

Listopadový hurikán (To be up to date)

Bedřich Friedecký

16. listopadu 2018 byla ve Versailles hlasováním metrologů z více než 50 zemí přijata redefinice SI jednotek měření. Platnost nově definovaných jednotek začne 20. května 2019, symbolicky při příležitosti Mezinárodního dne metrologie. Od toho termínu budou SI plně odvozeny od hodnot **univerzálních fyzikálních konstant**. Hmotnost (kg) od Planckovy konstanty, teplota (K) od Boltzmannovy, látkové množství (mol) od Avogadrovy konstanty. Délka (m) je již odvozena od konstantní hodnoty rychlosti světla ve vakuu a čas (s) od period záření při přechodu mezi dvěma velmi jemnými hladinami základního stavu atomu ^{133}Cs . Proč to vše? Zmizí nebo na minimum se zredukuje **nejistota** hodnot jednotek. Upevní se stabilita malého ostrůvku řádu v entropickém oceánu kolem nás. Měli bychom si toho považovat a ani základní orientace v teorii relativity, v kvantové a částicové fyzice nebo v termodynamice neuškodí. Více informací k redefinici SI lze najít na webových stránkách Mezinárodního úřadu pro váhy a měření BIPM a Národního institutu pro standardy a technologie NIST [1, 2]. Na YouTube je zachycen záznam z přijetí závěrečné deklarace zasedání ve Versailles [3]. Podrobnější zpráva se objeví v prvním čísle bulletinu FONS v příštím roce a asi velmi brzy i v elektronickém fyzikálním týdeníku Aldebaran [4].

O standardizaci, respektive harmonizaci, měření se neustále mluví, velmi často píše, a nepochybně i dělá. Přesto lze považovat vydání společné **Deklarace metrologické návaznosti**, na které se shodly čtyři základní mezinárodní organizace metrologie BIPM, OIML, ILAC s ISO, za významný krok. Text deklarace zahrnuje význam, doporučení, použití a implementaci metrologické návaznosti a shodou okolností byl podepsán téměř současně s usnesením o redefinici SI 13. listopadu 2018 [5].

Metrologická návaznost je základní podmínkou validity laboratorních vyšetření. Zajišťuje přijatelné hodnoty bias a následně i možnost spolehlivé klinické interpretace. V současnosti je sice u některých běžných analytů krve potřebné úrovně metrologické návaznosti již dosaženo, ale ani tam nejsou všechny problémy vyřešeny. Nedávná evropská studie programů EHK INPUtS ukázala stále přetrvávající vážné problémy implementace již existující standardizace měření enzymů [6] a jiná evropská studie zase naopak značný pokrok v standardizaci měření HbA1c [7]. Do pole činnosti laboratorní medicíny se však dostává ostrým tempem řada progresivních analytických metod typu hmotnostní spektrometrie, genomiky, metabolomiky a dalších. Stupeň zvládnutí těchto metod může významně (možná i rozhodně) ovlivnit další osud klinických laboratoří. Tyto nové omické metody pronikají do klinických laboratoří v mnoha zemích neočekávaným tempem a jsou považovány za základ precizní a personalizované medicíny, orientované na individuálního pacienta. Pro budoucnost těchto nových metod se standardizace ukazuje jako „conditio sine qua non“. Pohled do katalogu standardních referenčních materiálů NIST prozrazuje

horečnaté úsilí při tvorbě pro tuto oblast potřebných certifikovaných referenčních materiálů, explicitně v certifikátech určených jako **základ metrologické návaznosti** k referenčnímu genu nebo k molární koncentraci (látkovému množství). Je jich již řada, určená pro molekulární biologická vyšetření včetně sekvenčních a metabolomických postupů. Za samostatnou zmínku stojí certifikovaný referenční materiál SRM NIST 1950 pro metabolomická měření s certifikovanými hodnotami 89 analytů určenými referenčními metodami v směsné lidské plasmě. Od běžných analytů přes hormony, stopové prvky, aminokyseliny, vitaminy, mastné kyseliny a jejich deriváty.

Dotazník komise mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny pro molekulární diagnostiku IFCC-MD, odeslaný před několika dny prostřednictvím ČSKB do klinických laboratoří má posloužit k mapování současného stavu genomických metod v rutinních laboratořích v mezinárodním měřítku. Inspirace dotazníkovou otázkou o účasti v programech EQA mne vedla k prohlídce webových stránek řady organizátorů těchto programů a následně k zjištění velkého počtu rozvinutých kontrolních cyklů pro oblast molekulární diagnostiky ve světě a také k zjištění, že již velký počet laboratoří ve světě se těmito metodami zabývá. Následně pak k otázce, zda máme my sami v ČR tuto oblast zmapovanou a zda máme v tomto směru naplánovaný další vývoj našich klinických laboratoří nebo zda vše ponecháme ve vleku osudu.

