

PRINCIPY INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ

2., přepracované a doplněné vydání

Antonín Jabor
Janka Franeková
Zdenek Kubíček

***Věnováno našemu vzácnému učiteli a příteli
prof. MUDr. Miroslavu Englišovi, DrSc., in memoriam***

PRINCIPY INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ

2., přepracované a doplněné vydání

Antonín Jabor
Janka Franeková
Zdenek Kubíček

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Antonín Jabor, Janka Franeková, Zdenek Kubíček

PRINCIPY INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ

2., přepracované a doplněné vydání

Autoři:

Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc., *Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, Ústav imunologie a klinické biochemie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze*

MUDr. Janka Franeková, Ph.D., *Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, Ústav imunologie a klinické biochemie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze*

RNDr. Zdenek Kubíček, *Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha*

Na 5. kapitole spolupracovali RNDr. Jitka Komrsková (IKEM Praha) a MUDr. Peter Sečník Jr. (SK-Lab Lučenec).

Recenzent:

RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2020

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2020

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7903. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. et Mgr. Olga Kopalová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 456

2. vydání, v Grada Publishing první, Praha 2020

Vytiskla tiskárna PBtisk a.s., Příbram

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynou žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4060-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-1272-2 (print)

Kniha vychází s podporou společností:

Abbott Laboratories, s.r.o.
Beckman Coulter Česká republika s.r.o.
BIOMEDICA ČS, s.r.o.
BIO-RAD, spol. s r.o.
BioVendor – Laboratorní medicína a.s.

PROMEDICA PRAHA GROUP, a.s.
RADIOMETER s.r.o.
ROCHE s. r. o.
Siemens Healthcare, s. r. o.
Sysmex CZ s.r.o.



Předmluvy k prvnímu vydání	XI
Předmluvy k druhému vydání	XV
1 Medicína, laboratoře, kvalita a bezpečnost	1
1.1 Změna paradigmatu moderní laboratorní medicíny	1
1.1.1 Medicína podložená důkazy (evidence-based medicine, EBM)	3
1.1.2 Laboratorní medicína podložená důkazy (evidence-based laboratory medicine, EBLM)	4
1.1.3 Laboratorní medicína v době nových medicínských paradigmat.	8
1.1.4 Laboratorní medicína a etika	12
1.2 Medicínská literatura	13
1.2.1 Významy jednotlivých typů medicínské literatury	14
1.2.2 Práce s medicínskou literaturou	14
1.2.3 Tři příklady využití informace z medicínské literatury	16
1.2.4 Analýza a management výjimek	20
1.3 Důkazy, komunikace a implementace nových testů	21
1.3.1 Prostředky pro komunikaci mezi laboratoří a klinikou	21
1.3.2 Laboratorní příručka jako nástroj komunikace.	22
1.3.3 Důkazy a guidelines	22
1.3.4 Implementace nového testu	26
1.4 Celkový proces vyšetřování a kvalita	28
1.4.1 Koncept „brain-to-brain loop“	28
1.4.2 Kvalita a laboratorní medicína	29
1.4.3 Metrika six sigma pro hodnocení kvality	29
1.4.4 Různé kontexty použití pojmu chyba	30
1.4.5 Členění celkového procesu vyšetřování a frekvence chyb	32
1.4.6 „Brain-to-brain loop“ v kontextu měnící se laboratorní medicíny	33
1.5 Indikátory kvality v laboratorní medicíně	34
1.5.1 Vývoj indikátorů kvality.	34
1.5.2 Přístup IFCC k definování a využití indikátorů kvality	35
1.5.3 Indikátory kvality v realitě poskytování laboratorních služeb.	35
1.5.4 Indikátory kvality v klinice	36

1.6 Bezpečnost pacienta	38
1.6.1 Diagnostické chyby: obvyklé, nákladné, poškozující.	38
1.6.2 TAT, kvalita a bezpečnost laboratorní medicíny	39
1.6.3 Chyby a důsledky pro bezpečnost pacienta	41
1.6.4 Kultura bezpečnosti zdravotnických systémů.	41
1.6.5 Bezpečnost a eHealth	42

2 Od analytické kvality k biologickým charakteristikám a zpět 45

2.1 Analytický proces v laboratoři	45
2.1.1 Analytická validace biomarkerů	46
2.1.2 Cíle kontroly kvality vs. analytické cíle	46
2.1.3 Princip interního a externího hodnocení kvality.	47
2.1.4 Posouzení kvality analytického procesu: koncept nejistoty a koncept celkové chyby.	51
2.1.5 Analytická kvalita výsledků rutinních metod a výsledků POCT technologií	54
2.2 Specifikace analytické kvality	55
2.2.1 Hierarchie požadavků podle Stockholmského protokolu	55
2.2.2 Modely analytických specifikací podle strategické konference EFLM	55
2.3 Analytická kvalita v reálné praxi laboratoře	65
2.3.1 Návaznost, standardizace a harmonizace	66
2.3.2 Preciznost stanovení.	66
2.3.3 Problém komutability vzorků používaných pro kontrolu kvality.	66
2.4 Referenční intervaly	71
2.4.1 Definice a terminologie	72
2.4.2 Procesy získání referenčních intervalů	73
2.4.3 Přímé metody určení referenčních intervalů	74
2.4.4 Nepřímé metody určení referenčních intervalů	79
2.4.5 Argumenty pro a proti používání referenčních intervalů	79
2.4.6 Separace referenčních intervalů podle specifických kohort	81
2.4.7 Proces ověřování referenčních intervalů	82
2.4.8 Použití referenčních intervalů v informačních systémech.	85
2.4.9 Interval spolehlivosti referenčních mezí.	85
2.4.10 Vícerozměrné referenční oblasti	87
2.4.11 Individuální referenční intervaly.	88
2.4.12 Harmonizace a plauzibilita referenčních intervalů	88
2.5 Rozhodovací limity	89
2.5.1 Vztah referenčních intervalů a rozhodovacích limitů	89
2.5.2 Volba konceptu pro laboratorní nálezy: referenční interval vs. rozhodovací limit	90
2.5.3 Způsoby určení rozhodovacích limitů.	91
2.6 Biologická variabilita	94
2.6.1 Definice a terminologie	94
2.6.2 Evropská databáze biologických variabilit.	95
2.6.3 Způsoby určení biologické variability	100
2.6.4 Biologická variabilita: závěrečné poznámky	105
2.7 Využití biologické variability pro interpretaci	106
2.7.1 Kritická difference (CD, reference change value – RCV, kritická referenční změna)	106
2.7.2 Least significant change (LSC, nejmenší významná změna)	113
2.7.3 Index individuality.	114

3	Biomarkery, jejich použití a diagnostická efektivita	117
3.1	Principy použití biomarkerů	117
3.1.1	Definice biomarkeru	117
3.1.2	Vývoj biomarkerů a naplňování klinických potřeb	118
3.1.3	Ověřování validity biomarkerů	120
3.1.4	Použití biomarkerů	121
3.2	Klinická validace biomarkeru při jednom rozhodovacím limitu	122
3.2.1	Dichotomizovaný test pro odlišení dvou stavů	123
3.2.2	Základní pojmy pro hodnocení efektivity diagnostického testu	123
3.2.3	Senzitivita a specifita	124
3.2.4	Apriorní a aposteriorní pravděpodobnost	124
3.2.5	Prediktivní hodnoty	125
3.2.6	Bayesova věta	126
3.2.7	ROC analýza	130
3.2.8	Ostatní pojmy související s hodnocením diagnostické efektivity	133
3.2.9	Výpočty absolutních počtů osob ve čtyřpolní tabulce	135
3.2.10	Použití testů pro screening	135
3.2.11	Sekvenční testování	136
3.3	Diagnostická efektivita biomarkeru při použití dvou rozhodovacích limitů	138
3.3.1	Prediktivní hodnoty při použití dvou rozhodovacích limitů	140
3.3.2	Senzitivita a specifita při použití dvou rozhodovacích limitů	141
3.3.3	Prevalence choroby v observační zóně – AIM jako příklad	142
3.4	Použití více testů – klady a zápory multimarkerového přístupu	144
3.4.1	Obecný problém použití biomarkerů v multimarkerovém přístupu	144
3.4.2	Multimarkerová strategie a náklady	146
4	Medicínské aktivity od indikace přes interpretaci testu ke klinické akci	149
4.1	Od indikace k interpretaci	149
4.1.1	Důvody pro požadování laboratorních testů	150
4.1.2	Racionální indikace a iniciativa „Choosing Wisely“	150
4.1.3	Racionální a neracionální indikace laboratorních vyšetření	153
4.1.4	Ekonomické aspekty racionálního používání laboratorních testů	156
4.2	Taktika požadování laboratorních testů	157
4.2.1	Diagnostické guidelines	157
4.2.2	Diagnostické panely a multiplexy	158
4.2.3	Podpora požadování laboratorních testů	160
4.3	Vztah mezi požadováním testů, preanalytickou fází a interpretací	163
4.3.1	Ovlivnění výsledků interferencemi	164
4.3.2	Vliv preanalytické fáze na interpretaci: interference prvního typu	164
4.3.3	Vliv analytické fáze na interpretaci: interference druhého typu	167
4.4	Laboratorní koncepty postanalytické fáze pro zajištění kvalitních nálezů („rady především pro laboratoře“)	170
4.4.1	Použití referenčních intervalů	171
4.4.2	Použití varovných hodnot	172
4.4.3	Použití kritických hodnot	172
4.4.4	Techniky nastavení interpretačních mezí	182

4.4.5	Použití longitudinálního hodnocení nálezů.	192
4.4.6	Poskytování komentářů k výsledkům, interpretační poznámky a konziliární činnosti. . . .	202
4.5	Interpretace („rady především pro lékaře“)	206
4.5.1	Sekvence procesů uvažování mezi požadováním testů a interpretací	206
4.5.2	Principy interpretace v laboratorní medicíně.	206
4.5.3	Využití laboratorních výsledků pro diagnostiku	207
4.5.4	Diagnostika vs. monitorování: vliv analytiky a biologické variability	209
4.6	Taktika klinické interpretace.	214
4.6.1	Inspekce jednotlivých výsledků	214
4.6.2	Inspekce vztahů mezi vyšetřeními	215
4.6.3	Hledání patofyziologických vztahů	215
4.6.4	Způsoby práce s neočekávaným výsledkem.	215
4.6.5	Interpretace a aplikace.	216
Kapitola 5.		219
Literatura.		379
Seznam zkratk		399
Definice pojmů.		403
Kdo je kdo		421
Stručně o autorech		429
Rejstřík		431
Souhrn		435
Summary		436

Předmluvy k prvnímu vydání

Malé přátelské doporučení místo předmluvy

Jsou odborné monografie, často i velmi objemné, které si prolistujete, zastavíte se – s trochou profesionální zvědavosti – u témat, která Vás více zajímají, a pak kniha skončí v knihovně, občas se do ní i podíváte. Jsou však odborné monografie, často i docela útlé, které sice také na začátku prolistujete, ale do knihovny je nedáte, necháte si je na svém pracovním stole hezky po ruce, protože již z prvního seznámení víte, že se k nim budete v denní práci často vracet, budete tam hledat v nouzi radu, jak čemu porozumět, jak s něčím pracovat. Přesně taková je monografie prof. Jabora a dr. Franekové, kterou právě držíte. Lékař potřebuje při své práci, při klinickém hodnocení a rozhodování, informace, mimo jiné i takové, které mu poskytují laboratorní vyšetření. Musí si umět vhodná vyšetření vybrat, musí znát dosah jejich informační hodnoty, musí je umět použít v konkrétní situaci toho kterého nemocného. V dobách, kdy jsme v klinické biochemii my dříve a ještě dříve narození začínali, to bylo dost jednoduché: vyšetření nebylo mnoho, laboratorní analýza z dnešního pohledu téměř primitivní, quasi kontrola analýzy ještě primitivnější, výsledek velmi často buď negativní, nebo pozitivní. Současné nároky na analýzu, kontrolu analýzy, nároky na kritéria přesnosti a správnosti a především kritéria interpretace v praxi jsou nyní již jednoznačně definovány. Klíčem k použití laboratorního výsledku v klinické praxi nemůže být pragmatické přejímání hodnocení na pracovišti, jsou to stále častěji závěry mezinárodních multicentrických, exaktně definovaných a vyhodnocovaných studií. Bez znalostí určitých minimálních matematických operací, numerických a grafických statistických přístupů nelze dnes výsledky klinické biochemie dobře pochopit. V zájmu nemocných je jim ale třeba rozumět a umět je používat. Anglický chemik a fyzik Michael Faraday kdysi napsal, že naše závěry, úvahy, hypotézy nemusí být i při veškeré snaze vždy správné, správná však musí být fakta, ze kterých je činíme. Fakta, která ve své monografii prof. Jabor a dr. Franeková prezentují, vycházejí z poznatků, které oba získali svou prací na jednom z nejnáročnějších pracovišť v ČR, o správnosti jejich závěrů sám nepochybuji. Jejich monografii si nechte na svém pracovním stole, budete ji potřebovat častěji, než si myslíte, abyste s její pomocí svá fakta interpretovali. Jsou monografie, které se ztrácejí. Na tu Vaši si dejte pozor.

Miroslav Engliš, říjen 2013

Od mrtvých čísel k živým pacientům

Kniha, kterou otvíráte, je připravena, abyste ji mohli přečíst vcelku nebo po částech a vracet se k ní v případech, kdy pocítíte touhu mít jasno v některém z četných problémů, na které myslící člověk pracující v laboratoři aspoň občas narazí. Zabývá se nejdůležitějším tématem laboratorní medicíny, interpretací v laboratoři doslova strojově a v milionových kvantech produkovaných výsledků ve prospěch toho, pro něhož jsou zdravotnické služby určeny, tedy pro pacienta. Neustálé zdůrazňování prospěchu pacienta, tolik módní v posledních letech, je nutné i přes jeho inflaci brát smrtelně vážně. Lidé se v podstatě dělí na zdravé, vyléčené, současné pacienty a budoucí pacienty. Takže ten problém musíme brát i osobně. Měli bychom se neustále sami sebe i těch druhých ptát, jak může přispět laboratoř zdraví pacienta, jak mu může ulehčit v jeho nemoci. Ptát se, jako se ptal už v dávnověku Hippokrates. Měli bychom se občas zamyslet nad smyslem laboratorní práce a snad i nad motivací vedoucí k pocitu něčeho vznešenějšího v průběhu dní, hodin a let, věnovaných zdánlivě nikdy nekončícímu martyriu laboratorní práce. Všichni víme, že v laboratoři není nikdy nic definitivně hotového, že udržování léty usilovné práce zavedeného pořádku vyžaduje opakované každodenní stresující úsilí všech členů pracovního kolektivu. V této situaci má každé ozřejmení smyslu takového úsilí cenu zlata.

Kniha, pokud se nejedná o žánr „fantasy“ nebo o historické čtivo nesčíslného zástupu současných taky-spisovatelů, kteří už nechtěně stihli dokázat, že Alois Jirásek byl génius, je ovšem i zdrojem informací. Kniha o interpretaci laboratorních výsledků je zdrojem zvlášť závažných informací, podobně závažných, jako je lidský život sám. Na jaké úrovni je informovanost a práce s informacemi v laboratoři ve věku informatiky a informačních technologií, umožňujících neuvěřitelnou snadnost přístupu k nim? Myslím, že by se mohlo paradoxně mluvit o době nedostatku informací v době jejich nadbytku. Budí ve mně neustálé rozpaky, když se mezi řečí, ale i v řeči a korespondenci doznívám, jak málo lidé čtou, jak málo se vyznají v signifikantních webových stránkách, jak málo promýšlejí komentáře k výsledkům externího hodnocení kvality. Léta strávená u testačních zkoušek mne neustále přesvědčovala, že příliš mnoho laboratorních pracovníků nemá dostatečný přehled ani o metodách laboratoří prováděných. Deficity informace v době informační inflace. Orientace v literatuře a hledání v databázích (například typu MEDLINE) jsou slabé a ti, kdo se této činnosti věnují, jsou občas považováni slovy babičky Boženy Němcové za panstvo mající divné libůstky a podezřívání občas i z neužitečného zneužívání pracovní doby. Panují komerční vztahy v přehnaně utilitárním prostředí. Finanční zisk výrobců, certifikáty nutné k proplácení laboratorních služeb pojišťovnami mají absolutní přednost před rozmyslem a racionálním přístupem. Zvykli jsme si sledovat a pracovat s materiály, které zajišťují provoz laboratoře z hlediska plnění předpisů, plateb, odvykáme si chápat specifickou předmětu naší práce tkvící ve vztahu ke zdraví a bezpečí. A někteří z nás si zvykli i na mnohem ošemetnější věci.

Některé ošemetnosti v naší vlasti jsou v praxi dlouhodobě neudržitelné a jednou na ně, doufejme, dopadne ruka spravedlnosti. Jsou však i závažnější a hůře vykořenitelné problémy. Mám na mysli například celosvětově diskutovaný problém defenzivní medicíny. Lze ji chápat jako odvrácenou stranu péče o pacienty. Poskytnout pacientům, co si přejí, nač mají nárok (často údajný), bez ohledu na to, jaké jsou jejich skutečné terapeutické perspektivy, zkrátka vytvořit si ochranu před právníky, auditory, sdělovacími prostředky. To zase na druhé straně podmiňuje vznik situací právě opačných, totiž pacientovi nutnou péči v potřebném rozsahu neposkytnout (pojišťovna na to nemá peníze). O defenzivní medicíně je vhodné mluvit velmi důrazně už proto, že její nezanedbatelnou částí mohou být právě laboratorní vyšetření.

V uváděné knize nalezneme snahu postihnout právě to, co pacient v konkrétní situaci potřebuje, jaký efekt lze od vyšetření očekávat a snahu nalézt soulad mezi potřebami pacienta a nákladem na ně, neboť ve světových dějinách nastal nesmírně častý a v historii poněkud orientovaným lidem důvěrně známý problém nedostatku financí.

