

Biologické variability. Pojmy a literatura doporučená k edukaci

Friedecký B.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

SOUHRN

Práce stručně shrnuje výsledky studií pracovní skupiny EFLM o biologických variabilitách - EuBIVAS. Jsou popsány metody výpočtu intra a inter individuálních variabilit. Předmětem sdělení jsou dále aplikace biologických variabilit pro stanovení kritérií analytické kvality (kalkulace hodnot APS a nejistot měření) a pro stanovení hodnot významnosti změn dvou následných měření (RCV) jako kritéria schopnosti monitorovat průběh terapie u pacientů.

Je popsána databáze EFLM biologických variabilit a trendy použití výsledků měření klinických laboratoří k personalizaci a individualizaci jejich interpretací (individuální referenční intervaly, přístupy machine learning).

Klíčová slova: biologické variability, APS, RCV, studie EuBIVAS databáze EFLM.

SUMMARY

Friedecký B.: Biological variability. Concepts and literature recommended to education

The publication deals with a brief summarizing the results of a working group of EFLM for biological variation studies (EuBIVAS). There are described namely calculations of within- and between subject biological variation and their applications for calculation of analytical quality criteria (APS values) and for calculation of significance of reference changes values as potency for monitoring of the patient's state. We described EFLM biological variation database. We also show the necessity of biological variation for personalized medicine and individualized approach to laboratory results (individual reference intervals, machine learning).

Keywords: biological variation, APS, RCV, EuBIVAS, EFLM data base.

Úvod

Hodnoty intraindividuálních (u jedinců) a interindividuálních (populační) biologických variabilit jsou u rozdílných analytů velmi rozdílné. Hodnoty jsou stanovovány analýzou souboru zdravých jedinců za přísně definovaných podmínek [1]. Souhrn experimentálně stanovených hodnot byl publikován již v roce 1999 [2]. Z nich odvozené hodnoty požadavků na velikost přijatelných diferencí výsledků od cílových (vztažných) hodnot byly již před lety publikovány systematicky zejména Westgardem [3]. Fraser zase systematicky sledoval souvislost biologických variací s hodnotami referenčních změn (dvou následných výsledků) měření - RCV [4]. Pracovní skupina Evropské federace laboratorní medicíny (EFLM) provádí již několik let rozsáhlé studie biologických variabilit, jejich vlastností, aplikací a souvislostí s procesy standardizace a harmonizace měření (EuBIVAS).

Doporučená literatura a její komentář

Detailní analýza klíčového významu biologických variací (dále BV) pro tvorbu kritérií analytické kvality (preciznost, bias, nejistota), pro personalizaci medicíny (individuální referenční intervaly jako součást biologických pasů jednotlivců jak je tomu u vrcholových sportovců při antidopingových kontrolách), pro tvorbu kritérií výsledků externího hodnocení kvality jako nástroje harmonizace analytických měření

a v neposlední řadě také pro kalkulační hodnot RCV, nezbytných k posouzení signifikance diferencí dvou následných měření u pacienta. To vše obsahuje publikace Badricka [5]. Demonstraci praktického použití BV k tvorbě kritérií externího hodnocení kvality demonstruje práce Weykampa a spol. [6]. Takových prací byla již publikována řada (pro rutinní sérové analyty a především pro HbA_{1c}).

Přestože význam BV je pro současnou laboratorní medicínu klíčový, povědomí o nich je mezi lékaři a ostatními zdravotníky slabé. Podle Emreho a spol. [7] svědčí o tom dotazník adresovaný klinikům. Zatímco povědomí o významu preanalytické variability mělo 60 % účastníků, vědomí o významu biologické variability bylo zaznamenáno u pouhých 3,5 % účastníků. Dá se očekávat, že situace v České republice bude podobná, což je v době personalizované a precizní medicíny a v éře harmonizace velmi problematické.

Tři práce z let 2017-18 představují hodnoty biologických variabilit standardizovaných rutinních analytů séra [8-10]. Jsou z nich kalkulovány hodnoty RCV a hodnoty analytických požadavků APS (analytical performance specification) pro hodnoty preciznosti a bias s možností kalkulační celkové chyby a s uvedením hodnot cílové nejistoty. Situace u standardizovaných metod je přehledná a hodnoty APS a RCV kalkulované z hodnot BV jsou nezávislé na metodě, výrobci, instrumentaci, tedy obecně platné.