Další listopadovou záležitostí bylo zveřejnění programu Euromedlabu, konaného v květnu 2019 v Barceloně. V programu stojí za speciální zmínku nové, velmi frekventované téma big dat, nepochybně ovlivňující významně budoucnost zdravotnictví. Tématu bude věnována úvodní hodinová plenární prezentace a celý jeden blok, věnovaný laboratorním aspektům tohoto fenoménu. Téma big dat je velmi recentní a zaznamenalo nárůst publikací během posledních 10 až 15 let až o dva řády. Je to téma, související s realizací precizní a personalizované medicíny a s hlubokou, principiální elektronizací zdravotnictví (e-health). Ta by se už neměla omezovat na žádanky a laboratorní protokoly, ale měla by zahrnovat celý komplex problémů integrace laboratorních dat s ostatními nelaboratorními daty. Čas omezeného využívání astronomického počtu zdravotnických dat, produkovaných každým okamžikem, se zřejmě chýlí ke konci. Jen v USA se v klinických laboratořích ročně provádí cca 10 miliard laboratorních testů za rok. Otázka, nakolik efektivně jsou využívány a nakolik efektivní jsou náklady na ně, se nedá pominout.

Nástup éry big dat úzce souvisí s propojováním dat laboratorních vyšetření s daty demografickými, pohybovým režimem, sociálními aspekty, s vazbou na sociální síť, osobní počítače a smartphony pacientů, s využitím telemedicíny k monitoringu pacientů. Objevují se nové fenomény, pro které zatím ani nemáme ustálené české slovní ekvivalenty. Například termín „machine learning“, označující digitalizaci interpretace laboratorních

výsledků, validaci monitoringu léčby (například zpracovaný algoritmus ozařování u maligních onemocnění) a patrně časem i digitalizaci kontroly kvality [8]. Na trhu již existují některé datové modely pro práci se soubory big dat (Common Data Models CDM), zaměřené na péči o velké soubory pacientů. Nedávno byla kupříkladu uveřejněna na podkladě dat standardních laboratorních vyšetření metaanalýza porovnání efektivity tří takových CDM různé provenience pro diabetiky. Spočívala ve vyhodnocení rizik pacientů (např. hypoglykemií), přínosu pro pacienty (kompenzace) a efektivity léčiv [9].

Významné studie o big datech jako nástroji precizní medicíny směřovaly zpočátku hlavně do oblastí onkologie a souvisely s velkým rozvojem molekulární diagnostiky a imunitní terapie (sekvence genů). Databáze Medline zaznamenává v období od roku 2016 do poloviny listopadu 2018 na toto téma 623 indexovaných prací. V současnosti je však již možné registrovat práce z obezitologie [10], diabetologie [11], ledvinových chorob [12] a kardiovaskulárních onemocnění [13].

Big data jsou charakteristická enormní kvantitou v řádu petabyte (10^{15}). Ve srovnání s klasickými statistickými daty se vyznačují neobvyklou heterogenitou. Zpracování big dat je věcí využívání souborů dat z různých zdrojů a databází, vyžaduje dobrou organizaci, zapálené mladé odborníky, zvyklé na týmovou práci a z toho plynoucí úzkou spoluprací mezi pracovišti, mezi laboratořemi, klinikami, ordinacemi a managementem s propojením dat laboratoří a klinických pracovišť. Tedy, jak se s oblibou říká v časech velkých změn, změnu myšlení a jednání. Big data mají obrovský potenciál, ale jako vše, co je účinné a ostré, vyžadují opatrný a racionální přístup. Nejde o žádný nový vynález, nové je hledání přístupu k lavině existujících generovaných dat, aby ji bylo možné využít ve prospěch zdraví a také k omezení devastáčních účinků neregulované kvantity (vzpomeňme jev „google zdravotnictví“). Je zapotřebí efektivní strategie využití jejich možností, jejich řízení a aplikace, jejich možnosti odhadů **prediktivních hodnot** v diagnostice a terapii, která se jeví jejich nejsilnější stránkou [14]. Potenciální problémy s etickou stránkou věcí nechme zatím stranou.