Velká pozornost je autory po právu věnována statistickému přístupu jak při měření, tak i při hodnocení efektivity vyšetření. Autoři podrobně sledují variabilitu výsledků a neomezují se pouze na analytickou fázi. Ta je důsledkem fluktuace fyzikálních signálů při měření a zdokonalování technologií ji v čase permanentně zmenšuje. Soustřeďují se v potřebné míře na biologické variace postihující biorytmy. Tak jako je částicím hmoty vlastní neustálý pohyb, postžitelný jen statistickými (stochastickými) modely, tak jsou biorytmy a doprovodná biologická variabilita iminentní složkou životních procesů. Proto je logické zaměřovat se při posuzování laboratorních údajů právě na důsledek variability, tedy na hodnoty referenčních změn po sobě následujících měření. Zanedbávání tohoto statistického, dynamického pohledu na laboratorní výsledky a na nutnost znát statistickou významnost jejich změn zůstává totiž chronickým problémem hodnocení laboratorních výsledků.

Laboratorní vyšetřovací metody mají různou pravděpodobnost efektivity u diagnostického procesu, choroby mají různou pravděpodobnost výskytu v populaci (prevalenci). Bayesiánský teorém je známý už přes 250 let. Jeho autor, anglický presbyteriánský reverend Thomas Bayes (1701 nebo 1702–1761), v něm formuloval vztah mezi pravděpodobnostmi opačných jevů, tedy v našem případě zdraví a choroby pomocí pravděpodobnosti před testem (pre-test probability) a pravděpodobnosti po jeho použití (post-test probability). O Bayesově větě se občas mluví jako o Pythagorově větě statistiky. Jde o ideální nástroj, jak charakterizovat a vyčíslit souvislosti mezi použitým laboratorním vyšetřením a jeho efektivitou při detekci choroby nebo její změny v průběhu terapie. Umožňuje vybavit naše výsledky duší, to jest kvantifikovat jejich senzitivitu, specifčnost, prediktivní hodnoty, věrohodnostní poměry. Umožňuje zlepšit výběr testů. Doporučovat efektivnější, pomáhat redukcí nadbytečných a neúčinných. Z poslední doby stojí za uvedení příklad biomarkerů akutního koronárního syndromu, kdy existence nové generace hs troponinů s dostatečnou rychlostí jejich nárůstu v čase u akutního infarktu myokardu by měla mít za následek v podstatě zrušení laboratorních vyšetřování CK-MB mass a myoglobinů a možnost přeorientovat neefektivní finanční prostředky k užitečnějším účelům. Přesto se to neděje v potřebné míře ani v laboratořích, ani ve výrobních programech výrobců.

Doposud ale převážně málo využíváme génia Thomase Bayese a zůstáváme pouze při vcelku primitivním hodnocení číselných výsledků srovnáním s referenčními intervaly – rozhodovacími limity (navíc ještě obvykle ne zcela jasně definovanými a nedokonale diskriminovanými podle pohlaví, etnika, věku). V naší zemi se vyskytují i případy shora nařízených hodnot referenčních intervalů (v některých skupinách laboratoří se stejným vlastníkem), navzdory tomu, že referenční intervaly musí být aspoň základním jednoduchým způsobem verifikovány a tím specifikovány pro použití v konkrétní laboratoři.

Za poslední léta nesmírně vzrostl odborný zájem o bezpečnost pacienta. I v uváděné knize o tom najdete řadu faktů. Chyby jsou příčinou jevů, které bezpečnost ohrožují nejvíce. Obrovská četnost chyb vzniká již při zadávání správných, vhodných a dostatečně účinných testů v „pre-preanalytické fázi“ (podle literárních údajů ve frekvenci až 50–70 % všech chyb). Další podíl přichází při interpretaci výsledků. Zdálnivě jsou tyto nedostatky lokalizovány mimo laboratoř. Ale už řadu let se ví a opakovaně píše o laboratorním vyšetření jako o komplexním procesu zahrnujícím několik fází, začínajícím požadováním testu a končícím jeho vysvětlením, pokud možno ve prospěch pacienta. Z této logiky věci nelze vést ostré hranice mezi odděleními a laboratořemi. Uzavírání se do vnitrolaboratorních problémů je silně omezující, redukce laboratorní medicíny na laboratorní servis se může stát motorem defenzivní medicíny a počátkem jejího konce jako samostatné medicínské disciplíny.

Nakonec se odhodlávám položit několik nepříjemných otázek, jejichž předmětem jsou reálné zájmy jednotlivých složek laboratorní medicíny. Jsou zájmy výrobců vždy shodné se zájmy pacientova zdraví a bezpečnosti? Proč se více a důkladněji nezabývají systematickými diferencemi a standardizací? Jak jinak zajistit spolehlivost hodnot specifčnosti, senzitivity, predikce, efektivity, věrohodnosti než vložení analytických správných dat do nepochybně správných výpočetních pravděpodobnostních formulí? Proč je tak značná pochybnost referenčních intervalů, zejména u imunochemických stanovení (jako by je výrobci opisovali jeden od druhého)? Nejsou laboratoře dobovými okolnostmi nuceny věnovat se kvalitě méně než papírovým dokumentům o ní? Nepovažují některé z nich výsledky externího hodnocení kvality spíše než za pomoc kvalitě za podklad k certifikátu? Je v centru zájmu kliniků soulad jejich přístupů s laboratorní medicínou založenou na důkazech (EBLM) a na uznávaných guidelines, nebo se subjektivně (případně defenzivně) požadovanými laboratorními službami?

Kdysi si povzdechl slavný dramatik Bertolt Brecht: „*Tak mnoho otázek, tak málo odpovědí!*“ Vřele doporučuji číst uváděnou knihu právě pro její snahu poskytnout mnoho odpovědí.

Bedřich Friedecký, říjen 2013

S kůží na trh

Předkládáme monografii, která má za cíl přispět ke korektnímu uchopení laboratorního testu jak klinikem, tak laboratorním pracovníkem. Vycházeli jsme z literárních údajů i vlastních praktických zkušeností, které jsme prezentovali formou přednášek na podobná témata. Knižní zpracování ale klade jiné nároky a námi navržené schéma v jednotlivých oblastech nemusí být to nejvhodnější. Případná kritika snad bude vyjádřením zájmu odborné veřejnosti o témata, která jsou i v dnešní době automatizace a robotizace laboratoří stále podstatná. V monografii jsme používali vesměs příklady z klinické biochemie, ačkoli na vlastním pracovišti úzce spolupracujeme s kolegy z dalších laboratorních oborů i s různě zaměřenými kliniky. Byli bychom velmi rádi, kdyby se tato monografie stala výzvou ostatním laboratorním pracovníkům, aby odborné veřejnosti poskytli příklady řešení z dalších oblastí nebo oborů laboratorní medicíny. Předkládaná monografie odhaluje realitu v jedné konkrétní klinické laboratoři. Autoři tedy „nesou kůži na trh“ a ukazují, jakých reálných hodnot charakteristik vybraných laboratorních testů lze běžně dosáhnout, jak se může tato realita promítnout do péče o pacienta a do jeho bezpečnosti. Při psaní jsme se někdy obtížně vyrovnávali s rozparem daným pokročilou úrovní teorie (ať již jde o přístupy k určování referenčních mezí, multimarkerové postupy nebo o aplikaci komplikovaných statistických postupů) a často zjednodušujícími přístupy v praxi. Doufáme proto, že se nenaplní rčení:

„Teorie je, když všechno víme, ale nic nefunguje. Praxe je, když všechno funguje, ale nikdo neví proč. My jsme spojili teorii s praxí, nic nefunguje a nikdo neví proč.“

Děkujeme především vedení firmy Roche Diagnostics, jmenovitě Mgr. Liborovi Ševčíkovi a MUDr. Olze Bálkové, za impulz k sepsání této monografie. Velmi potěšující byla spolupráce s RNDr. Zdenkem Kubíčkem, díky kterému jsme měli vzácnou příležitost diskutovat řadu problémů do hloubky a společně jsme se pokoušeli najít hranici, jak složitější problém popsat jednoduše a srozumitelně. Neobešli bychom se také bez pečlivé práce našich kolegů z Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, kteří zajišťovali potřebná měření a zpracování dat, děkujeme především ing. Kamile Bartošové, RNDr. Evě Havelkové, Zdeňkovi Hunalovi, ing. Jiřímu Jirasovi, Bc. Ondřeji Kicovi, Mgr. Markétě Kotrbaté, Bc. Jiřímu Kotrbatému, MUDr. Petrovi Sečnickovi, Jr., a Michaele Tetourové. Ing. Štěpánka Strnadová se podílela na práci s grafy, obrázky a rejstříkem. Paní MUDr. Olze Bálkové děkujeme za nesmírně pečlivou korekturu a velmi nám pomohla recenze a kritické připomínky RNDr. Bedřicha Friedeckého, Ph.D., a prof. MUDr. Miroslava Engliše, DrSc. Bez pomoci těchto i dalších kolegů by se nám nepodařilo práci dokončit. Děkujeme.

Antonín Jabor, Janka Franeková, červen 2013

Předmluvy k druhému vydání

Od laboratoře k pacientovi

Opatrný a místy až nevraživý vztah k medicíně založené na důkazech a k mezinárodním doporučením není v ČR neobvyklý. Někdy jde o zlehčující poznámky (písemné i ústní), jindy až o nevůli. Někdy jde i o silná vyjádření o nezbytnosti preferovat před doporučeními a konsenzu zkušenost, jako kdyby doporučení k obecné součásti znalostí nepatřila. Jindy je dáván do protikladu k medicíně založené na důkazech až přehnaný důraz na personalizovanou a precizní medicínu, jako kdyby šlo o vzájemně se vylučující věci. Proti samotnému trendu personalizace medicíny není co namítat, ačkoliv slovo personalizovaný proniklo rychle do slovníků pracovníků public relation a je vysloveně zneužíváno. Personalizovaná a precizní medicína jistě ano. Ale vznosné oblouky jejich vrcholné architektury se velebne klenou díky klenákům medicíny založené na důkazech a pochopitelně na znalostech a nasazení zdravotnických profesionálů. Bez nich by se zřítily v okamžiku.

Tento text je psaný v čase pandemie COVID-19. V něm se ukázala omezenost zkušenosti v plném (a temném) světle, je zde totiž z pochopitelných důvodů fakticky nulová. Aby toho nebylo málo, ukázal se až v nečekaně ostrém světle veliký vliv ekonomických a politických faktorů. Extrémně, až nevhodně vysoký počet výrobců, podílejících se na produkci laboratorních metod diagnózy a monitorování koronaviru, nutí pokládat otázku o síle ekonomických aspektů na straně jedné a slabosti koordinace zdravotní péče na straně druhé. Produkce laboratorních testů probíhala delší dobu bez respektování standardních zásad řízení kvality, interpretace výsledků některých testů (zejména protilátek) je navzdory jejich intenzivní produkci a používání v laboratořích až do doby psaní tohoto textu enigmatická, statistické zpracování dat je významně nestandardizované, ale přesto určující velmi silně chod společnosti. Údajný vývoj cca 160 vakcín zase budí úvahy nad prosazováním aspektů politických.

Doba „kovidová“ pak zejména odhalila jako nedostatečně rozvinutý stav digitalizace medicíny (v ČR určitě). Je v pořádku, aby podstatná část tvořivého lidského potenciálu v této oblasti byla vyplývána na mobily, tablety, chytré hodinky, navigaci? V první předmluvě zvěčnělého profesora Engliše k této knize je zmíněn velký Michael Faraday. Ten již v 19. století razil zásadu, že vědeckost poznání je úměrná intenzitě použití matematiky.

Laboratorní informace jsou příliš drahé, aby se jimi mohlo plýtvat, a příliš explozivní, aby se s nimi zacházelo neopatrně a bez dostatečného pochopení jejich významu a váhy pro pacienty. Není zde od věci opakovaně zmínit COVID-19, který tyto dva poznatky potvrzuje víc než dramaticky a ještě je v budoucnu potvrdí více.

Obrovskou produkci laboratorních výsledků bez ohledu na co nejhlubší pochopení jejich významu si svět – se svými omezenými zdroji, ohrožený klimatickými změnami, politickou nestabilitou s omezenou možností signifikantní predikce její budoucnosti – nemůže dovolit. Navzdory možnosti omylů a nedůsledností, za předpokladu kontinuálních korekcí současného stavu pomocí nových poznatků a při uvážení možných omylů je cesta pojetí laboratorního vyšetřování, kterou narýsovala tato monografie, jedinou rozumnou. Cesta a vůle k hlubokému porozumění smyslu laboratorních vyšetření, cesta, která vede k maximu spolehlivých informací a ulehčuje cestu k digitalizaci. K té, bez níž je další etapa rozvoje medicíny do formy medicíny precizní nemožná. Za to patří autorům velké díky. A knize přání přítomnosti nejen v laboratorních knihovnách, ale i na stolech laboratorních pracovníků při studiu jejich stránek.

Bedřich Friedecký, srpen 2020

Uvnitř stejného paradigmatu: klinická medicína a klinická biochemie

S profesorem Antonínem Jaborem se znám již aspoň čtyři desetiletí a skoro tak dlouho jsme přátelé. Původně nás spojil respekt k jeho legendárnímu učiteli – kladenskému primáři Bedřichu Nejedlému, který byl nejen nestorem české klinické biochemie, ale také jedním z protagonistů klinické výživy již v raných sedmdesátých letech. Jeho patofyziologický přístup k laboratorní i klinické medicíně je vzorem dosud. Jeho lidský přístup k nemocným i kolegiální přístup k ostatním lékařům je legendou. Myslím, že Antonín Jabor obojí nasával v Kladně plnými doušky. Nové vydání monografie *Principy interpretace laboratorních testů* to zřetelně ukázalo.

Když mě Antonín Jabor požádal o předmluvu ke druhému vydání, s velkými rozpaky jsem to přijal. S rozpaky o to většími, že jedním z autorů předmluv předchozího vydání byl profesor Engliš, jiná legenda české biochemie. Kromě toho nejsem biochemik, byť svým zaměřením na metabolismus, výživu a diabetes mám k ní blízko. S tím, jak se blížil termín odevzdání předmluvy, mé rozpaky ještě narůstaly. Když jsem však přečetl první kapitoly druhého vydání knihy, mé rozpaky se rozplynuly. S obrovskou radostí jsem zjistil, že autoři interpretují výsledky laboratorních testů nejen v kontextu kvality preanalytické či analytické fáze, ale že se nejprve zabývají řadou paradigmat moderní klinické medicíny a do nich téma svého celoživotního zájmu zasadili. Protože právě v tuhle dobu píší učebnici propeutiky vnitřního lékařství, vím, jak ta úvodní paradigmata jsou důležitá. Možná, že mediky nebo mladé lékaře nebudou po prvním přečtení tolik bavit. S přibývajícím rokem praxe však i oni zjistí, že kulturní, sociální, organizační, technologický, ekonomický či politický aspekt medicíny vytváří pozadí toho, v čem se naše každodenní činnost odehrává a co ji do značné míry determinuje. Dychtivě jsem také četl to, co bych od lékaře pracujícího v oboru takzvaného komplementu nečekal – chválu kazuistiky a pochopení významu narativu v klinické medicíně. Obojí nás přivádí k prastarým humánním základům medicíny, k tomu, že přes všechna statistická data jsou případy jednotlivých nemocných vždy jedinečné, že pacienti nejsou objekty, ale subjekty našeho snažení se svými nadějemi, radostmi, úzkostmi, očekáváními, zklamáními, se svými rezignacemi i boji. A narativy transformují ty příběhy tak, že se stávají součástí nejen vztahu lékař–pacient, ale také života jednotlivých klinik, oddělení či nemocnic a také jednotlivých lékařských oborů. A profesor Jabor a jeho spolupracovníci dokážou do celého procesu laboratorní diagnostiky narativ zahrnout. Z tohoto hlediska vidím v jejich knize obrovské kulturní dílo, které přesahuje hranice jednoho oboru. Oboru, který mnozí klinici vnímají spíše technicky.

V krátké předmluvě nemohu psát o všem, co mne v díle zaujalo. Tak alespoň pár dalších poznámek k tomu, co považuji v monografii za klíčové. Důraz na přehledné, jasné a reprodukovatelné procesy v laboratořích nepřekvapí. Ale důraz na komunikaci uvnitř i vně laboratoře, na spolupráci s lékaři klinických oborů a také na intelektuální i kulturní environment celého procesu od předpisu laboratorního vyšetření až po jeho interpretaci předepisujícím lékařem je výletem do kultivovaného laboratorního i mezilidského prostředí. Za důležité považuji i odkazy na vědecký základ medicíny. Nejlepší evropské i americké univerzitní nemocnice mají ve svých statutech hned zpočátku uvedeno, že jsou to instituce, ve kterých se provozuje špičková věda, od níž se odvíjí kvalitní péče o nemocné a také kvalitní výuka studentů medicíny a specializační výuka mladých lékařů. Na to se v našich krajinách leckdy zapomíná a fakultní nemocnice je označována jako ta, která kromě kvalitní diagnostické a léčebné péče poskytuje výuku studentům medicíny. Důraz na vědeckou úroveň se často vytrácí. Přitom je dobře známo, že ti, kteří se zabývají vědeckou prací, mají schopnost lépe abstrahovat a zobecňovat tak, že mohou své výsledky lépe komunikovat jak s kolegy, tak se studenty, a nakonec i s pacienty. A také pracoviště, na kterých se věda systematicky podporuje, mají lepší výsledky léčení. To bylo prokázáno u řady chorob v onkologii, kardiovaskulární medicíně či endokrinologii a diabetologii. Velmi mne zaujaly postupy prevence chyb i principy zacházení s chybami. To souvisí s dalším významným tématem, totiž s důrazem na bezpečnost celého procesu laboratorního vyšetřování a sdělování výsledků, včetně bezpečnosti elektronických postupů do tohoto procesu zahrnutých. Tady se řada oborů může od klinických biochemiků inspirovat.