U nestandardizovaných metod lze získat tyto hod-

noty jen pro jasně definovaný měřicí systém. U PTH byly hodnoty zjištěny jen pro bio-intaktní metodu 1-84 PTH Roche-Cobas (3. generace) [11], u thyroidních markerů (TSH, FT4, FT3, kalcitonin, thyreoglobulin) jen pro systém Cobas Roche [12].

V kooperaci pracovní skupiny EuBIVAS a mezinárodní nadace pro osteoporózu byly získány hodnoty BV pro kostní markery (PINP, CTX, osteocalcin, FGF-23, matrix GLA protein) s použitím systémů měření ISYS a DiaSorin [13].

V další práci [14] bylo testováno osm koagulačních markerů. Vzhledem k nedostatečně známé úrovni harmonizace měření byl zvolen jiný, robustnější způsob statistického vyhodnocení výsledků. Bylo použito bayesovské statistiky, aplikované příslušným software. Klíčovou otázkou bylo, zda jsou výsledky použitelné pro kalkulaci hodnot RCV, tedy zda jsou analyty vhodné ke sledování stavu pacienta v čase. Čtyři analyty mají k účelům monitorace dostatečně homogenní hodnoty RCV (protrombinový čas, fibrinogen, faktor VIII, anti-thrombin), u tří parametrů (protein S, protein C, APTT) je nutno kalkulovat RCV v závislosti na pohlaví [14]. Pro d-dimery není hodnoty RCV možné aplikovat a marker není vhodný ke sledování.

Shrnutí výše uvedených výsledků dílčích studií je obsahem práce [15]. Jde o data BV 82 analytů. Soubory k jejich získání měly 91-97 vzorků s vyrovnáním počtem mužů a žen (u posledních experimentů bylo také použito malé skupiny postmenopauzálních žen). Od každého pacienta bylo získáno deset vzorků v týdenních intervalech. Kritéria analytické kvality (APS) a hodnoty RCV jsou hlavními daty, kalkulovanými ze získaných hodnot BV. U hodnot APS je třeba zmínit, že limitujícím problémem aplikovatelnosti je komutabilita referenčních materiálů. Dalším problémem je, zda je vůbec možné některé hodnoty APS odvodit od biologických variabilit a následně použít v praxi (mohou být buď nesplnitelně nízké (viz elektrolyty) nebo zbytečně benevolentní (viz enzymy)). Další kontroverzí je, že hodnoty RCV jsou počítány za předpokladu, že $b=0$, což není obvyklá situace. Personalizace referenčních intervalů, založená na hodnotách RCV -obdoba biologických pasů antidopingové kontroly - je dalším cílem EuBIVAS.

Problém personalizace referenčních intervalů jako základní podmínka personalizace medicíny je naznačen v práci [16] a zdá se být intenzivně studovaný i jinými autory. Důležitá otázka homogenity hodnot RCV a případné vlivy externích faktorů (PCA shluková analýza) se začíná studovat i v rámci činnosti EuBIVAS s použitím umělé inteligence postupy machine learning [17]. Zatím u 13 analytů krevního séra s vyhodnocením vlivu pohlaví, věku, geografie, BMI, kouření, fyzické aktivity [17].

K soustavnému informování a aplikaci biologických variací slouží velmi obsáhlá databáze. Ta měla ke konci června 2022 údaje od 247 analytů a u 132 z nich i metaanalýzu. Databáze informuje o hodnotách APS, RCV, ale i o klasifikaci kvality příslušné literatury. K dispozici jsou i postupy výpočtů a základní statistika se stanovením a aplikací BV, APS a RCV související.

Celá databáze je mimo jiné velmi vhodným edukačním nástrojem k postgraduálnímu studiu. Data se průběžně doplňují a forma se kultivuje [18].

