoro 50 %. Navíc dotazník diplomatically vynechal hodnocení situace jednotek u enzymů, kde se dala očekávat problematická situace ($\mu\text{kat/L}$ versus U/L).

Pokus vyčistit z dotazníků přesnější představu o používání referenčních intervalů (RI) dopadl rozpačitě.

Nejčastější odpovědi respondentů byly, že používají „vlastních hodnot referenčních intervalů“ (83,5 %). Tato „skupina“ je však silně heterogenní. Nejčastěji se zde udává, že se používají hodnoty referenčních intervalů výrobců (22 %). V 7 % se uvádí data podle doporučení národních odborných společností, a v 32 % se ve skupině „vlastních RI“ uvádí kombinace více možností. U cca 32 % odpovědí není specifikace možná. Celkově zůstává problém specifikace hodnot RI nejasný.

V posledním tématu bylo dotazováno v podstatě na názor o stavu harmonizace technického názvoslovi v osmi oblastech laboratorní medicíny (klinická biochemie, hematologie, koagulace, endokrinologie, tumorové markery, autoprotilátky, alergologie, molekulární diagnostika). Hodnocení stavu harmonizace bylo provedeno respondenty oznámkováním 1-5 od nejnižší (známka 1) po nejvyšší (známka 5). Vágní forma dotazu asi nepřinesla podstatná zjištění, snad kromě naprosté nejednotnosti hodnocení účastníky a konstatování, že klinická biochemie má údajně nejvyšší a molekulární genetická diagnostika nejnižší úroveň harmonizace.

Od posledního hodnocení v roce 2016 se sice zvýšil počet laboratoří, používajících SI jednotek o téměř 20 %, a další) je dosud běžné. Nejvyšší frekvence alternativních jednotek byla při stanovení hemoglobinu, kde se blížila skoro 50 %. Navíc dotazník diplomatically vynechal hodnocení situace jednotek u enzymů, kde se dala očekávat problematická situace ($\mu\text{kat/L}$ versus U/L).

ale stav jak jednotek, tak zejména referenčních intervalů má pořád daleko k potřebné úrovni. Zejména překvapuje nezáměr řady významných zemí a institucí, manifestovaný neúčastí na hodnocení.

Práce je pozoruhodná, velmi atraktivní, barvami nešetřící vizualizací (5 grafů), která potěší oko čtenáře, ale obsahuje informace, které by bylo možné bez námahy shrnout několika málo prostými tabulkami, a přitom by bylo dosaženo lepších parametrů ekologické udržitelnosti.

Jednotky měření v dokumentaci referenčních materiálů, programů EHK a textech guidelines

V této části ukážeme na několika příkladech, jak málo přispívají k harmonizaci postanalytických procesů výrobci, a dokonce samotní autoři lékařských guidelines a experti programů externích hodnocení kvality. V Tabulce 1 demonstrujeme tři případy. Nejdřív jednotky, použité při prezentaci diagnostických cut off pro plasmatickou glukózu a HbA_{1c} a požadavky na analytickou spolehlivost CGM. Jde o data v recentní inovaci guidelines ADA 2023. Poté jednotky cílových hodnot programu EHK DGKL-RfB u sérových analytů (používané simultánně v programu SEKK-tam však důsledně jen v SI podobě). A konečně ukázkou jednotek referenčních metod kontrolního programu DGKL-RfB-RELA pro referenční laboratoře IFCC. Teprve tam, stranou od rutinních podmínek, jsou jednotky důsledně harmonizovány.

Table 1. Measurement units in medical guidelines, EQS programs and cut off values are non harmonised. Some examples.

ADA 2023 guidelines	Units
Fasting plasma glucose decided limits of diagnosis	mmol - SI (mg/dL - non SI)
CGM requirements differences from reference	mg/dL - non SI
Diagnostic cut-off HbA _{1c} values	% non - SI (mmol/mol - SI)
DGKL-RfB target values for blood serum analytes	Units
Electrolytes	mmol/L - SI
Substrates	mg/dL - non SI
Enzymes	U/L (SI or non SI ?)
DGKL-RfB RELA program for reference IFCC labs	Units
Electrolytes, substrates	mmol/L - SI
Enzymes	μkat/L - SI

Tabulka ukazuje, že harmonizaci jednotek měření není ze strany expertů a výrobců zatím věnována pozornost. Někdy se uvádějí dvě různé jednotky (SI a non SI), jindy jen non SI a jindy jen SI (viz RELA program).

Taková zacházení s jednotkami měření, harmonizace prostá, ovlivňují harmonizační procesy téměř toxicky. Není divu, že výsledky dotazníků o postanalytické fázi rutinních klinických laboratoří jsou rozpačité.

Budoucnost postanalytické fáze

Teoretické představy o dosažení harmonizace postanalytické fáze jsou již mnohem dále, než ukazuje uvedený dotazník WG-EFLM postanalytické fáze a lze o nich podat obecný přehled pomocí soudobě publikované práce Plebaniho z května 2024 [2].

Představy o budoucnosti postanalytické fáze vychází ze dvou zásadních předpokladů:

- přeměna laboratorních dat v informaci o stavu pacienta
- použití big dat, získaných za podmínek harmonizace a standardizace.

Struktura postanalytické fáze by pak vypadala následovně:

- Notifikace výsledku s použitím nejistot měření. To vyžaduje korektní výpočty nejistot v rutinních laboratořích, což není běžně splněno. Zde může pomoci databáze biologických variací EFLM [3]
- Korektní volba mezi referenčními intervaly a rozhodovacími limity podle klinické situace
- Intenzivní využívání hodnot RCV, jejichž zdrojem je databáze biologických variací
- Interpretací komentáře, poskytované klinickými laboratořemi [4]
- Integrace laboratorních výsledků s dalšími diagnostickými nástroji
- Umělá inteligence a strojové učení.

Závěr

Digitalizace bude následovat další vývoj postanalytické fáze. Půjde o velký zdroj změn v postupech, myšlení, edukaci. Přinese to zcela rozdílnou práci s laboratorními daty, jejich konverzi do informací. Je třeba zdůraznit, že bez standardizace a harmonizace big dat nepřichází tato změna v úvahu. Velké změny s nepředvídatelnými následky.

Autor prohlašuje, že není ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 13. 4. 2024

Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Střelnická 1680
182 00 Praha 9
e-mail: friedecky@sekk.cz

Literatura

1. **Zaninotto, M., Agnello, L., Dukic, L. and Akhvediani, L.** Assessing post-analytical phase harmonization in European laboratories: a survey promoted by the EFLM Working Group on Harmonization., *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*, 2024. [\[odkaz\]](#)
2. **Plebani, M.** Harmonizing the post-analytical phase: focus on the laboratory report., *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*, 62(6), 2024, s. 1053-1062. [\[odkaz\]](#)

3. **Aarsland, A. K., Fernandez-Calle. P., Webster, C. et al.** EFLM Biological Variation Database. [\[odkaz\]](#)
4. **Vasikaran, S., Sikaris, K., Kilpatrick, E., French, J., Badrick, T., Osypiw, J., Plebani, M.** Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry.

Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM), 2016, 54(12), s. 1901-1911. [\[odkaz\]](#)