Jiný podstatný aspekt monografie vidím v tom, že nepřináší jen soubor dat a poznatků, ale že je také kategorizuje a objasňuje, a vytváří z ní tak dílo, které má řadu aspektů překračujících pole laboratorní medicíny. V období hromadícího se množství fakt je skvělé, když čtenář narazí na text, který data nejen předkládá, ale současně je interpretuje tak, že o nich čtenář přemýšlí a jistě si je také zapamatuje. Takto podrobné obecně pojaté stati se jen zřídka

vidí i v kvalitních učebnicích a příručkách klinických disciplín. To dle mého názoru ukazuje na to, že v pojetí autorů monografie je moderní klinická biochemie skutečným klinickým oborem, který respektuje osobnost předpisujícího lékaře a má na paměti i osobnost nemocného.

Knihu Antonína Jabora a jeho spolupracovníků jsem zatím měl možnost prohlédnout jen v elektronické formě. Její četba mi přinesla spoustu podnětů, znalostí, a jak jsem psal již výše, tak také radosti. Myslím, že ještě lepší to bude po jejím tištěném vydání. A dobře vím, že poznatky, podněty i radost bude přinášet i mnoha jiným, kteří ji budou mít v ruce, na pracovním stole a možná i na nočním stolku.

Michal Anděl, září 2020

Tak snad o něco lépe...

Vlídne přijetí prvního vydání *Principů interpretace laboratorních testů* čtenářskou obcí nijak nezakrylo fakt, že v prvním vydání se vždy najdou chyby, nejasné formulace, nesprávné definice, někdy také záměrná, ale možná až příliš přehnaná zjednodušení. Pustit se do práce na druhém vydání znamenalo především návrat ke kořenům klinické biochemie v oblasti indikace a interpretace testů, odklon od každodenní ubíjející administrativy, radost ze spolupráce s mnoha kolegy, zlepšování již řečeného a objevování nového. A hlavně to objevování nového je příležitostí sdělit ostatním něco zajímavého a snad i užitečného. Proto následující citát Zdeňka Svěráka.

„Kantorská povaha se pozná podle toho, že když se něco dozvíte, nemyslím nějaký drb, ale třeba se Vám projasní nějaká otázka, máte potřebu ji vysvětlit jiným. A to já mám.“

Rozhovor se Zdeňkem Svěrákem „Hledám dokonalý diamant“, Reflex, č. 12, 24. března 2016

I my ji máme, tu potřebu sdělovat jiným. Říká se, že nelze vstoupit dvakrát do jedné řeky a většina Jurských parků 2 a Čelistí 2 je sbírkou klišé a hloupostí. Ani my jsme se jistě nevyvarovali toho, co známe z IT oblasti: opravou jedné chyby se vnese několik jiných. Přesto doufáme, že toto druhé vydání najde své čtenáře a splní svůj účel.

Druhé vydání navazuje na předchozí monografii a někdy bylo těžké rozhodnout, které původní texty zcela vynechat (protože už jejich aktuálnost vymizela), nebo naopak zachovat (protože jsou obrazem o určitém období laboratorní medicíny a tehdejší praxi). Některé kapitoly jsou napsány nově, jiné doznaly zásadního přepracování, změnili jsme některé přílohy. Pokusili jsme se zásadně aktualizovat literární prameny, přibýlo více než 150 nových odkazů až do roku 2020. Byli jsme sami překvapeni, s kolika novými laboratorními testy jsme měli možnost se seznámit v rutinním používání. Pokusili jsme se čtení oživit zajímavými citáty osobností z různých oblastí medicíny (a nejen medicíny), protože kniha na některých místech chce vyzvat k zamyšlení. Klinická biochemie by se neměla redukovat ani na produkci výsledků, ani na pouhé poskytování informací. Měla by být součástí širšího kontextu, jako ostatně každé lidské snažení. Michael Collins měl při obletech Měsíce v roce 1969 dost času na to, aby pochopil to, co nemá chybět – v kosmickém snažení i v laboratorní medicíně.

„Myslím, že při další misi by měl být na palubě básník, kněz a filozof ... asi bychom získali mnohem lepší představu o tom, co jsme viděli.“

Michael Collins

Poděkování na závěr je vždy spojeno s rizikem, že na někoho zapomeneme. S měřením a zpracováním dat nám pomáhali kolegyně a kolegové z Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, vedeného prof. MUDr. Iljou Střížem, CSc. Děkujeme především RNDr. Jitce Komrskové, Mgr. Tereze Vackové, RNDr. Silvii Vaingátové, MUDr. Denise Viczenové a Mgr. Jiřímu Vymětalíkovi. S obrázky a veškerými technickými úpravami textu nám neocenitelně pomohla Ing. Štěpánka Strnadová, vážíme si připomínek RNDr. Bedřicha Friedeckého, Ph.D. Řada myšlenek v monografii vznikla díky zajímavým diskusím s řadou našich kolegů a přátel na klinických pracovištích IKEM. Vážíme si významné podpory partnerů z diagnostických společností. Velmi nám byli nápomocni pracovníci nakladatelství Grada Publishing, zejména Mgr. Dita Váchová a Mgr. et Mgr. Olga Kopalová. Všem děkujeme.

Krásnou předmluvu k prvnímu vydání nám napsal prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc. Druhého vydání se již bohužel nedožil, a proto jsme mu naši monografii věnovali. Snad se splní jeho „malé přátelské doporučení místo předmluvy“, knihu budete mít v koutku na stole a nebude tam jen překážet.

Antonín Jabor, Janka Franecková, Zdenek Kubíček, srpen 2020

1 Medicína, laboratoře, kvalita a bezpečnost

1.1 Změna paradigmatu moderní laboratorní medicíny

Co je laboratorní medicína? Je pravděpodobné, že každý čtenář má jiný osobní postoj k tomuto pojmu a každý může akcentovat jinou charakteristiku. Recentní příspěvek do diskuse navrhli Lippi a Plebani (Lippi, 2020a):

„Laboratorní medicína může být definována jako klinická vědní disciplína věnující se kvantitativnímu měření nebo kvalitativnímu posuzování jakékoli látky, která může být sledována v jakémkoli typu biologické tekutiny jakéhokoli živočišného druhu, tedy včetně člověka, buď pro lékařské, nebo výzkumné účely. Výsledky těchto měření jsou převedeny do informací s potenciálem vyvolat akci, která zlepší péči a/nebo udrží zdraví jednotlivce a celé populace.“

Giuseppe Lippi, 2020a

Autoři svůj návrh „moderní a pragmatické“ definice laboratorní medicíny považují za startovní bod všeobecné diskuse o tomto tématu a doufají, že by tato obecná formulace mohla získat širší podporu.

Laboratorní medicína se ovšem stále mění, podobně jako se rychle mění celý svět, jak přicházejí nové technologie a nové možnosti okamžitého sdílení informací a jak nastávají změny v postojích k tradičním přístupům. Druhá strategická konference EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) měla název „The end of laboratory medicine as we know it?“ (Mannheim, 18. až 19. června 2018) a s podtitulem „Handling disruption of laboratory medicine in digital health“ se zabývala třemi hlavními okruhy:

- Jaký bude vliv digitalizace (digitalizace technologií i ve společnosti) na klinické laboratoře v budoucí zdravotnické péči?
- Jak jsme schopni pracovat s komplexními diagnostickými daty (při jejich vzniku, integraci a vizualizaci)?
- Jak budou laboratoře reagovat na očekávané radikální změny diagnostických strategií?

Mottem konference byla nutnost redefinovat pozici laboratorní medicíny v éře nových (automatizovaných a digitalizovaných) technologií, digitální společnosti (digital society) a digitálního zdraví (digital health) splněním své základní role (poskytovat laboratorní výsledky) a převzetím odpovědnosti při klinické aplikaci výsledků.

Technologické změny jsou jedním z klíčových aspektů. Stále více se ale v oblasti laboratorní medicíny hovoří o klinických aspektech jednotlivých laboratorních oborů, o racionálním využívání laboratoří, o personalizované diagnostice a laboratorní medicíně podložené důkazy (evidence-based laboratory medicine, EBLM).

Laboratorní medicína musí rovněž reagovat na změny paradigmatu medicíny. Dochází k posunu od paternalistického modelu „lékař jako individuum“ k modelu medicínských týmů složených z odborníků na dílčí problémy; jinými slovy – dochází k přesunu od původního modelu lékaře provázejícího pacienta onemocněním od počátečních symptomů ke konečnému vyléčení k novému modelu týmů střídajících se ve směnném provozu.

Dochází rovněž k většímu zapojování pacientů do rozhodování o péči, ale jsou také využívány nové koncepty medicíny: personalizovaná medicína, precizní medicína, medicína cílená na pacienta, narativní medicína ... a zřejmě přijdou i nová paradigmata.

V laboratorní medicíně rovněž dochází ke změnám její role a postavení. Od modelu jednoduchého testu,

u nějž jsou známé základní analytické charakteristiky, k množinám testů, u nichž máme k dispozici robustní důkazy o klinickém významu; nebo jinými slovy od modelu testu, který poskytuje informaci o zvýšeném riziku, k modelu používání testu, u kterého je známá klinická užitečnost a jsou definovány akční meze. Toto je smysluplná konverze výsledků laboratorních vyšetření do příspěvku k prospěchu pacienta.

„Testy se již dále nemohou používat, aniž bychom porozuměli jejich klinické užitečnosti.“

Allan S. Jaffe, 2016

Klinický charakter práce v laboratořích je zobrazen již v názvu zastřešujícím jednotlivé laboratorní obory: laboratorní medicína. Na druhé straně jsou laboratoře někdy nejen chápány jako neviditelné stroje na poskytování výsledků, ale jsou i tak – a zcela nesprávně – koncipovány. Ferrarová ve svém popisu situace použila termín „laboratory medicine: a profession without a face“ (Ferraro, 2016) a klade otázku, „what paths should we follow to ensure we become relevant to healthcare?“, a nabízí řešení, uvedené v citátu.

„Díky schopnosti provádět kvalitní laboratorní testy, jež je kombinována se znalostí patofyziologického pozadí těchto testů, mají laboratorní odborníci jedinečnou příležitost využít své odborné znalosti k tomu, aby se stali poradci svých klinických kolegů při výběru vhodného testu a interpretaci laboratorních výsledků a aby vytvářeli příležitosti k definování hodnoty a klíčové role laboratorní medicíny, a to zaměřením pozornosti na její celkový vliv na poskytování zdravotní péče.“

Simona Ferraro, 2016

Východiska z problému „neviditelnosti laboratorní medicíny jako lékařské disciplíny“ jsou následující: přicházet s inovacemi, aktivně reagovat na klinické výzvy, kombinovat schopnost zajistit vysoce kvalitní laboratorní vyšetření se znalostí patofyziologie, snažit se ovlivnit zdravotní péči jako celek a tím i stav zdraví konkrétních pacientů. Nástrojem může být vhodná struktura laboratorních služeb:

- „core“ laboratoř v nemocnici, která podpoří funkci laboratoře jako „decision making-based laboratory department“, používá totální automatizaci, testy „první linie“, má velmi krátký TAT pro všechny vzorky bez potřeby selektovat „urgentní“ vzorky; nabízené testy by měly rychle potvrzovat nebo vylučovat primární hypotézy lékařů,
- satelitní laboratoře provádějící specializované testy, těsně spolupracující s kliniky, zajišťující správné použití testů v klinickém prostředí pro rule-in a rule-out diagnostiku a pro lékařské rozhodování.

V představě autorů (Ferraro, 2016) je core laboratoř zasazena na počátek celkového procesu vyšetřování, především k řešení iniciálních hypotéz. Specializované laboratoře by následně měly pomoci redukovat hypotézy, vylučovat nepravděpodobné klinické stavy a přispívat ke konfirmaci klinického stavu, který bude předmětem péče. Dále autoři uvádějí, že konfirmace klinického stavu souvisí s manažerskými strategiemi, které zahrnují stanovení bazálních hodnot, stratifikaci rizik nebo staging onemocnění a monitorování. Je potřeba kriticky dodat, že proces je jednosměrný, u core laboratoře není naznačena spolupráce se specializovanými laboratořemi, ani jejich role v monitorování, představa nezahrnuje zpětné vazby a učení, nejsou uvedeny důležité souvislosti s podporou rozhodování na vstupu (expertní ovlivnění požadavků) ani na výstupu (interpretační prostředí na pomezí laboratoře a kliniky). Přes tyto kritické poznámky je práce zajímavá akcentováním klinického aspektu činnosti laboratoř, voláním po expertních činnostech laboratorních pracovníků v klinických oblastech a směřováním k takovému managementu laboratoř, který zlepší poskytování zdravotních služeb pacientům.

Tento důraz na vyšší podíl klinické práce laboratorních expertů nejen ve fázi racionálního požadování laboratorních vyšetření, ale především v postanalytické fázi, při interpretacích a konziliárních činnostech není překvapivý a v našich zemích má velkou tradici. Pokud odhlédneme od zakladatelského úsilí prof. MUDr. Jaroslava Hořejšího, DrSc., lze za pionýrské příspěvky v oboru klinické biochemie označit například práce Jaroslava Masopusta (Masopust, 1997; Masopust, 1998), Bedřicha Nejedlyho (Nejedlý, 1982; Nejedly, 1985), Rastislava Dzúrika (Dzúrik, 1986; Dzúrik, 1996; Dzúrik, 1998) a dalších. Překvapivý proto není ani obecný návrat k využívání racionálních postupů v diagnostice a terapii, jak ho například přinesla iniciativa Choosing Wisely.

1.1.1 Medicína podložená důkazy (evidence-based medicine, EBM)

Evidence-based medicine je pojem, který medicínu staví na základech důkazů a znalostí. Možná lepším výkladem by byl pojem „medicína podložená **znalostmi, zkušenostmi a důkazy**“. V případě překladu „medicína založená na důkazech“ nebo „medicína podložená důkazy“ je až příliš akcentována role důkazů, které nikdy není možné aplikovat u konkrétního jedince beze zbytku, navrhovaný pojem jakoby připoustí i jinou práci s důkazy, umožňuje (snad) vyšší míru individualizace a využití zkušeností. EBM je integrace individuální klinické expertizy a nejlepších externě získaných dostupných údajů, důkazů a znalostí nabitých systematickým výzkumem. To je také obsaženo v Sackettově definici EBM z roku 1996 (Sackett, 1996): „Vědomé, jasné a uvážlivé použití všech současných a nejlepších důkazů a znalostí při rozhodování o nejvhodnější péči pro jednotlivé nemocné.“

Medicína podložená důkazy (založená na důkazech) je někdy (nesprávně) simplifikovaná jako medicína využívající populační důkazy a populační diagnostické a léčebné postupy. To je samozřejmě zjednodušení a neodpovídá základnímu principu EBM, který Sackett komentuje takto:

„Dobří lékaři využívají jak individuální klinické znalosti, tak nejlepší dostupné externí důkazy a ani jedno samo o sobě nestačí. Bez klinické expertizy může dojít k tomu, že bude praxe tyranizována důkazy, protože i vynikající externí důkazy mohou být pro konkrétního pacienta nepoužitelné nebo nevhodné. Bez nejlepších současných

důkazů existuje riziko, že – ke škodě pacientů – mohou postupy používané v praxi rychle zastarat.“

David L. Sackett, 1996

Hodnotnou informaci v rámci EBM poskytují systematické přehledy a metaanalýzy. Zatímco systematický přehled je metodou, která popisným způsobem syntetizuje všechny dostupné informace se záměrným vynecháním známých zdrojů omylů a chyb, metaanalýza je matematicko-statistický postup hodnocení dat v relevantní vědecké literatuře podle přesně definovaných pravidel.

Kvalitní guidelines jsou obvykle koncipovány dvourozměrně – hodnocením váhy důkazů podle typu zdroje informace a hodnocením benefitu pro pacienta nebo naopak jeho ohrožení, s použitím barevného rozlišení závažnosti. Tabulky 1.1. a 1.2 ukazují princip dvourozměrného hodnocení profitu (class of recommendations) a váhy důkazů (level of evidence). S různými obměnami se tento princip používá po celém světě.

Jako téměř univerzální příklad řešení (tab. 1.1 a 1.2) uvádíme princip používaný v guidelines Evropské kardiologické společnosti (European Society for Cardiology, ESC). Originální popis lze nalézt například v ESC guidelines (Roffi, 2015).

Tabulka 1.2 Úrovně důkazů

Úroveň důkazů A	Údaje získány z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz
Úroveň důkazů B	Údaje získány z jedné randomizované klinické studie nebo z velkých nerandomizovaných studií
Úroveň důkazů C	Shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry

Tab. 1.1 Třídy doporučení

Třídy doporučení	Definice	Navržená formulace
Třída I	Důkazy a/nebo všeobecná shoda, že daná léčba nebo výkon jsou přínosné, prospěšné nebo účinné.	Doporučuje se / je indikováno
Třída II	Sporné důkazy a/nebo rozdíl v názorech na prospěšnost/účinnost dané léčby nebo výkonu.	
<i>Třída IIa</i>	Váha důkazů/názorů nasvědčuje prospěšnosti/účinnosti.	Mělo by být zváženo
<i>Třída IIb</i>	Prospěšnost/účinnost je hůře podpořena důkazy/názory.	Lze zvážit
Třída III	Důkazy nebo všeobecná shoda, že daná léčba nebo výkon nejsou prospěšné/účinné a v některých případech mohou být škodlivé.	Nedoporučuje se

Prakticky totožný princip lze nalézt v guidelines American College of Cardiology Foundation / American Heart Association – používá se řadu let již od ACC/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults z roku 2009 (Hunt, 2009). Snad jediný rozdíl proti ESC je v tom, že ACC/AHA guidelines připouštějí kazuistiku jako jednu z úrovní váhy důkazů. Americká diabetologická asociace (ADA, American Diabetes Association) používá pouze hodnocení váhy důkazů (American Diabetes Association, 2020), které dělí do úrovní A, B, C a E. Poněkud jiné dělení používají KDIGO guidelines. V těchto guidelines je třída doporučení členěna pouze na dvě úrovně: level 1 „we recommend“ a level 2 „we suggest“; může být rovněž použit termín „not graded“, pokud nedošlo ke shodě o úrovni doporučení. Je zajímavé, že v definici třídy doporučení je uveden význam nejen pro péči o pacienty, ale také význam pro organizátory zdravotní péče. Váha důkazů je v KDIGO guidelines dělena do stupně A (vysoká kvalita důkazů), B (střední), C (nízká) a D (velmi nízká). Podrobnosti lze nalézt v guidelines KDIGO (2017) a guidelines KDIGO (2009).