Závěry

Laboratorní medicína směřuje již řadu let sice pomalu, ale nezvratně, k personalizaci a k individualizovanému přístupu k pacientům, jejich diagnostice a monitorování terapie. Tento proces se neobejde bez racionální aplikace umělé inteligence, bez studií biologických variabilit a databází jejich hodnot. Hodnoty BV jsou neocenitelným nástrojem k hodnocení analytické kvality měření (APS) a signifikance změn laboratorních výsledků při monitorování stavu a léčby nemocných (RCV a individuální referenční intervaly). Tato práce se snaží předat současné informace o stavu jejich poznání, protože charakter laboratorní medicíny se silně mění a změny by měly být respektovány i v edukaci.

Literatura

1. **Aarsland, A. K., Roraas, T., Fernandez-Calle, P. et al.** The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluation Studies on Biological Variation. *Clin. Chem.*, 2018, 64(3), 501-514.
2. **Ricos, C., Alvarez, V., Cava, F. et al.** Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand. J Clin. Lab. Invest.*, 1999, 59, 491-500.
3. **Fraser, C. G.** Reference change values. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, 50(5), 807-812.
4. **Badrick, T.** Biological Variation: Understanding why it is so important? *Pract. Lab. Med.*, 2021, 23, e00199.
5. **Weykamp, C., Secchiero, S., Plebani, M. et al.** Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers in the INPUtS project. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, 55(2), 203-211.
6. **Emre, H. O., Karpuzoglu, F. H., Coskun, A. et al.** Utilization of biological variation data in the interpretation of laboratory test results-survey about clinician opinion and knowledge. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2021, 31, 010705.
7. **Aarsland, A. K., Diaz-Garzon, J., Fernandez-Calle, P. et al.** The EuBIVAS within and between-subject biological variation data for electrolytes, lipids, urea, uric acid, total protein, total bilirubin, direct bilirubin and glucose. *Clin. Chem.*, 2018, 64(9), 1380-1393.
8. **Carobene, A., Marino, I., Coscun, A. et al.** The EuBIVAS project: within and between-subject biological variation data for serum creatinine using enzymatic and alkaline-picrate methods and implications for monitoring. *Clin. Chem.*, 2017, 63(9), 1527-1536.
9. **Carobene, A., Roraas, T., Solvik, U. et al.** Biological variation estimates obtained from 91 healthy study participants for in serum. *Clin. Chem.*, 2017, 63(6), 1141-1150.
10. **Bottani, M., Banfi, G., Guerra, E. et al.** European Biological Variation Study (EuBIVAS): within and between-subject biological variation estimates for serum biointact parathyroid hormone based on weekly samplings from 91 healthy participants. *An. Transl. Med.*, 2020, 8(14), 855.
11. **Bottani, M., Aarsland, A. K., Banfi, G. et al.** European Biological Variation Study (EuBIVAS) within-and between-subject biological variation estimates for serum thyroid biomarkers based on weekly sampling from 91 healthy participants. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 60(4), 523-532.
12. **Cavalier, E., Lukas, P., Bottani, M. et al.** European

- Biological Variation Study (EuBIVAS) within-and between-subject biological estimates of β -CTX, PINP, osteocalcin, intact FGF 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix GLA-protein: A cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism. *Osteoporosis Int.*, 2020, 31(8), 1461-1470.
13. **Aarsland, A. K., Kristoffersen, A. M., Sandberg, S. et al.** The European Biological Variation Study (EuBIVAS): Biological Variation Data for Coagulation Markers Estimated by a Bayesian Model. *Clin. Chem.*, 2021, 67(9), 1259-1270.
 14. **Carobene, A., Aarsland, A. K., Barlett, W. A. et al.** European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 60(4), 505-517.
 15. **Coskun, S., Sandberg Unsal, I., et al.** Personalized reference intervals-statistical approaches and considerations. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 60(4), 629-635.
 16. **Carobene, A., Compagner, A., Uccheddu, C. et al.** The Multicenter European Biological Variation Study EuBIVAS): a new glance provided by the Principal Component Analysis (PCA), a machine learning unsupervised algorithms, based on the metabolic panel linked measurands. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 60(4), 556-568.
 17. **Aarsland, A. K., Fernández-Call, P., Webster, C. et al.** EFLM Biological Variation Data Base. <https://biologicalvariation.eu/>

Autor prohlašuje, že není ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 15. 6. 2022

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