„Big data“ jsou více než pouhý soubor big dat bez předchozích úprav [15]. Touto myšlenkou se řídí pár prvních pokusů s těmito daty v klinické biochemii. Myšlenka kultivace big dat vedla Cerriottiho k logickému závěru, že kvalita big dat klinických laboratoří je nerozlučně spjata s harmonizací/standardizací metod a výsledků [16]. V Nizozemí testovali možnost stanovení referenčních intervalů přístupem big dat s použitím 7 550 000 údajů z 16 laboratoří. U standardizovaných metod [17] byla u 18 analytů nalezena shoda s dosavadními hodnotami, u dvou byly nalezeny kontroverze a u rozhodovacího limitu glukózy pro diagnózu diabetu bylo vyvoláno rozhodnutí o novém prostudování jeho hodnoty. Vzhledem k stále diskutovaným problémům stability vzorků u tohoto vyšetření nejde o žádné velké překvapení.

Věci v laboratorní medicíně se daly do pohybu. Na problémy elektronizace zdravotnictví, genomických, proteomických, metabolomických a dalších metod, na

potřebu důsledné harmonizace, naléhavost podstatného zvýšení kvality interpretace jsme soustavně upozorňováni již řadu let. Proces nevyhnutelných a podstatných změn rychle akceleruje, možná pro náš vkus až příliš rychle. Našemu váhání, nepřipravenosti, tíhnutí ke konzervaci dosavadní relativně pohodlné skutečnosti, může nová realita přichystat řadu překvapení.

Použitá literatura

1. BIPM. On the revision of the SI. November 2018 <http://www.bipm.org>
2. NIST: Redefinition of SI <http://www.nist.gov.org>
3. BIPM. <http://youtube.com/thebipm>
4. Bulletin Aldebaran <http://aldebaran.cz>
5. Joint BIPM, OIML, ILAC and ISO declaration on metrological traceability. <https://www.bipm.org>
6. **Weykamp, D., Secchiero, S., Plebani, M., Thelen, M., Cobbaert, C., Thomas, A. et al.** Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers in the iNPUTS project of EQA organizers in Italy, the Netherlands, Portugal, United Kingdom and Spain. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, 55, p. 203-2110
7. **Eur A1c:** The European HbA1c Trial to Investigate the performance of HbA1c Assays in 21966 Laboratories across 17 countries and 24 Manufacturers by Use of the IFCC Model for Quality Targets. *Clin. Chem.*, 2018, 64, p. 1183-1192
8. **El Naqua, I., Ruan, D., Valdes, G., Dekker, A., McNutt, T., Ge, Y. et al.** Machine learning and modeling: Data, validation, communication challenges. *Med. Phys.*, 2018, 45, e834-e840
9. **Lyianage, H., Liaw, S. T., Jonnagaddala, J., Hinton, W., de Lusignan, S.** Common data models (CDM) to enhance international big data analytics: a diabetes use case to compare three CDMs. *Stud. Health Technol. Inform.*, 2018, 255, p. 60-64
10. **Timmins, K. A., Green, M. A., Radley, D., Morris, M. A., Pearce, J.** How has big data combine to obesity research? A review of the literature. *Int. J. Obes.*, 2018, doi:10.1038/s41366-018-053-7
11. **Kerr, D., Klonoff, D. C.** Digital Diabetes Data and Artificial Intelligence: A Time for Humility not Hubris *J Diabetes Technol.*, 2018, doi:10.1177/1932296818796508
12. **Bagshaw, S. M., Goldstein, S. L., Ronco, C., Kelum, J. A.** Acute kidney Injury in the era of big data: The 15-consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Can. J Kidney Health Dis.*, 2016, p. 26-33
13. **Rumsfeld, J. S., Joynt, H. E., Maddox, T. H.** Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2016, 13, p. 350-359.
14. **Frey, L. J.** Data integration strategies for predictive analysis in precision medicine *Per Med* 2018 doi:10.2217/pme-2018-0035 personalizovaná med.
15. **Cotto, A., Benjamin, A. I., Herang, E. S., Kuo, P. C.** Big data: more than big data sets *Surgery* 2018, 164, p. 640-642
16. **Cerriotti F.** Is there classical role for clinical chemistry in digital health? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018, doi:10.1515/cclm-2018-0603
17. **NUMBER:** standardized reference intervals in the Netherlands using a big data approach. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2018, doi:10.1515/cclm-2018-0462