Lze říci, že každé členění guidelines podle tohoto principu přináší do určité míry „populační“ přístup a ten musí být v rámci správného použití EBM konfrontován s individuálním stavem pacienta. Oblasti I/A (postup je užitečný a jsou pro to spolehlivé důkazy) a III/A (je spolehlivě prokázáno riziko poškození pacienta, postup nelze doporučit) jsou protikladné, ale zajímavá je například oblast I/C přinášející profit pro pacienta, ale pro použití postupu jsou chabé důkazy a role individuálního posouzení je potom klíčová. Příkladem oblasti I/C může být popis kazuistiky, kde se postup ukázal pro pacienta jako prospěšný.

1.1.1.1 Role kazuistiky v éře EBM

Kazuistika (z latinského *casus*, případ, příhoda, ale také příležitost) je nedílnou součástí medicíny, včetně medicíny založené na důkazech (EBM). Popis případu má význam tím větší, čím více je ojedinělý, poučný a s možností využití ve prospěch jiných pacientů. Kazuistika je zařazována v guidelines na úrovni váhy důkazů C (level of evidence C), tedy nejslabší. Ale tuto váhu používají i velké a autoritativní společnosti (například ACC/AHA Guidelines „case studies“, ADA Standards 2020 „evidence from case series or case reports“). Protože se v prostředí EBM kombinuje třída doporučení (od I – doporučuje se – po III – nedoporučuje se) s váhou důkazů (A až C), je v případě kazui-

stiky vcelku zásadní rozdíl mezi kombinací I/C („lze zkusit s malým rizikem“) a III/C („neprovádějte, je popsáno velké riziko“).

Kazuistika má rozměr:

- technický (pro prezentování je nutné shrnout fakta, poměrně často se zjistí, jak mnoho dat potřebných pro prezentování nebo publikování kazuistiky v běžném životě chybí),
- ekonomický (obvykle je nutné zajistit větší než rutinně dostupné množství dat, včetně zobrazovacích metod a dalších výsledků; důvodem je i nutnost předem odpovědět na možné otázky expertů ze specializovaných pracovišť),
- edukační (sdělit novou, neobvyklou, vzácnou nebo zajímavou informaci posluchačům nebo čtenářům; jde o prvotní cíl pro posluchače a čtenáře),
- autodidaktický (pro autora možnost podrobného studia případu),
- společenský (příležitost k veřejnému vystoupení, příležitost získat zkušenosti z prezentování kazuistiky, ať již formou přednášky nebo publikace),
- sociální (mentální angažovanost v řešení případu),
- etický (uvědomění si souvislostí, rizik, mnohoznačnosti medicíny, příležitost k zamyšlení),
- zpětnovazební (možnost získání názoru posluchačů nebo čtenářů),
- legislativní (zabránění nežádoucím událostem při opakování podobného případu),
- praktický (výsledek sdělení se může stát součástí EBM, guidelines, lokálních postupů),
- vědecký (kazuistika může vést k vyhledávání nových analogických případů s možností rozšířit vědomostní databázi medicíny).

V laboratorní medicíně je kazuistika nástrojem pro předávání znalostí, pro angažovanost laboratorních pracovníků v klinické problematice a pro získání pocitu sounáležitosti s osudem pacientů. Kazuistika hraje roli nejen v EBM, ale také v laboratorní medicíně podložené důkazy (EBLM). Záměrně jsme kazuistiku zmínili proto, že zapadá kromě jiného do dále diskutovaného konceptu narativní medicíny.

1.1.2 Laboratorní medicína podložená důkazy (evidence-based laboratory medicine, EBLM)

Laboratorní medicína spojuje vědu a kliniku (Duffy, 2015). Laboratorní medicína podložená důkazy (EBLM) vyžaduje klinickou spolupráci, důkazy o va-

liditě, důležitosti a klinické užitečnosti nabízených laboratorních testů; testy musejí mít robustní analytické znaky s možností reprodukovat podmínky analýz kdekoli na světě. EBLM se neobejde bez porovnatelnosti výsledků ve velkých regionech, a tedy se neobejde bez důsledného uplatnění metrologie. Někdy se uvádí, že EBLM by neměla pracovat s konceptem referenčních mezí ve smyslu normality a abnormality, ale spíše s klinickou užitečností testu, cut-off hodnotami pro různé klinické (rozhodovací) situace, optimálními diagnostickými strategiemi a s trvalým hodnocením příspěvku diagnostických testů k péči o pacienty.

Interpretace laboratorních výsledků je součástí medicíny a nemůže být vytržena z běžných principů lékařských věd. Obvyklý model evidence-based medicine (EBM) má pět kroků: formulování zodpověditelné klinické otázky, vyhledání důkazů, zhodnocení validity a klinické užitečnosti důkazů, aplikace důkazů u konkrétního pacienta nebo konkrétní populace a vyhodnocení zvoleného přístupu z hlediska racionálních strategií péče, které pacientovi přinášejí benefit (Ako-beng, 2005). Ze stejného důvodu i v oblasti interpretace laboratorních testů pracujeme s vědeckou literaturou a s důkazy v ní obsaženými. Tato kapitola by měla pomoci zorientovat se v problematice:

- vyhledávání důkazů a informací,
- kritického vyhodnocení těchto zdrojů,
- využití zdrojů v kontextu EBM,
- používání guidelines v praxi.

Interpretace laboratorního testu je konkrétní aplikací EBM a EBLM, pracuje se s individuálním nálezem pacienta, který se interpretuje porovnáním jak s dostupnými důkazy a znalostmi z literatury, tak i se zkušeností interpretující osoby.

V tomto bodě nastává ovšem několik problémů: kdo z personálu laboratoře bude odpovědný za interpretaci; jaké bude jeho pregraduální vzdělání (lékař, nebo analytik); jaké bude jeho specializační vzdělávání (oborově specifické, jako je tomu v České republice, nebo všeobecné, jako například v Německu, kde pro lékaře existuje specializace Facharzt für Laboratoriumsmedizin); jaké bude jeho zapojení v tripartitě klinik – laboratorní specialista – pacient (Watson, 2019).

Rozdílné přístupy k interpretaci může přinést také organizace laboratorních služeb, kdy je řešena otázka centralizovaného a decentralizovaného testování.

V této souvislosti se poměrně málo hovoří o dvou souvisejících problémech:

- o vztahu mezi centrální (core) laboratoří (v regionu, ve spádové nemocnici) a laboratorní tech-

nologií používanou u lůžek, u praktických lékařů a ambulantních specialistů a u pacientů (vztah laboratoř – POCT);

- o vztahu mezi core laboratoří a navazujícími subjekty a o vztahu mezi rutinní (servisní, automatizovanou, robotizovanou) laboratoří a vědeckými pracovišti (vztah core laboratoř – vědecké a specializované laboratoře).

Je naprosto chybné se domnívat, že by core laboratoř měla soustřeďovat robotizované technologie a v satelitních laboratořích by byla umístěna převážně technologie typu POCT. Tento model nijak nepřispívá k rozvoji laboratorní medicíny. To neznamená, že se technologie POCT nebudou používat, nebudou mít vztah k činnosti core laboratoře nebo že by se laboratorní experti v POCT problematice neangažovali. Co musí být vyjasněno, je racionální koncept core laboratoře s navazujícími specializovanými laboratořemi, které jsou schopné poskytovat jak rutinní činnosti, tak se podílet na vědeckých činnostech.

1.1.2.1 Vztah mezi centrální laboratoří a technologiemi typu POCT

Laboratorní medicína podložená důkazy musí správně zařadit centralizované a decentralizované vyšetřování do kontextu péče o pacienta. Centralizované vyšetřování je realizováno v laboratořích (obvykle v uspořádání centrální „core“ laboratoř s navazujícími specializovanými laboratořemi) vybavených vysokokapacitními analyzátory propojenými automatickými dopravníky; ve specializovaných laboratořích se zajišťují především vysoce specializované testy s využitím různého technického vybavení. Centralizované vyšetřování zajišťuje personál s erudií v příslušných laboratorních oborech. Pod pojem decentralizované vyšetřování se řadí point-of-care testing (POCT), near-patient testing, případně self-testing nebo home-testing. Definici POCT uvádí norma ČSN EN ISO 15189:2013: vyšetření v místě péče, POCT, vyšetření u pacienta (vychází z normy ISO 22870:2006, definice 3.1, ISO 15189:2012). V podstatě POCT představuje takový způsob vyšetřování, který se provádí v blízkosti pacienta nebo přímo u pacienta, kdy je rychle získaný výsledek využit ke změně péče o pacienta. POCT přístroje nemusejí být nutně jednodušší, naopak mohou představovat miniaturizované a velmi sofistikované technologie. Nicméně POCT přístroje ovládá obvykle laický (z hlediska erudice v laboratorní medicíně) zdravotnický personál, který nemusí být dostatečně obeznámen s dobrou laboratorní praxí, a sou-

Tab. 1.3 Výhody a nevýhody centralizovaného a decentralizovaného testování

Výhody centralizace	Nevýhody centralizace
• výkonná technika • vysoce kvalifikovaný personál • široký sortiment metod • nižší náklady • funkční systémy managementu kvality, prokazování kvality (ISO 15189) • soustředění vzácných vyšetření, více zkušeností s charakteristikami testů • možnost výzkumných aktivit • vzdělávání	• prodloužení TAT • odosobnění procesu vyšetřování • riziko omezené komunikace s klinikou • riziko finančních priorit před klinickými prioritami • prodej výsledků bez vazby na klinický význam testování
Výhody POCT	Nevýhody POCT
• optimalizace úvodního vyšetření pacienta v urgentní situaci • získání výsledku v době, kdy se lékař (mentálně) nejvíce pacientem zabývá • praktická minimalizace času pro preanalytické procesy • zkrácení analytického času • změna péče v případě časného získání výsledku, možnost větší klinické „agresivity“ • větší uspokojení lékaře • zlepšení kvality života pacienta	• riziko nesprávného výběru přístroje • vyšší náklady • omezená paleta metod • obsluha bez laboratorní kvalifikace, nízká úroveň proškolení v zacházení s technologiemi a v údržbě • často jednoúčelové technologie s nutností instalace většího počtu přístrojů • riziko nerozpoznání systematických chyb, neidentifikované problémy v IKK • lékař nemá dostatečné znalosti v oblasti možných selhání (interference, vliv léků) • nedostatečné provádění EHK • absence řádné dokumentace pro případné forenzní spory • obtížné prokazatelný klinický efekt

časné jde o pracovníky, kteří mohou být zaneprázdněni léčebně-preventivními úkoly. Výhody a nevýhody centralizovaného a decentralizovaného testování ukazuje tabulka 1.3.

Obtížné prokazatelný klinický efekt nasazení POCT technologií nemusí být na překážku, může být vyvážen jinými pozitivy: zkrácení času na získání výsledku, zkrácení doby pobytu na urgentním příjmu, časnější možnost doplnění dalších vyšetření, větší „jistota“ lékaře v úvodním rozhodování (Oredsson, 2011).

Zajímavou oblastí je použití POCT technologií v nemocničním prostředí: je realizováno obvykle se supervizí laboratorních expertů a jednotlivé přístroje jsou propojeny do sítí s různou úrovní hierarchie a návaznosti na nemocniční informační systémy. Používání POCT technologií by měl být plánovitý proces, ve kterém se musejí uplatňovat hlediska všech zainteresovaných stran: lékařů (kliniků), sester, laboratorních expertů, informatiků a ekonomů.

Doporučeným prvním krokem v managementu použití POCT v nemocničním prostředí je vytvoření interdisciplinární komise pro výběr vhodné techno-

logie a řízení používání POCT, cílené edukační programy pro pracovníky používající POCT, jmenování koordinátora POCT, nastavení systému kvality (včetně zavedení IKK a EHK) s cílem minimalizovat chyby, využívání indikátorů kvality a správná práce s daty získanými POCT technologiemi (Nichols, 2020)

„Je naprosto nereálné očekávat kvalitní výsledky pro optimální péči o pacienta bez náležitého dohledu a řízení.“

Sharon S. Ehrmeyer, 2010

Ne všechny POCT technologie poskytují výsledky srovnatelné s výsledky metod používaných centrálními laboratořemi. Míra (ne)souladu musí být jasně ověřena, výsledky POCT se v informačních systémech musejí oddělit od výsledků poskytovaných jinými (laboratorními) technologiemi. Renomovaní výrobci, kteří nabízejí přístroje pro core laboratoře i pro použití v režimu POCT, se obvykle problémem srovnatelnosti zabývají sami. Lokální verifikace srovnatelnosti je ale

vždy nutná, podobně jako je nutný efektivní systém interní kontroly kvality a účast v systémech mezilaboratorního porovnávání.

Příklad rozdílné kvality stanovení CRP pomocí POCT je opakovaně zřejmý z mezilaboratorního porovnávání v rámci systému SEKK (poskytovatel EHK v ČR: SEKK, spol. s r.o.). V cyklu CRPP3/20 (Stanovení CRP systémy POCT) byl variační koeficient (kritérium preciznosti) pro systémy QuikRead 101 (29 uživatelů) a QuikRead go (113 uživatelů) v příslušných skupinách uživatelů pod 10 % (obecně se tato hodnota považuje za přijatelnou). U systému i-CHROMA byl variační koeficient v prvním kontrolním vzorku ve skupině 13 uživatelů 24 % a ve druhém vzorku 18 %. Celkově organizátoři cyklu upozornili na velký rozptyl výsledků mezi všemi 173 účastníky: pro očekávanou hodnotu koncentrace CRP 58 mg/l v kontrolním vzorku A byly tři nejnižší výsledky 27, 34 a 37 mg/l a tři nejvyšší výsledky pro stejný vzorek 100 a dvakrát 110 mg/l. Ve druhém kontrolním vzorku B byla očekávaná hodnota koncentrace CRP 36 mg/l, tři nejnižší výsledky byly 2,5, 22 a 23 mg/l a nejvyšší 66, 76 a 300 mg/l.

Dobrou zprávou je uspokojivá úroveň stanovení glykovaného hemoglobinu POCT. V cyklu SEKK GHP1/20 (Glykovaný hemoglobin POCT) byla úspěšnost mezi 64 účastníky 92 %, pokud se jako kritérium úspěšnosti použila hodnota Dmax 14 %. Pokud by se použilo kritérium Dmax 10 %, klesla by úspěšnost POCT technologií na 86 %. I tak je spolehlivost použitých přístrojů POCT velmi dobrá a blíží se výsledkům dosahovaným v laboratořích. V cyklu SEKK KD2/20 (Glykovaný hemoglobin) byla úspěšnost laboratoří (99 účastníků) celkově 98 % pro Dmax 14 % a byla by 91 % v případě použití klinicky vhodnějšího kritéria Dmax 10 %. Uvedené výsledky externího hodnocení kvality jsou veřejně dostupné a mohou pomoci v orientaci pro výběr POCT technologie.

Celý problém vztahu mezi laboratořemi a POCT lze shrnout takto: nejde o konkurenční, ale o komplementární systémy. Použití POCT v nemocnicích je příležitostí ke spolupráci, komunikaci a zlepšení péče o pacienta.

1.1.2.2 Vztah mezi rutinními a vědeckými aktivitami klinických laboratoří

Klinické laboratoře by neměly rezignovat na vědecké aspekty laboratorních oborů. Platilo to před lety, v době budování moderní laboratorní medicíny, a platí to dnes, možná ještě s vyšším imperativem. Je zajímavé seznámit se s názory Poula Astrupa (1975), které for-

muloval (ve svých 60 letech jako celosvětově uznávaná osobnost klinické chemie) téměř před půl stoletím a které z velké většiny – alespoň podle autorů předkládané monografie – stále platí:

- centralizovaný způsob poskytování laboratorních služeb je výhodný, důvody jsou ekonomické, technické, expertní, poradenské;
- pokud budou laboratoře připomínat „supermarkety“, kde zákazníci dostávají jen jakési produkty a komunikace mezi dealery a zákazníky je omezena na situace, kdy zboží není dostupné v požadované kvalitě nebo množství, povede to k izolaci laboratoří a odklonu zájmu lékařsky vzdělaných pracovníků o laboratorní obory;
- mladí lékaři se zájmem o vědeckou práci budou vyhledávat pracoviště s vědeckou reputací, s ideami a vědeckými výsledky, nikoli pracoviště založená jen na technologiích, byť kvalitních (kdyby tomu tak bylo, podotýká Astrup, tak se mladí zájemci do klinických laboratoří hrnou, protože technické vybavení je nezpochybnitelně dobré);
- krize identity hrozí těm oddělením klinické chemie, jejichž výzkumné aktivity mají nepatrnou nebo jen velmi malou vazbu na technické a analytické rutinní funkce nebo jejichž aktivity ve vývoji a výzkumu nemají klinickou, resp. medicínskou orientaci;
- kliničtí chemici (a manažeři laboratoří) by nejprve měli přijmout za svou jasnou filozofii pozice a funkce laboratoří v nemocnici, spolupráce s dalšími klinickými odděleními a budoucího vývoje;
- tato filozofie musí vycházet z těchto bodů:
 - kliničtí chemici se musejí považovat primárně za součást biologické/lékařské sféry a teprve sekundárně za součást technické/analytické sféry; oddělení jsou v nemocnicích, nikoli v teoretických institucích, a kolegové, se kterými se spolupracuje na vysoké intelektuální úrovni, jsou lékaři,
 - centralizovaná analytická aktivita se musí považovat za páteř existence disciplíny; cílem je ale rozvíjet služby od statického popisu koncentrací komponent v různých systémech směrem k interpretačnímu přístupu zpřesňujícímu diagnostiku, směrem k popisu dynamických rovnováh s biologickým a lékařským významem,
 - musí se zvýšit schopnost laboratoří provádět výzkum a získávat klinické kolegy ke spolupráci jak na výzkumu, tak na denních aktivitách laboratoří;
- v laboratořích by měli být jak pracovníci pro „produkci“, tak pro „vědu“;

- pokud budou laboratoře podporovat výzkumné aktivity a větší klinickou orientaci rutinní práce, podaří se získávat nové pracovníky s medicínským vzděláním;
- mezi laboratoři a klinickými odděleními musí existovat otevřená spolupráce, podobně jako mezi laboratořemi a ambulantními pracovišti;
- otázka výzkumu v nemocničních laboratořích by měla souviset s koncepcí jednotného laboratorního bloku, v němž by byly soustředěny rutinní činnosti i vysoce specializované funkce všech klinických laboratorních oborů;
- o výzkumných aktivitách by měla rozhodovat rada, demokraticky zvolená všemi uživateli; tato rada by mohla prioritizovat výzkumné projekty a mohla by tak být zajištěna komunikace a kooperace všech zainteresovaných pracovníků; získá se tak i větší laboratorní expertiza.

