

Aktuality

Referenční intervaly v roce 2023

Friedecký B., Kratochvíla J.

Přímé metody, multicentrické studie

Přímé metody stanovení referenčních intervalů pracují s přesně definovanými referenčními populacemi. Za klasickou představitelku lze považovat skandinávskou studii NORIP 2000 [1].

Tabulka 1. Studie NORIP 2000. Klíčové vlastnosti

Referenční populace	Biobanka NOBIDA (Nordic Reference Interval Project Bio-bank and Database)
Počet (n)	3002
Participující klinické laboratoře (n)	102
Harmonizace analytických měření aplikací referenčních metod a referenčních materiálů	
Komutabilní referenční materiál	NFKK

Statistická zpracování, bezpodmínečně zajištění harmonizace měření, dělení do skupin podle sexu, věku a dalších demografických ukazatelů jsou popsána v materiálech CLSI EP 28-A3 (Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 3rd Edition, 2010) a IFCC C-RIDL [odkaz]. Stručné, ale kompletní shrnutí jejich obsahu lze nalézt v tomto časopise [5].

Použití big dat k stanovení referenčního intervalu nepřímými metodami

Studie NUMBER (Nizozemí) z roku 2018 je jedna z prvních, které k nepřímé metodě stanovení referenčních intervalů (RI) použily databáze běžných laboratorních výsledků [6]. Je omezena na 18 standardizovaných měření rutinních biochemických analytů séra. Počty použitých výsledků v rámci souboru „big-data“ dosahovaly statistických hodnot.

Aktuální stanovení u 16 rutinních sérových analytů s pečlivě harmonizovanými analytickými postupy, výborně graficky prezentované a rozdělené do klastrů podle věku a pohlaví jsou v práci Bohnové a spol [7]. Dokumentované jsou výsledky RI u až deseti analytických systémů IVD R a bylo použito postupem „big-data“ více než 1 milion výsledků pro každý analyt. Autoři označují tento typ za harmonizované (refine) referenční intervaly.

K dispozici je a za zmínku stojí i přehledná práce, shrnující zásady a problémy nepřímých metod stanovení referenčních intervalů [8].

Populační vs personalizované RI

Personalizace medicíny předpokládá personalizované referenční intervaly. Existence rozsáhlé EFLM databáze biologických variabilit [odkaz] umožňuje a podmiňuje možnost jejich stanovení a diskuse o hledání jejich použití [9].

Tabulka 2. Struktura stanovení personalizovaných referenčních intervalů

Analyty	základní sérové, hematologické, steroidy, insulin, PSA (n=48)
Účastníci (n)	143
Odběry	5 vzorků po 1 týdnu
Vstupní data	CV _i , CV _g , CV _a , HSP (homeostatické body)
Výstupní data	Pop RI (populační)
Referenční intervaly	Pr RI (personalizované)

Hodnoty prRI jsou v průměru nižší než popRI, ale jsou pacienti s opačným trendem. Na jemnější hodnocení je brzy. Je zřejmá nutnost vytipovat, u kterých metod a skupin pacientů přinese tento přístup benefity pro diagnostiku. Pole využití se jeví v oblastech AI/ML a pro budoucí standardizované diagnostické algoritmy.

Vizualizace hodnot RI

Digitalizace umožňuje využití vizualizace pomocí grafů. Vizualizované grafy jsou v případě referenčních intervalů velmi instruktivní. K vizualizaci je možné využít standardních nástrojů umělé inteligence (AI). V uvedené práci programů na bázi neuronové sítě nebo rozhodovacího stromu [10]. V uvedené práci je vizualizace aplikována na data studie CALIPER, konkrétně jsou v práci zobrazeny vlivy pohlaví a věku při stanovení katalytické koncentrace ALP.

Verifikace RI v laboratoři

Jde o strojovou verifikaci RI namísto klasické verifikace dle CLSI na bázi 20 vzorků pacientů ve stavu zdraví [11].

Použitý software Zlog. Vstupní data:

- Kód testu
- Jednotka měření
- Pohlaví

- Věk
- Dolní referenční limit
- Horní referenční limit

Hodnocení numerické jako hodnota Z-skóre.

Shrnutí

- Preference nepřímých metod stanovení RI využitím big dat z rutinního provozu.
- Důsledná harmonizace výsledků znamená stanovení harmonizovaných RI.
- Volba modelu analýzy dat a komerční dostupnost programů.
- Přímé metody RI jako referenční postupy.
- Pokročilé hodnocení v klastrech (věk, pohlaví a další) s využitím vizualizace.
- Personalizované RI využívající biologické variability a volba jejich klinických aplikací.

Literatura

1. **Rustad, P., Felding P., Franzson, L. a spol.** The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties - NORIP 2000. *Scand. J Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64(4), s. 271-284. [\[odkaz\]](#)
2. **Adeli, K., Higgins, V., Trajcevski, K., White-Al Habeeb, N.,** The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: CALIPER white paper. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2017, 54(6), s. 358-413. [\[odkaz\]](#)
3. **Ichihara, K., Ozarda, Y., Barth, J. H., a spol.,** A global multicenter study on reference values: 1. Exploration of sources of variation across the countries. *Clin. Chim. Acta*, 2017, 467, s. 70-82. [\[odkaz\]](#)
4. **Ichihara, K., Ozarda, Y., Barth, J. H., a spol.** A global multicenter study on reference values: 2. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clin. Chim. Acta*, 2017, 467, s. 83-97. [\[odkaz\]](#)
5. **Friedecký B.,** Validní referenční intervaly a rozhodovací limity zcela závisí na úrovni harmonizace výsledků laboratorních měření. *Klin. Biochem. Metab.*, 22 (43), 2014, No. 3, p. 114-115. [\[odkaz\]](#)
6. **den Elzen, W. P. J., Brouwer, N., Thelen, M. H. a spol.** NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a 'big data' approach. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 57(1), s. 42-56. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0462> [\[odkaz\]](#)
7. **Bohn, K. M., Bailey, D., Balion, C. a spol.:** *Clin. Chem.*, 2023, 69(9), s. 991-1008. [\[odkaz\]](#)
8. **Yang, D., Su., Z., Zhao, M.** Big data and reference intervals. *Clin. Chim. Acta*, 2022, 527, s. 23-32. [\[odkaz\]](#)
9. **Coskun, A., Sanberg, S., Unsal, I. a spol.** Personalized and Population-Based Reference Intervals for 48 Common Clinical Chemistry and Hematology Measurands: A Comparative Study. *Clin. Chem.*, 2023, 69(9), s. 1009-1030. [\[odkaz\]](#)
10. **Klawitter, S., Kacprowski, T.** A visualization tool for continuous reference intervals based on GAMLSS. *J Lab. Med.*, 2023, s. 165-170. [\[odkaz\]](#)
11. **Klawitter S., Hoffmann, G., Holdenrieder, S. a spol.** A zlog-based algorithm and tool for plausibility checks of reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(2), 260-265. [\[odkaz\]](#)