Je překvapivě snadné převést myšlenky Poula Astrupa do kontextu současné laboratorní medicíny. Vedoucími laboratoři mohou být zodpovědní profesionálové, protože tak je dlouhou dobu nastaven systém vzdělávání jak pro lékaře, tak pro analyticky prakticky ve všech oborech laboratorní medicíny. Obě kategorie mají rovný přístup k vedoucí funkci, ať již jde o jednooborovou laboratoř (ve fakultních zařízeních a ústavech), nebo o konsolidovanou víceoborovou laboratoř (v podstatě v kterémkoli zdravotnickém zařízení). Je pouze na nadřízeném orgánu, jak bude dbát o rozvoj klinických laboratoř, a na profesionální odpovědnosti vedoucího laboratoře, aby se obor nestal prodejnou výsledků vyšetření. Tito vedoucí pracovníci by měli umožnit mladým kolegům vzdělávání, získání dovedností a účast na výzkumných činnostech. V české realitě v tomto bodě nastává velký problém, který do značné míry způsobuje nešťastná legislativa jak v oblasti vzdělávání, tak v oblasti personálních požadavků na zajištění pracoviště.

„Je zodpovědností současných vedoucích oddělení klinické biochemie učinit svá pracoviště atraktivními jak pro nadané biochemiky, tak pro nadané lékaře, kteří jsou oddaní výzkumu a získávání odborných znalostí. Bez této přitažlivosti zde nebude

existovat tvůrčí myšlení a aplikace novinek, které by umožnily rozkvět oboru.“

Poul B. Astrup, 1975

1.1.3 Laboratorní medicína v době nových medicínských paradigmat

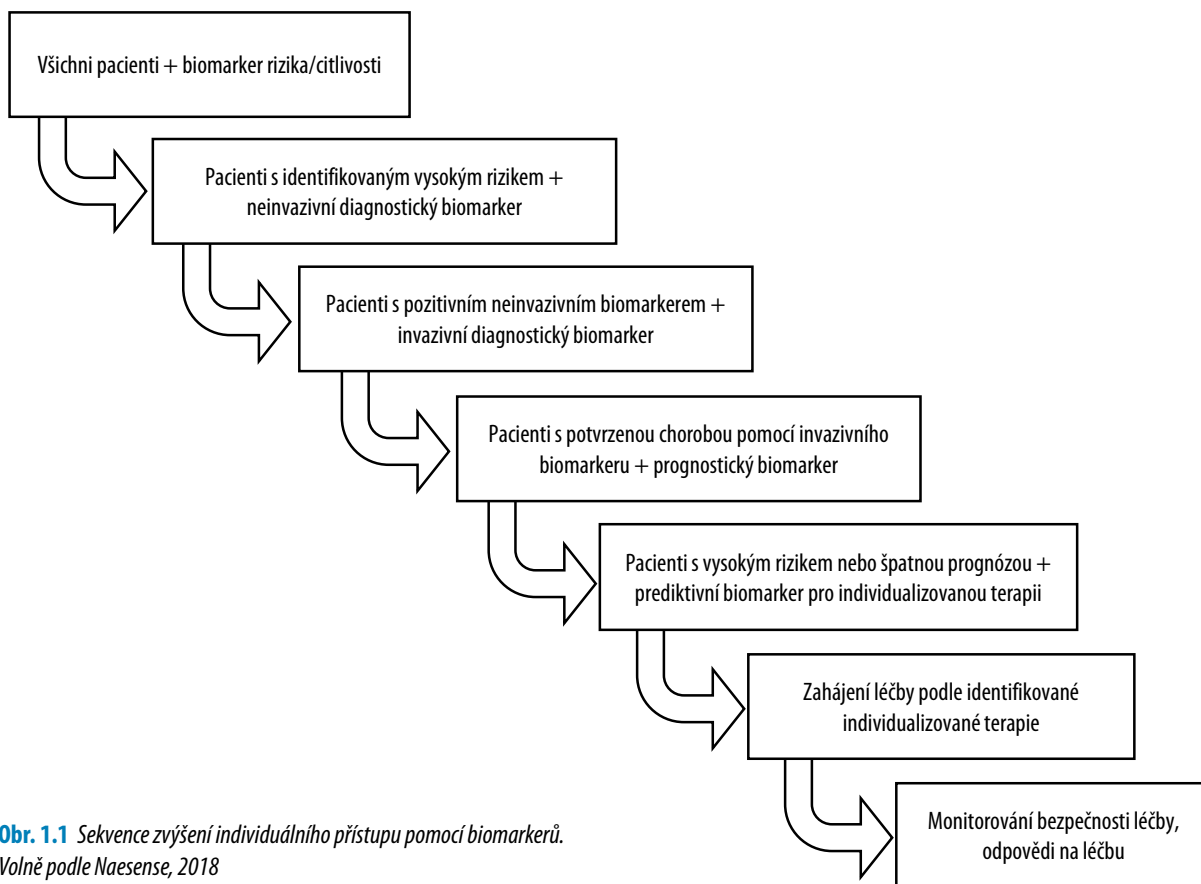
1.1.3.1 Precizní a personalizovaná medicína

Definice precizní medicíny lépe popisuje dosažitelnou úroveň potřebné zdravotní péče z hlediska léčby a prevence určitých chorob u skupin pacientů: „an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person“ (National Institute of Health¹). Nejde tedy o medicínu pro konkrétního jednotlivce, jak naznačoval dříve používaný (a dnes již nedoporučovaný) termín „personalizovaná medicína“, ale o postupy určené s ohledem na genetické faktory, prostředí a životní styl. Jednoznačným příkladem precizní medicíny je transplantace, kdy se musí najít přijatelný soulad mezi antigenními strukturami příjemce a dárce, a onkologie (Naesens, 2018; Kulasingam, 2017). S velkou nadsázkou by se dalo říci, že chirurgické zákroky jsou z hlediska definice precizní medicíny více „precizní“ a „personalizované“ než obory interní, využívající například farmakoterapii založenou na důkazech z velkých populačních studií. Zajímavé je i zhodnocení role laboratorních oborů – individuální výsledky jsou často deformované interpretovány ve vztahu k populačním referenčním mezím. Přitom je jasné, že drtivá většina testů například v klinické biochemii má nízký index individuality (nižší intraindividuální než interindividuální variabilita) a vyžaduje tak „individuální“ referenční meze. Podobně molekulárně genetické metody, analýzy mikrobiomu, metabolomu a proteomika zásadně posouvají laboratorní medicínu k precizní medicíně, i když existují bariéry pro její implementaci (Weil, 2018).

Popis role biomarkerů v precizní transplantační medicíně popsal Naesens (2018). Použití biomarkerů pro tyto účely je vykresleno v sekvenci, která postupně individualizuje použité diagnostické a léčebné modality (obr. 1.1).

Autor ale vidí nedostatky ve vývoji vhodných biomarkerů pro transplantační medicínu, bariéry na straně lékařů, nedostatečné validace používání bio-

¹ Viz <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/precisionvpersonalized>.



Obr. 1.1 Sekvence zvýšení individuálního přístupu pomocí biomarkerů. Volně podle Naesense, 2018

markerů u transplantací. Domnívá se, že standardní cesta pro nové biomarkery (identifikace biomarkeru a vývoj diagnostické soupravy + hodnocení senzitivity, specifčnosti, PPV, NPV a klinické efektivity + posouzení klinické přidané hodnoty v randomizovaných studiích prokazujících efekt biomarkeru) se musí uplatnit i v transplantační medicíně (Naesens, 2018).

1.1.3.2 „Goal-oriented patient care“ a „patient-centered care“

Péče zaměřená na pacienta („goal-oriented patient care“) by se měla snažit zohlednit pohled pacienta na omezení přinášené chorobou nebo subjektivní pocit benefitu z terapie. Pacient může mít zcela odlišné požadavky na výstup léčby („goal-oriented outcome“), ve které mohou například biomarkery hrát okrajovou až nepodstatnou roli (Reuben, 2012; Reuben, 2019). Pacientovi je v podstatě jedno, jaký má výsledek měření HbA_{1c} nebo CRP. Pacient může mít jiné cíle, akcentuje odstranění takových příznaků, které jej omezují při jeho denní, oblíbené, potřebné nebo nutné

činnosti. Pacient může dát přednost poslednímu kontaktu s rodinou před složitými diagnostickými postupy a náročnou terapií; pacient může překvapit mobilizací sil v těžkých stavech, kdy psychologická podpora může mít větší význam než farmakoterapie. To nijak nesnižuje význam „západní“ moderní medicíny se všemi jejími moderními možnostmi. Pouze by to mělo vést k zamyšlení nad etickým využitím všech těchto možností, které má konkrétní pacient v konkrétní životní situaci.

V centru zájmu nemá být ani samotný lékař nebo zdravotnický systém, ani samotný pacient. Bardes se zabývá novým pojmem medicína cílená na pacienta („patient-centered medicine“) jako kontrastem ke starší koncepci „doctor-centered medicine“ a upozorňuje na vzájemnou propojenost obou partnerů – v terapeutickém, sociálním a ekonomickém vztahu vzájemných a vysoce propojených privilegií (Bardes, 2012).

„Medicína zaměřená na pacienta je především metaforou. ‚Zaměřeno na pacienta‘ kontrastuje se ‚zaměřeno na lékaře‘

a nahrazuje ptolemaiovský vesmír otáčející se kolem lékaře koperníkovskou galaxií otáčející se kolem pacienta. Nedostatkem této metafory je, že pacient a lékař musí společně existovat v terapeutickém, sociálním a ekonomickém vztahu vzájemných a v nejvyšší míře propojených privilegií.“

Charles L. Bardes, 2012

1.1.3.3 Teranostika

Teranostika (theranostics) je novou oblastí precizní medicíny, která kombinuje diagnostiku a terapii s cílem ověřit vhodnost terapie pro konkrétního jedince a terapii aplikovat. Příkladem může být nukleární medicína, která může radionuklidy používat kombinovaně pro oba účely. Obecně souvisí s farmakogenetikou, proteomikou a nanotechnologiemi tam, kde lze provádět diagnostickou terapii v personalizované formě. Považuje se za „P4 medicínu“ – prediktivní, preventivní, personalizovanou a participační“ (Jeelani, 2014).

1.1.3.4 Medicína spolupráce („collaborative healthcare“)

Laboratorní medicína poskytuje významný podíl informací, které se používají pro rozhodování o diagnostice a terapii. Pojem „collaborative healthcare“ vychází z principů:

- sdílení informací (shared information),
- sdílené účasti (shared engagement),
- sdílené zodpovědnosti (shared accountability).

Pacient spolurozhoduje o nejvhodnější péči, ale přebírá také svůj podíl zodpovědnosti za toto rozhodování (Watson, 2019).

„Společného rozhodování lze nejlépe dosáhnout s přispěním zdravotnických pracovníků, kteří s pacientem sdílejí jeho zdravotní záznamy a diskutují s ním o nich. Tak je zajištěno, že pacient je součástí týmu a má aktuální přehled o tom, kdy bylo onemocnění diagnostikováno, jaká vyšetření byla provedena a s jakými výsledky, jak byla vedena léčba a jaké léky mu byly podávány. V elektronické éře to není ani obtížné, ani nákladné.“

Ian D. Watson, 2019

Obrovským problémem v takto pojaté zdravotní péči je ale vzdělanost pacienta. Tripartita klinik – laboratorní specialista – pacient v laboratorní medicíně sice umožňuje individuální přístup, ale na druhé straně musí být laboratorní specialista členem klinického týmu. Interpretace výsledků laboratorními specialisty musí vycházet ze znalosti klinického stavu pacienta a musejí být zajištěny komunikační cesty jak k těmto klinickým datům, tak i k výsledné klinické péči, aby mohly vzniknout a být využity případné zpětné vazby.

Praktickým příkladem řešení v oblasti laboratorní medicíny (morfologické patologie) může být model ambulancí pro komunikování výsledků mezi laboratorním expertem (patologem) a pacientem. Pro oblast „patient-centered“ laboratorní medicíny byl navržen systém „Pathology Explanation Clinic (PEC)“, ve kterém budou speciálně vyškolení patologové („Certified Pathologist Navigators, CPNs“) vysvětlovat pacientům jejich nálezy (Gibson, 2018). Jde o speciální situaci v jedné oblasti laboratorní medicíny, ale lze si představit aplikaci tohoto modelu i v ambulancích jiných oborů s laboratorní složkou, pokud bude laboratorní obraz analyzován na základě známého klinického stavu pacienta nebo ve spolupráci s ošetřujícím týmem. Pak by tento model mohl naplnit představy o tripartitě pacient – klinik – laboratorní expert (Watson, 2019).

1.1.3.5 Narativní medicína

Narativní medicína (medicína příběhu) je jiný pohled na zdravotní péči, ve kterém existuje příběh pacienta vedoucí od jeho problémů k vyléčení. Je reakcí na negativa moderní, odosobněné medicíny: na absenci schopnosti naslouchat, malou kreativitu v osobním kontaktu, neschopnost lékaře identifikovat výjimečnost osobnosti a nedostatečnou schopnost navázání vzájemné důvěry. Příběh má ale také lékař, laboratoř nebo zdravotnický systém. Narativní medicína kombinuje tyto příběhy s cílem optimální péče.

Lékaři často vědí obecně mnoho o nemoci, ale měli by se snažit získat maximum informací o konkrétním pacientovi v řízeném rozhovoru. Rozhovor má vést k odstranění čtyř bariér, které oddělují lékaře a pacienta (Zaharias, 2018a):

- **vztah k morbiditě**, kde má lékař díky svému vzdělání úplně jiný náhled na nemoc než pacient,
- **kontext nemoci**, kdy lékaři akcentují nemoc jako biologický fenomén vyžadující intervenci, kdežto pacienti posuzují nemoc v kontextu svých životních zkušeností, své rodiny a okolí,

- **hodnocení kauzality**, kde pacient bez lékařského vzdělání hodnotí jinak příčiny a důsledky než lékař s rozsáhlým vzděláním a praxí v medicíně,
- **stud, výčitky a strach**, vycházející často z intimních problémů, osobních stesků, nesouladu v rodinách, obav ze sdělování podrobností, sebeobviňování a podobně; může jít o problém jak na straně pacienta, tak lékaře.

Překonávání těchto bariér může usnadnit schopnost naslouchat a dovedně komunikovat. Příběh pacienta se po určité době komunikace s lékařem může stát novým příběhem, z nějž může pro pacienta vyplynout nečekané pozitivní řešení, které bude přínosem na cestě k vyléčení. „Nový příběh“ znamená, že lékař pacientovi porozuměl, a pro pacienta představuje pochopení podstaty problému a možností léčby.

Pro dobrou komunikaci se doporučuje použít systém sedmi C (Zacharias, 2018a):

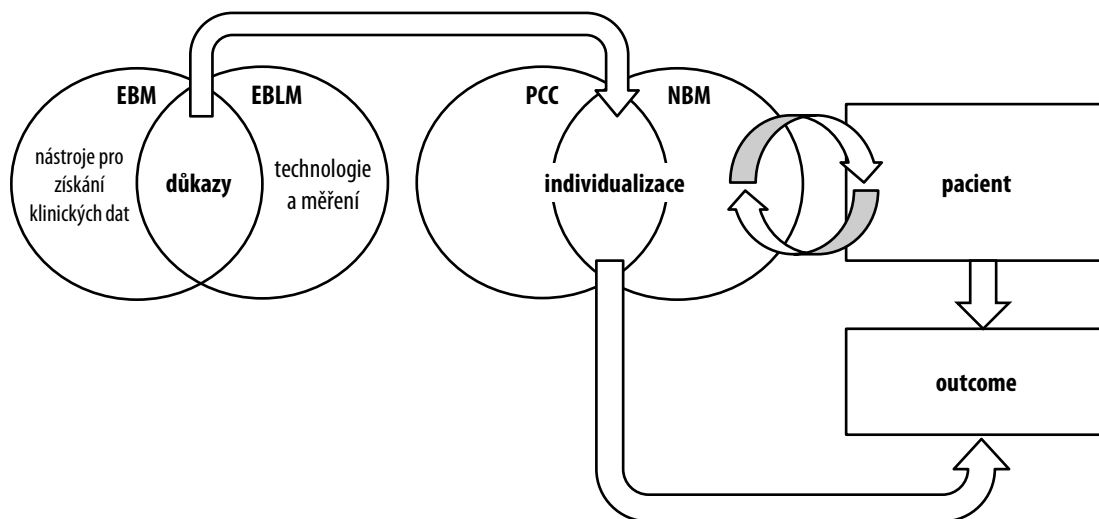
- conversations, konverzace s pacientem o jeho problémech,
- curiosity, zvědavost ve smyslu zájmu o pacienta,
- context, kontext problémů pacienta, proč právě tento pacient má nyní tyto problémy,
- complexity, komplexnost ve smyslu „nic není jednoduché“,
- challenge, nabídka různých (včetně alternativních) možností pro obě strany, jak s problémem naložit,
- caution, opatrnost a vědomí limitací, zejména při směřování do méně známých oblastí,
- care, zdravotní péče, která vyplývá z dialogu s pacientem a o jejímž benefitu je pacient přesvědčen.

Vztah mezi narativní medicínou (NBM, narrative-based medicine) a „patient-centered“ medicínou (PCC, patient-centered care) není antagonistický, ale komplementární. Rovněž vztah mezi medicínou podloženou důkazy (EBM), laboratorní medicínou podloženou důkazy (EBLM) a oběma medicínskými koncepty je harmonický. Na obrázku 1.2 jsme se pokusili naznačit vazby mezi zmíněnými koncepty. EBM má nástroje pro získávání klinických dat a důkazů, podobně EBLM má své technologické přístupy k poskytování exaktních dat a důkazů. Důkazy se ale podle definice EBM musejí „vědomě, jasně a uvážlivě“ používat ve prospěch konkrétního individua. Patient-centered care (PCC) akcentuje osobnost, porozumění individuálnímu vývoji nemoci, hledání společného základu ve vztahu lékař – pacient – nemoc – kontext, včetně sdíleného rozhodování. Narativní medicína interaguje s pacientem prostřednictvím naslouchání, sérií opakovaných dotazů („circular questioning“) a dotvářením „příběhu“, je tedy blíže technologii interakce mezi pacientem a lékařem. Narativní medicína je tedy jeden z nástrojů pro konečné (a správné) použití EBM.

„Narativní medicína, péče zaměřená na pacienta a medicína podložená důkazy mohou spolupracovat.“

George Zaharias, 2018b

Kritika narativní medicíny poukazuje na nemožnost použití ve všech případech, na odmítání pacienty (i lékaři), na zdlouhavost, přetížení lékaře emocionální záteží a zaměřením na psychosociální stránku problémů,



Obr. 1.2 Vztahy mezi evidence-based medicine (EBM), evidence-based laboratory medicine (EBLM), patient-centered care (PCC) a narrative-based medicine (NBM)

na rizika zabřednutí do odboček a samoučelné vytváření příběhů pro příběh (Zaharias, 2018b). Zaharias ve druhé části svého popisu narativní medicíny uvádí, že lékaři (především lékaři první linie) dobře vzdělaní v principech narativní medicíny budou schopni všechny tyto výtky překonat (Zaharias, 2018b).

Ve třetí části svého seriálu o narativní medicíně upozorňuje Zaharias na vztah mezi uměním a medicínou. Domnívá se, že schopnost percepce umění (libovolné formy) by měla být (opět tak, jak tomu bylo v minulosti) známkou dobré všeobecné vzdělanosti a že umění rozšiřuje schopnost vnímání a porozumění (Zaharias, 2018c). Zamysleme se nad tímto názorem – tolik platným v současném kulturně se zplošťujícím světě. Některá curricula ve světě se v rámci výuky lékařské etiky na tato témata zaměřují (Doukas, 2012; Remein, 2020).

„Narativní medicína, která má svůj původ v umění, spočívá v lidském – citlivém přístupu ke zdravotnímu stavu člověka se skutečným empatickým spojením. Umění podporuje narativní dovednosti tím, že rozšiřuje mysl, rozvíjí schopnost vhledu a reflexe a vytváří hlubší porozumění.“

George Zaharias, 2018c

1.1.4 Laboratorní medicína a etika

Lékařská etika, respektující lidskou důstojnost a individualitu každého pacienta, stojí na čtyřech pilířích:

- nonmaleficence
- beneficence
- autonomie
- spravedlnost

Princip nonmaleficence

Klíčovým pojmem je „*noli nocere*“, „*primum non nocere*“, nikdy neškodit. V obecném významu je pro lékařskou etiku jedním z rizik depersonalizace, která může být v laboratorní medicíně bazálním problémem: pacient jako lidská bytost je redukován na anonymní vzorek biologického materiálu, případně na anonymní výsledek celkového procesu vyšetřování a v nejhorším případě na zdroj výdělku. Mezi iatrogenní poškození se může počítat nejen chyba v diagnostickém procesu, použití nevhodného testu, použití zbytečného testu, nabízení zastaralých testů s pochybným významem, ale také použití testů nesplňujících požadavky na zajištění kvality v kterékoli fázi vyšetřovacího po-

stupu. Naopak pozitivním příkladem může být orientace na ověřené algoritmy a laboratorní testy s prokázaným vlivem na outcome pacienta. V konkrétním významu *primum non nocere* zápasí laboratorní medicína s takzvanými klinickými ztrátami – falešnou pozitivitou a falešnou negativitou testu. Pokud nemá test 100% senzitivitu a současně 100% specifickou (jak je tomu u valné většiny testů), je potřebné principem *primum non nocere* klinickou ztrátu minimalizovat. Příkladem může být rule-out diagnostika infarktu myokardu pomocí senzitivních metod stanovení koncentrace troponinů s použitím kombinovaných pravidel. Negativní prediktivní hodnota je například v jednoodhodinovém algoritmu pomocí velmi nízkých cut-off hodnot nastavena na hodnoty blízké 100 %, takže nehrozí, že by byla osoba bez poškození myokardu dále zbytečně sledována, hospitalizována a léčena kardiologem, protože příčina obtíží bude patrně jiná.

Princip beneficence

Je založen na imperativu „činit dobro“. V laboratorní medicíně jde o stále se opakující princip správného vzorku od správného pacienta, odebraného ve správný čas, analyzovaného správnou technologií, se správně interpretovaným výsledkem a správně generovaným rozhodnutím lékaře, jak s výsledkem naložit. Laboratorista se musí angažovat ve výběru testů lékařem (správná nabídka), musí přispívat ke zvyšování individualizace diagnostického a léčebného procesu (personalizovaná a precizní medicína); laboratorista je také povinna zvažovat, jak může přispět k pochopení toho, co vyžaduje a co potřebuje konkrétní pacient. Laboratorista budou „činit dobro“ standardizací preanalytické fáze, nabízením harmonizovaných a standardizovaných postupů vyšetřování, vhodným a efektivním řešením postanalytické fáze, včetně bezchybného reportování a komunikování výsledků lékaři i pacientovi. Je potřebné, aby se laboratorní experti podíleli zcela aktivně na interpretaci výsledků, aby se zabývali cost-benefit analýzami, vyhodnocovali kontinuálně kvalitu práce laboratoristů a zkoumali vliv laboratorní medicíny na outcome pacienta.

Princip respektování autonomie

Je založen na účtě k ostatním jedincům; pacient má být vzdělaným partnerem, nikoli pasivním příjemcem příkazů zdravotnického personálu. Pokud není pacient dostatečně vzdělaným partnerem, zachování principu autonomie vyžaduje i od laboratorních pracovníků slušnost a trpělivost. Zapojení pacientů do rutinních činností laboratorní medicíny je samozřejmě

velkým problémem. Souboj mezi šířením polopráv nebo nesmyslů v mediálním prostoru a poskytováním vědeckých, důkazy podložených informací se nesmí vzdávat; vzdělaný pacient může být schopen lepší spolupráce s lepšími výsledky. Péče o individuálního pacienta ale musí probíhat v kultivovaném prostředí, kde je předpokladem spolupráce se všemi zainteresovanými stranami, včetně politiků, vedoucích představitelů profesních a vědeckých institucí.

Princip spravedlnosti

V laboratorní medicíně je tento princip založen na poskytování stejně kvalitní péče na všech úrovních zdravotnických zařízení, spravedlnosti ve financování, centralizaci s rovným přístupem pro všechny pacienty, morálním přístupem k vyšetřování. Princip je porušen v případech, že je rozdíl v péči o pacienta v různých typech zdravotnických zařízení nebo je rozdíl v dostupnosti laboratorních vyšetření podle lokality, věkové skupiny nebo sociální vrstvy. Může být pouze rozdíl ve zdravotním stavu, ke kterému je nutné přistupovat s maximální odpovědností.

Etika poskytování zdravotní péče nesmí být ohrožena postupujícími technologiemi. Vítězství technologií nad humanitou by bylo obrovskou prohrou pro lidstvo.

„Je děsivě zřejmé, že naše technické možnosti předstihly naši humanitu.“

Albert Einstein

Klíčové informace ke kapitole 1.1 Změna paradigmatu moderní laboratorní medicíny

- ✓ Laboratorní medicína je lékařský obor, který využívá laboratorní a informační technologie k posílení diagnostického a terapeutického procesu.
- ✓ Součástí medicíny podložené důkazy (EBM, evidence-based medicine) je také důkazy podložená laboratorní medicína (EBLM, evidence-based laboratory medicine). EBLM poskytuje důkazy ve formě výsledků měření nebo pozorování látek a entit v biologických materiálech.
- ✓ Mění se charakter medicíny klade nároky na laboratorní experty a na jejich klinickou angažovanost.
- ✓ Laboratorní medicína vyžaduje spolupráci kliniků, laboratorních pracovníků i pacientů. Individuální přístup k pacientům je založen na vědomí jedinečnosti každého individua.

- ✓ Rozvoj laboratorní medicíny není v samotném technologickém pokroku, ale v porozumění příspěvku technologického pokroku k péči o pacienta.
- ✓ Existence core laboratoří se satelitními laboratořemi schopnými zajistit specializovaná vyšetření a výzkum v jednotlivých oborech laboratorní medicíny je správným konceptem poskytování služeb.
- ✓ Point-of-care testing (POCT) je nedílnou součástí vyšetřování pacientů. Centralizované a decentralizované vyšetřování je komplementárním přístupem v laboratorní medicíně.
- ✓ Jak na straně činnosti centrálních laboratoří, tak na straně POCT vyšetřování lze nalézt výhody a nevýhody.
- ✓ Spolupráce mezi laboratořemi a klinickými pracovníky při výběru, nasazování a používání POCT je jedním z principů profesionálního partnerství.
- ✓ Informace o kvalitě POCT technologií je možné získat z veřejně dostupných zdrojů, z literatury a ze stanovisek odborných institucí.
- ✓ Pokrok laboratorní medicíny je spojen s angažovaností v klinickém výzkumu a klinických aplikacích.
- ✓ Lékařská etika je nepominutelnou součástí laboratorní medicíny.

1.2 Medicínská literatura

Denně přibývají enormní počty publikací s tematikou biomedicíny (ať už bližší vědeckému bádání, nebo klinickým aplikacím). Elektronické zdroje na straně jedné zvyšují jejich dostupnost prakticky každému a odkudkoli, na straně druhé ale mohou vést k povrchnějšímu studiu, práci s abstrakty nebo klíčovými informacemi. Některé redakce knih a časopisů vyžadují [kromě vlastního těla článku a klíčových slov (key words)] pro zařazení publikace do příslušného okruhu sdělení také dodání abstraktu (abstract, obvykle strukturovaného), stručného shrnutí (summary), uvedení klíčových faktů (key points), uvedení krátkého názvu článku (running title, obvykle s malým počtem znaků), popisu hlavního přínosu práce nebo potenciálních možností aplikace (potential application) v praxi. To vše vede jak k rychlé orientaci v obsahu díla, tak k riziku „zapadnutí“ důležité informace uvnitř textu, který už nikdo nečte. Publikace procházejí náročnými cykly recenzování, ve kterých není někdy zaručena objektivita; jak na straně autorů, tak na straně redakcí a recenzentů někdy mohou být ohroženy etické aspekty publikování. Honba za impact faktory nebo vyhledávání časopisů v horním decilu nebo prvním kvar-

tilu v dané doméně medicíny může deformovat prostředí vědecké práce. Výhodou elektronických zdrojů je prakticky okamžité zveřejnění publikace ve stadiu „aop“ (ahead of print). Výhodou knižních publikací je zastřešení vysoce uznávanými osobnostmi v dané oblasti medicíny, ale vždy s rizikem rychlého zastarávání informací. Práce s medicínskou literaturou vyžaduje proto vždy studium více zdrojů, kritické hodnocení a možná i zkušenost.

1.2.1 Významy jednotlivých typů medicínské literatury

Medicínská literatura zahrnuje různé typy sdělení, ale v každé kategorii se mohou vyskytovat balastní informace. Lze si klást otázky, zda při studiu dávat přednost:

- originálním sdělením (výhody: primární data, solidní především v recenzovaných a impaktovaných časopisech; nevýhody: obrovské množství publikací s různou úrovní metodologie, která je často nereprodukovatelná),
- přehledným článkům (výhody: zhuštěná informace k datu publikování, poskytuje základní orientaci; nevýhody: pouze odkazují na primární publikace, obvykle podle zaměření autora, často je píší doktorandi bez potřebného nadhledu, někdy jde o vysoce individuální zpracování tématu),
- systematickým přehledům, případně metaanalýzám (výhody: mají statistický základ, jsou derivované na velkých souborech pacientů, informace je robustnější, bývají základem guidelines; nevýhody: velmi záleží na výběru zpracovávaných publikací, mají delší časový interval mezi zahájením používání postupu nebo léčby a termínem publikování metaanalýzy daným dobou potřebnou k nashromáždění vhodných publikací, přispívají spíše k „populačnímu“ pojetí medicíny než k „precizní“ a individualizované medicíně),
- guidelines (výhody: současné zhodnocení problémové oblasti top experty; nevýhody: mohou být poplatné době, populaci, regionu, momentálním trendům, někdy jsou dokonce poplatné ekonomickým zájmům určitých skupin, angažovaných v oblasti guidelines),

- klinickým studiím (výhody: jsou kontrolované, randomizované, rozsáhlé; nevýhody: charakterizují přísně selektované populace pacientů, neodpovídají někdy reálné praxi),
- kazuistikám (výhody: u velmi vzácných případů mohou napomoci diagnostice a léčbě podobného pacienta; nevýhody: malá váha důkazů).

Velmi užitečné jsou například údaje databáze The Cochrane Collaboration, dostupné minimálně ve formě summary², po registraci je přístup i k plným dokumentům. Guidelines z některých oblastí využití biomarkerů v doméně blízké klinické biochemii jsou dostupné na adresách odborných společností.

1.2.2 Práce s medicínskou literaturou

Celkový počet publikací v lékařství stále roste. Práce s primárními zdroji je proto nesmírně náročná a je nutné využívat vhodný systém vyhledávání. Obrázek 1.3 ukazuje nárůst počtu publikací pro heslo „biomarker“ od roku 1980 v databázi PubMed (údaje v grafu k datu 13. 6. 2020). Celkem je od roku 1980 v databázi PubMed téměř 1 milion publikací k tématu „biomarker“.

Při takto obrovském počtu literárních zdrojů je potřebné provádět logickou selekci. Lékaři obvykle nemají profesionální znalosti práce s lékařskými databázemi, někdy je pro ně obtížné formulovat dotaz s využitím klíčových slov, MeSH terminologie, logických operátorů „and“, „or“, závorek a podobně. Proto lze využít například princip PICO ve spojení s využitím databáze PubMed.³

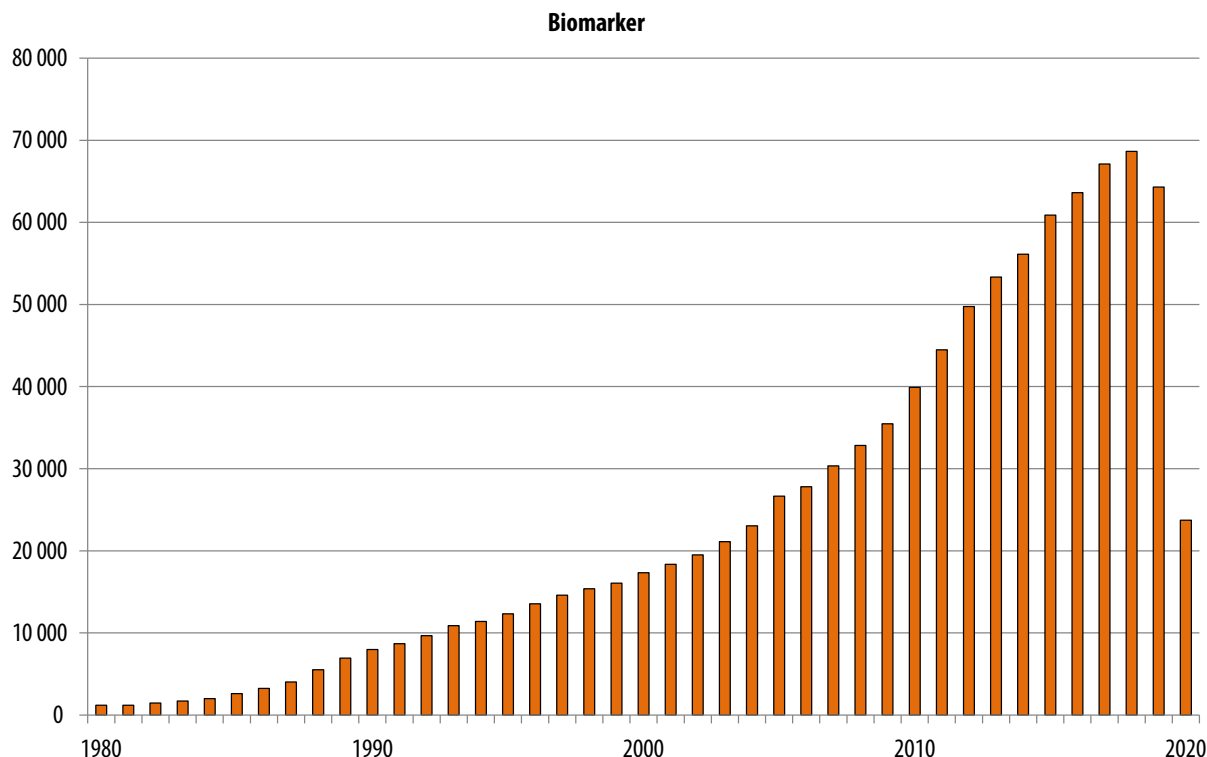
Akronym PICO znamená:

- Patient and Problem
- Intervention
- Comparison
- Outcome

Smyslem formulace PICO otázek je redukovat počet vhodných literárních pramenů, ze kterých lze čerpat údaje pro danou problematiku. Samozřejmě je možné stejnou informaci získat při sestavení dotazu v databázi PubMed pomocí logických funkcí, ale PICO

² Dostupné z: <http://acc.cochrane.org/>.

³ Praktické aplikace jsou dostupné na následujících adresách, liší se dalším upřesňováním hledaných typů publikací: <http://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>, <https://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/picostudy/pico2.html>, <https://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlmd/picostudy/pico3.html>.



Obr. 1.3 Počty odborných publikací za rok v databázi PubMed v letech 1980–2020 na téma „biomarker“. V roce 2020 je k datu 13. 6. 2020 již 23 727 publikací

princip je uživatelsky podstatně srozumitelnější. To ovšem neznamená, že je formulace PICO otázky zcela triviální; jistě vyžaduje i určitou zkušenost.

Níže uvedený příklad je zvolen pro pátrání po publikacích, které se věnují vysoce senzitivním metodám stanovení srdečních troponinů v porovnání s myoglobinem při časně diagnostice infarktu myokardu. PICO otázka je v tomto případě formulována následovně:

„Jaký je výsledek porovnání vysoce senzitivního stanovení srdečního troponinu a myoglobinu při časně diagnostice infarktu myokardu?“

Search MEDLINE/PubMed via PICO with Spelling Checker

Patient, Intervention, Comparison, Outcome
go.usa.gov/xFn

Patient/Problem:	
Medical condition:	
Intervention: (therapy, diagnostic test, etc.)	

Compare to: (same as above, optional):	
Outcome: (optional)	

Select Publication type:

Not specified	▼
	Submit Clear

Pro kombinace hesel:

- P (myocardial infarction)
- I (high sensitivity troponin assay)
- C (myoglobin)
- O (early diagnosis)

nabídlo vyhledávání v době prvního vydání této monografie **35 publikací**. To je rozhodně méně než při hledání hesel samostatně, jak ukazuje tabulka 1.4. V ní porovnáváme údaje z přípravy prvního vydání monografie (září 2012) a recentní údaje z roku 2020.

Tab. 1.4 Počty hesel v systému PubMed k tématu vyšetření hs-cTn a myoglobinu u infarktu myokardu

	září 2012	červen 2020
PICO kombinace	35	47 (+ 34 %)
myocardial infarction	176 002	243 713 (+ 38 %)
high sensitivity troponin assay	923	3839 (+ 315 %)
myoglobin	12 646	15 723 (+ 24 %)
early diagnosis	54 483	376 083 (+ 590 %)

PICO princip tedy pomáhá selektovat vhodnější publikace a jejich typy, jak ukazuje další příklad pátrání po publikacích zabývajících se porovnáním albuminurie a odhadu glomerulární filtrace pro predikci kardiovaskulárního onemocnění, a použití různých typů publikací.

PICO otázka je v tomto případě formulována následovně:

„Jaký je výsledek porovnání albuminurie a glomerulární filtrace pro detekci rizika kardiovaskulárního onemocnění?“

Pro kombinace hesel:

- P (cardiovascular disease, samostatně v PubMed k datu 15. června 2010 celkem 2 530 089 prací)
- I (albuminuria, samostatně 20 431 prací)
- C (glomerular filtration rate, samostatně 64 303 prací)
- O (risk assessment, 485 058 prací)

nabídlo vyhledávání 243 publikací. Ovšem při specifikování typu publikace obsahuje nabídka 34 přehledů (reviews), 22 publikací o klinických studiích, 18 randomizovaných kontrolovaných studií, 8 metaanalýz a žádné publikace v kategorii systematický přehled nebo praktické guidelines.

Využití výsledků klinické laboratoře předpokládá spolehlivou spolupráci mezi pracovníky laboratoří a klinickými partnery. Pracovníci laboratoří spolupracují se zástupci diagnosticko-průmyslového komplexu přímo nebo prostřednictvím vědecké literatury. Přímá spolupráce vyžaduje obvyklé vztahy založené na důvěře a korektnosti, je reprezentací lidských morálních prvků. Složitější může být získávání důvěry ve výsledky studií hodnotících diagnostické postupy, laboratorní testy a technologie, pokud jsou sponzorovány jejich výrobci. Tyto studie se ve vědecké literatuře objevují velmi často a jsou obvykle zdrojem velmi kvalitních a pro uživatele efektivních informací. Spolupráce se zástupci diagnostických firem je všeobecnou součástí práce laboratorních pracovníků, neobejde se bez

ní ani rutinní činnost v laboratořích, ani odborná sympozia a kongresy a promítá se i do publikačních aktivit. Může se ale objevit obava, zda nejsou podobné publikační výstupy spojeny s rizikem odchýlení výsledků studií ve prospěch sponzorů. Editoři vědeckých časopisů proto v poslední době stále častěji vyžadují plné informování o postupech použitých ve studiích a plné odkrytí všech detailů, které mohou hodnocení diagnostik ovlivnit. Pro oblast laboratorní medicíny bylo založeno konzorcium editorů (Consortium of Laboratory Medicine Journal Editors), kteří se snaží prosadit a udržet etiku a korektnost při publikování odborných studií sponzorovaných výrobci (Rifai, 2011). Připravují se guidelines obsahující specifické požadavky na publikování sponzorovaných prací v oblasti laboratorní medicíny. V úvodním sdělení konzorcia jsou definovány tyto požadavky (Rifai, 2012):

- u komerčních diagnostických testů musejí autoři uvést aktuální název a generaci testu, výrobce a přístroj použitý pro analýzu,
- autoři musejí uvést analytické charakteristiky testu, jako je preciznost testu v laboratoři, kde bylo provedeno měření, reportovatelný rozsah výsledků testu a jakékoli referenční (normální) rozmezí použité ve studiích,
- autoři musejí jasně uvést typy analyzovaných vzorků a podmínky pro jejich skladování.

Při studiu odborné literatury tak mohou mít přednost publikace s korektní aplikací tohoto základního doporučení.

1.2.3 Tři příklady využití informace z medicínské literatury

Klinického biochemika musí zajímat problém využití laboratorních měření v klinické praxi, aby mohl s klinickým partnerem efektivně komunikovat. Klinický biochemik by měl předpokládat otázky, které mohou kliniky zajímat, a pokusit se na ně předem vyhledat odpovědi v medicínské literatuře, s kritickým zhodnocením údajů, porovnáním s vlastními experimenty (byť budou provedeny jen v ojedinělých situacích a za předpokladu nalezení finančních zdrojů), aktivní diskusí s kolegy a podobně. Získaná data je posléze nutné konfrontovat s postojem klinika. V konečném výsledku je téměř lhostejné, zda s iniciativou a položením klinické otázky přijde jako první klinik nebo laboratorní pracovník. Pozice laboratoří bude tím pevnější, čím lépe budeme připraveni sami pokládat otázky a mít na ně odpovědi, ale i využití primárního impulsu od klinic-

kého partnera může pochopitelně vést k dobrému cíli, pokud se definují otázky a aktivně generují odpovědi.

Uvedeme tři příklady dvou rozdílných situací v medicínské literatuře, kde laboratorní test může sehrát roli:

- A: růst validity důkazů po použití laboratorního testu pro individuální řízení léčby (pozitivní role testu, počáteční údaje s nižší váhou důkazů byly potvrzovány dalšími studiemi),
- B: ztráta validity používání testu (jinak klinicky velmi užitečného) v ne zcela vhodně použité klinické aplikaci (data z velkých studií prakticky nelze použít v běžné klinické praxi při hodnocení individuů),
- C: dokumentování potřeby kritického hodnocení designu velkých studií a kritického přijímání jejich výsledků, byť jsou signovány autoritativními kolektivy.

1.2.3.1 Příklad A: Snižuje titrace terapie řízená monitorováním koncentrací BNP/NT-proBNP mortalitu pacientů s chronickým srdečním selháním?

Výchozí publikace, na kterou se odkazovala řada studií, byla práce Troughtona a kolektivu (Troughton, 2000). Tato práce svědčila pro pozitivní efekt použití natriuretických peptidů (NP) při řízení terapie. V letech 1996–2009 se nashromáždila řada publikací, aby mohla být provedena metaanalýza, publikovaná Felkerem a spolupracovníky (Felker, 2009). Autoři postavili metaanalýzu dostupných prací na heslech: biomarker, natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, N-terminal B-type natriuretic peptide, heart failure; použity byly prospektivní, randomizované a kontrolované studie, kdy byla randomizace provedena podle terapie titrované natriuretickými peptidy a kdy byl k dispozici údaj o celkové mortalitě. Celkem se v období 1996–2009 vyskytlo 715 relevantních publikací, z nichž bylo vyloučeno 699 již podle abstraktu a názvu. Ze zbývajících 16 prací bylo dále vyloučeno 11 (šlo o návrhy studií, přehledy, retrospektivní a nerandomizované studie), z pěti zbývajících prospektivních randomizovaných studií terapie řízené biomarkery proti kontrolní skupině u chronického srdečního selhání byly dvě vyloučeny z důvodu absence klinického endpointu a naopak tři další studie byly zařazeny podle dosud nepublikovaných sdělení, přednesených na národních nebo mezinárodních kongresech. Do finální analýzy sumárních dat bylo tedy vloženo pouhých šest studií. Celkem v nich bylo sledováno 1627 pacientů

a riziko úmrtí bylo prokazatelně nižší u léčby srdečního selhání řízené natriuretickými peptidy (hazard ratio HR 0,69, tedy přibližně 30% zlepšení přežívání). V době publikace metaanalýzy šlo o poměrně zásadní práci, jejíž výsledky byly potvrzeny dalšími studiemi (Gaggin, 2012; Januzzi, 2011; Shah, 2011). To samozřejmě neznamená, že lze řešení zobecňovat na všechny situace, populace pacientů, věkové skupiny a různé klinické cíle, kterých může být dosaženo (Mentz, 2011). Individuální přístup je vždy nutný.

Jedna z posledních metaanalýz byla publikována opět Troughtonem a kolektivem (Troughton, 2014). Z 1676 studií bylo pro konečnou metaanalýzu možné použít pouze 9 studií, v nichž bylo celkem 2151 pacientů (1081 v rameni NP, 1070 v rameni standardní péče), do analýzy byly dále zařazeny dvě studie bez dostupných individuálních dat, ale s agregovanými daty. Ukázalo se, že u pacientů pod 75 let věku s chronickým srdečním selháním a většinou s poruchou levé systolické funkce vedla terapie srdečního selhání řízená monitorováním BNP nebo NT-proBNP ke snížení celkové mortality. Bez ohledu na věk došlo ke snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání nebo jiné kardiovaskulární onemocnění. Téměř patnáctileté úsilí tedy vedlo k pozitivnímu cíli a bude zajímavé sledovat, jak se tato fakta promítnou do guidelines.

Zatím platí rozdílný přístup k jejich použití v Evropě a USA. Evropské guidelines stále akcentují roli natriuretických peptidů ve smyslu rule-out diagnostiky a k možnosti řízení terapie pomocí monitorování natriuretických peptidů se nevyjadřují. Naproti tomu již v roce 2013 v doporučení ACCF/AHA (Yancy, 2013) byly natriuretické peptidy pro řízení terapie srdečního selhání klasifikovány v případě dosažení terapie doporučené v guidelines v akutní a ambulantní péči na úrovni IIa/B a pro řízení terapie u akutně dekompenzovaného srdečního selhání na úrovni IIb/C. Troughtonova práce může přinést posun do vyšších kategorií evidence-based postupů.

1.2.3.2 Příklad B: Je CRP ideálním (vhodným) biomarkerem pro posouzení kardiovaskulárního rizika?

Příkladem může být použití CRP jako nezávislého rizikového biomarkeru (a současně i biologického faktoru) rozvoje aterosklerózy. Ve studiích byl tento vztah opakovaně potvrzen, stejně jako bylo potvrzeno statisticky významné snížení CRP po zahájení terapie statiny. CRP je i součástí skórovacího systému kardiovaskulárního rizika podle Ridkera (2007). Pokud se

ale použije CRP ve smíšené ambulantní populaci polymorbidních pacientů, jeho výpovědní hodnota pro identifikaci rizika kardiovaskulárních chorob se dramaticky snižuje, protože převáží jiné vlivy, které koncentrace CRP ovlivňují (Franecková, 2012). Recentní rozbor intraindividuální variability ukázal, že téměř 70 % pacientů, u nichž bylo první měření v pásmu zvýšeného kardiovaskulárního rizika, mělo při následujícím měření hodnotu svědčící pro nízké riziko (DeGoma, 2012). V námi sledované skupině pacientů jsme neprokázali vztah CRP k věku a pohlaví, nenašli jsme žádný vztah k terapii statiny, ani k hodnotám kardiovaskulárního rizika odhadovaného pomocí skórovacích systémů. Očekávali jsme, že terapie statiny vzhledem k jejich nelipidovým účinkům bude mít evidentní vliv na koncentrace CRP, jak lze očekávat podle literárních údajů (Ridker, 2008; Ridker, 2009). V souboru pacientů Pracoviště preventivní kardiologie IKEM jsme nezaznamenali rozdíl v hodnotách CRP u pacientů léčených statiny a bez léčby statiny (Jabor, 2013), ani v prospektivním sledování pacientů ambulance pro poruchy metabolismu lipidů nevedlo zahájení terapie statiny k poklesu koncentrace CRP (pacienti léčení běžnou úvodní dávkou statinu po dobu minimálně tří měsíců s prokázaným efektem na lipidový profil a koncentraci Lp-PLA₂). Vysvětlením může být fakt, že jde o neselektovanou populaci často poly-

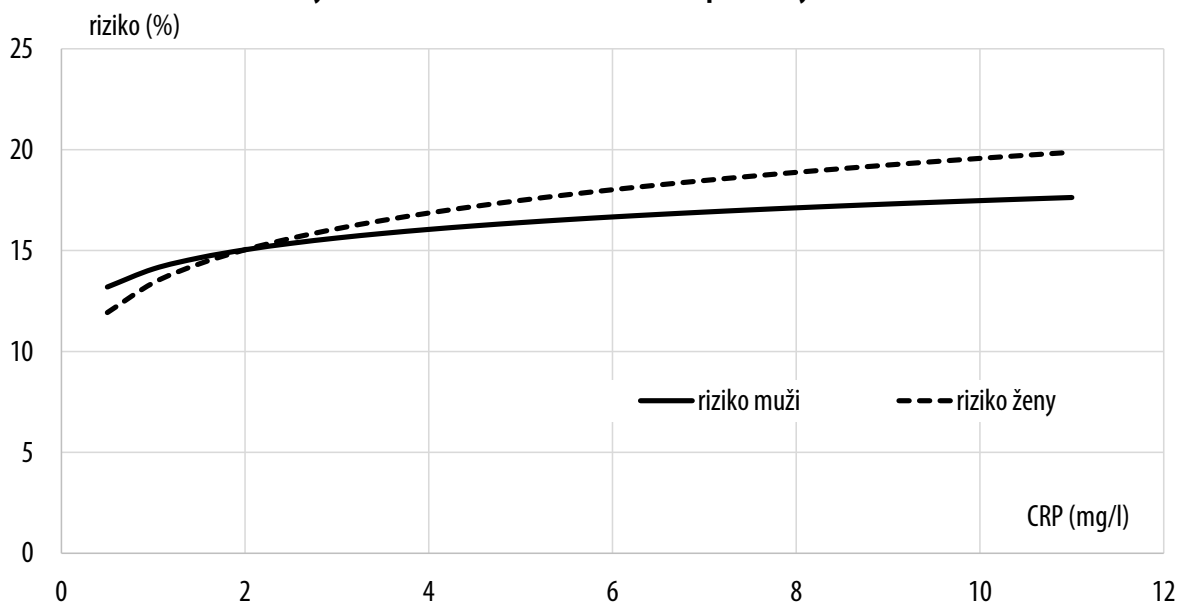
morbidních pacientů, navíc s „akutními problémy“, a proto v této situaci výpovědní hodnota CRP (reaktantu akutní fáze) selhává (Franecková, 2012).

Obrázek 1.4 ukazuje modelování změny kardiovaskulárního rizika u dvou hypotetických pacientů, kde je modelováno riziko podle Reynoldsova skóre, mění se pouze koncentrace CRP:

- plnou čarou je znázorněn průběh hodnot při měnícím se CRP pro muže, 50 let, celkový cholesterol 6,4 mmol/l, HDL cholesterol 0,64 mmol/l, systolický krevní tlak 150 mm Hg, kuřák, bez rodinné anamnézy infarktu myokardu,
- přerušovanou čarou jsou údaje pro ženu, 50 let, celkový cholesterol 7,4 mmol/l, HDL-cholesterol 0,65 mmol/l, systolický krevní tlak 155 mm Hg, kuřačka, bez rodinné anamnézy infarktu myokardu, není k dispozici výsledek HbA_{1c}.

Je patrné, že podle koncentrace CRP nedochází k reklasifikaci jedince do pásma vyššího (tj. 20 % a více) nebo nižšího (pod 10 %) rizika. Podobný postup použil McCormack (2010) a upozornil na fakt, že pozorovaný rozdíl (kolem 2 % u muže a 3 % u žen) je stejný nebo menší, než je 95% konfidenční interval odhadu rizika. Význam CRP pro reklasifikaci kardiovaskulárního rizika je tedy sporný.

Vliv změny koncentrace CRP na hodnotu rizika podle Reynoldsova skóre



Obr. 1.4 Modelování kardiovaskulárního rizika pomocí Reynoldsova skóre pro fixované „tradiční“ rizikové ukazatele (pohlaví, věk, celkový cholesterol, HDL cholesterol, systolický krevní tlak, anamnéza kuřáctví a rodinná anamnéza) a proměnlivé koncentrace CRP (od 0,5 mg/l do 10 mg/l)

1.2.3.3 Příklad C: Je možné využívat výsledky studií bez kritického zhodnocení?

V tomto příkladu bude věnována pozornost vcelku unikátní studii hodnotící kardiovaskulární riziko, která se stala sice nechtěným, ale učebnicovým příkladem potřeby kritického hodnocení každé, i zdánlivě naprosto věrohodné studie. Studie JUPITER byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, na které se podílelo 1315 center z 26 zemí (Ridker, 2009). Ve studii bylo 17 802 pacientů (muži nad 50 let, ženy nad 60 let) s LDL cholesterolem do 3,4 mmol/l (medián 2,58 mmol/l) a CRP nad 2 mg/l (medián 4,2 mg/l), pacienti neměli diabetes ani anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Randomizace byla provedena mezi skupinou s placebem a skupinou léčenou 20 mg rosuvastatinu. Po roce byl v rosuvastatinovém rameni pokles CRP (o 37 %) i LDL cholesterolu (o 50 %) spojen se signifikantně nižším počtem kardiovaskulárních příhod (o 44 % proti placebo). Ve skupině s poklesem LDL pod 1,8 mmol/l a současně s poklesem CRP pod 2 mg/l byl výraznější a signifikantně nižší výskyt kardiovaskulárních příhod (HR 0,35, CI 0,23–0,54, tedy signifikantní 65% redukce). Pokud byl zvolen cut-off CRP 1 mg/l, pak dosažení hodnoty LDL pod 1,8 mmol/l a CRP pod 1,0 mg/l vedlo k signifikantnímu snížení rizika o 79 % (HR 0,21, CI 0,09–0,51). Výsledky studie vedly k zařazení CRP do palety vyšetření kardiovaskulárního rizika. Studie byla předčasně ukončena po 23 měsících pro jasně prokázaný benefit se signifikantně nižším výskytem primárních endpointů (infarkt myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, kardiální smrt, revaskularizace nebo CMP) v rosuvastatinové skupině.

Brzy po publikování takto impresivních výsledků studie se objevila řada polemických ohlasů (Salman, 2009; Kaul, 2010; McCormack, 2010), z nichž některé lze označit za drtivou kritiku. Zmiňovány byly zejména následující problémy v designu a interpretaci výsledků:

- screenováno 89 890 jedinců, pro vysoký LDL cholesterol bylo vyloučeno 52 % a pro nízké CRP 36 % populace,
- vysoká selekce pacientů zabraňuje přenosu výsledků do praxe, výsledky tak nelze beze zbytku aplikovat na širokou, neselektovanou populaci,
- vzhledem k bazální hodnotě LDL cholesterolu nebyla část pacientů indikována k tak razantní terapii rosuvastatinem,
- metabolický syndrom u 41 % jedinců, bylo zařazeno 16 % kuřáků, pozitivní rodinná anamnéza byla u 11 %, nadváha u 50 % a hypertenze u 25 % jedinců,
- aspirin užívalo 17 % jedinců, ačkoli by ho podle hodnoty vstupního rizika mělo užívat 50 % populace,
- rosuvastatinová skupina – vzestup diabetu mellitu a glykovaného hemoglobinu o 9 %,
- předčasné ukončení studie, kdy mohlo dojít k nadhodnocení benefitu a naopak k podhodnocení rizika nežádoucích účinků léčby jinak „zdravých“ osob,
- přes razantní terapii statinem se v rosuvastatinovém rameni vyskytlo 142 velkých kardiovaskulárních příhod (v placebo skupině 251 příhod),
- studie byla finančně podpořena firmou Astra-Zeneca,
- hlavní autor studie má konflikt zájmů (patent na měření zánětlivých markerů, United States Patent NBo. 6040147A; Systemic inflammatory markers as diagnostic tools in the prevention of atherosclerotic diseases and as tools to aid in the selection of agents to be used for the prevention and treatment of atherosclerotic disease),
- pozitivní prediktivní hodnota hsCRP ve studii Jupiter byla 1,35 % (241/17802, CRP je tedy slabý prediktor KV rizika),
- nevhodně (záměrně?) vynechána analýza pacientů s nízkým LDL a hsCRP nad 2 mg/l,
- při interpretaci nebyla vzata do úvahy biologická variabilita,
- statistické zpracování nedostatečně vyhodnocovalo podskupiny,
- CRP byl nevhodně hodnocen jako dichotomizovaná veličina,
- byly prezentovány nevhodné interpretace z hlediska vhodnosti pokračování nebo naopak ukončení terapie rosuvastatinem,
- snížení CRP pod 1,0 mg/l nevedlo k poklesu rizika, pokud současně nedošlo ke snížení LDL pod 1,8 mmol/l (HR 0,46, CI 0,11–1,85), a tedy efekt snížení LDL cholesterolu nelze oddělit od efektu rosuvastatinu na CRP.

Kritici většinou svá sdělení uzavřeli tak, že je potřebné vyčkat s rutinním doporučováním měření CRP a použitím statinů u nízkorizikových zdravých pacientů, nepoužívat hsCRP pro léčebná rozhodování, neočekávat vysoké (až 50%) snížení kardiovaskulárních příhod a vždy trvat na využití dietních a režimových opatření, minimálně do doby získání dalších dat.

1.2.4 Analýza a management výjimek

Literatura poskytuje určitý komplex dat, který má obvykle statistický, populační charakter. Individuální odpověď u konkrétního pacienta na průběh choroby nebo terapii může být odlišná. Proto je jedním z prvků moderní medicíny analýza a management výjimek (variabilit): medicína nemůže být paušální, pracuje s jednotlivci a setkává se s výjimkami.

Analýza výjimek hodnotí, zda je odchylka způsobena:

- individuálníou pacienta a jeho specifickou adaptací na léčebný postup,
- situací, která může být novým pozitivním důkazem o jiné variantě zdravotní péče,
- selháním jednotlivce podílejícího se na péči,
- špatně zvolenou péčí (Leape, 2009a).

Analýza výjimek může přinést jak perspektivní cesty optimalizace péče, tak identifikaci rizik, ze kterých je potřebné se poučit. Podobné principy platí i pro interpretaci laboratorního nálezu:

- Je individuální výsledek u pacienta možný? (Předpokladem je znalost percentilů rozložení hodnot koncentrací v co nejvíce specifikovaných populacích, znalost vztahu změny koncentrace k poločas eliminace sledované látky, znalost vztahu změny koncentrace ke kritické diferenci.)
- Znamená individuální, ale prospěšnou odpověď na terapii? (Předpokladem je existence komunikace s klinikou, znalost údajů z nemocničního informačního systému.)
- Není způsoben chybou personálu? (Byla zvážena možnost kontaminace vzorků infuzí?)
- Nejde o interferenci měřicího principu s endogenním interferentem?
- Není výsledek důsledkem nevhodné terapie (příliš rychlá úprava hyponatremie nebo glykemie)?

Každá výjimka by měla být „ošetřena“ z několika aspektů:

- vyjasněním konkrétního případu (v laboratoři, s klinikou, pacientem, diagnostickou firmou),
- vypracováním postupů zabráňujících vzniku podobné situace v budoucnosti, jde-li o nežádoucí případ,
- využitím souvislostí případu pro budoucí optimalizaci zdravotní péče, jde-li o identifikaci pozitivní výjimky,
- sdělením partnerům, kterých se zjištění může týkat, edukací vlastní (autorů zjištění), ostatních účastníků případu i odborné veřejnosti vhodným komunikačním kanálem.

Systém hlášení nežádoucích událostí je jednou z možností analýzy výjimek. V laboratorní medicíně platí legislativní pravidla pro situace s potenciálním nebo existujícím selháním IVD s významnými sankcemi v případě nerespektování závazných postupů. Laboratorní pracovníci se v poslední době nicméně velmi často setkávají s upozorněním na potenciálně rizikové situace. Často jde o situace typu „výjimečně se může vyskytnout odchylka nepřesahující...“ nebo „není vyloučena možnost...“. Laboratorní pracovníci písemně musejí potvrdit, že byli o této skutečnosti informováni. To, jak má být o potenciálně rizikové situaci informován lékař nebo pacient, se vůbec neřeší – i tyto uživatelé laboratorních služeb by ovšem o problému měli vědět. Rovněž se zatím neřeší, zda tato praxe ovlivní text informovaného souhlasu pacienta.

Klíčové informace ke kapitole 1.2 Medicínská literatura

- ✓ Medicínská literatura lavinovitým způsobem dodává informace, jejichž kvalita kolísá od bezcenných po vysoce relevantní.
- ✓ Správná interpretace laboratorních výsledků vyžaduje správnou orientaci v databázích dostupných informací; důležitá je práce s primárními zdroji informací, se systematickými přehledy a metaanalýzami. Společným jmenovatelem práce se zdroji je úsilí získat korektní informaci, která může být využita ve prospěch pacienta.
- ✓ Trend nadnárodních a multiautorských kolektivů odborné literatury může být zárukou vyšší kvality, na druhé straně může i v tomto případě dojít k prosazování názorů silných osobností nebo autoritativních společností. Důkazem mohou být rozdíly v přístupech v různých částech světa nebo v přístupech podporovaných různými odbornými společnostmi.
- ✓ Literární data je nutné kriticky analyzovat, zachycovat perspektivní směry a vyhledávat důkazy pro jejich aplikaci a rutinní použití. Kritická analýza literárních údajů je potřebná především v situacích, kdy se informace v literatuře týkají experimentálních nebo modelových klinických situací, které neprovedly možnost aplikací u konkrétních jedinců z konkrétních populací.
- ✓ EBM vyžaduje znalosti, důkazy, týmovou spolupráci, neustálé vzdělávání a hledání nejlepších postupů, jejich kritické hodnocení a poučenou aplikaci v praxi u konkrétního pacienta.

- ✓ Principy studia lékařské literatury by měly být nepominutelnou kapitolou vzdělávání. Je potřebné využívat vhodné nástroje pro práci s literaturou, usnadňující vyhledávání robustních informací efektivními algoritmy.
- ✓ Guidelines vytvořené týmy expertů s akcentací nejlepších důkazů benefitu pro pacienta tvoří významný základ moderní péče.
- ✓ Implementace a monitorování efektivity guidelines jsou nutnou nadstavbou nad existencí guidelines.
- ✓ Důležitá je flexibilita, schopnost akceptovat nové poznatky a trvalá snaha o implementaci moderních postupů s ohledem na vše výše uvedené.

1.3 Důkazy, komunikace a implementace nových testů

Kvalitativní posun v medicíně vyžaduje neustálé inovace, zlepšování, hledání a implementaci efektivnějších postupů, včetně implementace aktuálních do-

poručení (guidelines) a nových laboratorních testů. Předpokladem je vždy efektivní komunikace mezi laboratoří a klinikou. Komunikační rámce jsou často stanoveny pomocí doporučení nebo norem. Odborná doporučení se zaměřují například na rychlost předání určitých typů výsledků (TAT, turnaround time), normy mohou principy komunikace popisovat komplexněji.

1.3.1 Prostředky pro komunikaci mezi laboratoří a klinikou

Osobní zodpovědnost za komunikaci je vedení laboratoře předepsána v normě ČSN EN ISO 15189:2013. Zde je v části 4.1.2.6 Komunikace uvedeno: „Vedení laboratoře musí mít efektivní prostředky pro komunikaci s pracovníky. Musí být uchovávány záznamy o diskutovaných tématech při jednáních a poradách. Vedení laboratoře musí zajistit přiměřené komunikační procesy mezi laboratoří a jejími partnery a tato komunikace se zabývá efektivností procesů před laboratorním vyšetřením, při vyšetření a procesů po vyšetření i efektivností systému managementu kvality.“

Tab. 1.5 Příklady možností komunikace mezi laboratoří a klinickými pracovišti

Oblast	Upřesnění
Laboratorní příručka	Požadavky určuje norma ČSN EN ISO 15189:2013 (v části 5.4 Procesy před laboratorním vyšetřením) nebo stanoviska odborníků k doporučené struktuře příručky (viz dále kap. 1.3.2). Laboratorní příručka má vždy obsahovat odběrový manuál, seznam metod a referenční intervaly všech testů nebo jiné podklady pro základní interpretaci výsledků.
Role vedoucího laboratoře	ČSN EN ISO 15189:2013 v části 4.1.1.4 Vedoucí laboratoře uvádí: „Vedoucí laboratoře (nebo pověřený pracovník / pověřeni pracovníci) musí: a) zajišťovat poskytování klinických konzultací týkajících se výběru laboratorních vyšetření, využívání služeb a interpretace výsledků vyšetření.“ Jde o osobní zodpovědnost vedoucího pracovníka, který může delegovat příslušné činnosti na kompetentní pracovníky.
Konzultace a poradenské služby	ČSN EN ISO 15189:2013 v části 4.7 Poradenské služby uvádí: „Laboratoř musí vytvořit prostředí pro komunikaci s uživateli, která se týká: a) doporučení pro výběr laboratorních vyšetření a využívání služeb, včetně požadovaného typu vzorku, klinických indikací a omezení postupů laboratorních vyšetření, včetně četnosti požadavků na laboratorní vyšetření, b) poskytování rad k jednotlivým klinickým případům, c) odborných posudků k interpretaci výsledků laboratorních vyšetření, d) propagace efektivního využívání laboratorních služeb, e) konzultací o odborných a logistických záležitostech, jako jsou případy, kdy vzorek (vzorky) nesplňuje kritéria pro přijetí.“ Vždy by mělo jít o funkční, vhodně koncipovaný a prověřovaný systém vytvořený pro klinické partnery po vzájemných dohodách.
Hlášení lékařům	Povinné hlášení výsledků lékařům podle dohodnuté lokální palety tzv. kritických hodnot, viz dále kap. 4.4.3. Může jít i o tzv. kritické diagnózy, například v případech povinného hlášení infekčních chorob podle legislativních požadavků nebo lokálních doporučení.
Písemná sdělení	Při změnách technologie, při zavádění nových postupů, při změnách referenčních hodnot apod.
Přímá komunikace	Účast na seminářích, klinických poradách, přednášková činnost, konzultace, konzilia.
Tvůrčí spolupráce	Spoluúčast při tvorbě odborných (lokálních) doporučení nebo při implementaci národních nebo mezinárodních doporučení, příprava Laboratorní příručky, příprava seznamu kritických hodnot apod.
Datové analýzy a vědecká činnost	Generování sestav dat ve spolupráci s klinickými partnery, jejich analýzy, vzájemné informování o analýze klinických a laboratorních „velkých dat“. Publikační výstupy týmů složených z klinických a laboratorních pracovníků.

Možnosti komunikace mezi laboratoří a klinickými pracovišti zahrnují řadu prvků, některé příklady jsou uvedeny v tabulce 1.5.

Nicméně osobní kontakt patří mezi nejdůležitější prvky komunikace mezi laboratoří a klinikou. Svou zkušenost z praxe trefně popsal ve své přednášce prof. Jerry A. Katzmann (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota): „...všechny maily, dopisy a písemné komentáře z laboratoře se minuly účinkem, dokud nedošlo k osobnímu kontaktu...“ Bohužel tato součást práce klinických laboratoří někdy chybí jak v soukromém sektoru, tak i ve státních nemocnicích. Situace je podobná i ve světě, přestože současná medicína potřebuje stále více klinické expertizy od laboratorních pracovníků. Jistě by bylo zajímavé ověřit komunikační dovednosti při přijímacích pohovorech, pokud by ovšem bylo zájemců o práci v laboratorní medicíně více, než tomu bylo dříve a je i nyní.

1.3.2 Laboratorní příručka jako nástroj komunikace

V ČR se obvykle používá členění, které bylo uvedeno v systému SLP⁴. Výhodou jednotné struktury je orientace pracovníků laboratoří, kteří někdy hledají inspiraci v příručkách jiných pracovišť, a také orientace posuzovatelů nebo auditorů v rámci prokazování kvality.

A. Úvod

- A-1 Úvodní slovo
- A-2 Obsah

B. Informace o laboratoři

- B-1 Identifikace laboratoře a důležité údaje
- B-2 Základní informace o laboratoři
- B-3 Zaměření laboratoře, úroveň a stav akreditace pracoviště
- B-4 Organizace laboratoře
- B-5 Spektrum nabízených služeb

C. Manuál pro odběry primárních vzorků

- C-1 Základní informace
- C-2 Požadavkové listy (žádanky)
- C-3 Ústní požadavky na vyšetření (dodatečná a opakovaná vyšetření)
- C-4 Používaný odběrový systém
- C-5 Příprava pacienta před vyšetřením, odběr vzorku
- C-6 Identifikace pacienta na žadance a označení vzorku

C-7 Množství vzorku

C-8 Nezbytné operace se vzorkem, stabilita

C-9 Základní informace k bezpečnosti při práci se vzorky

C-10 Informace k dopravě vzorků a k zajištění svozu vzorků

D. Preanalytické procesy v laboratoři

D-1 Příjem žadanek a vzorků

D-2 Kritéria pro přijetí nebo odmítnutí vadných (kolizních) primárních vzorků

D-3 Postupy při nesprávné identifikaci vzorku nebo žádanky

D-4 Vyšetřování smluvními laboratořemi

E. Vydávání výsledků a komunikace s laboratoří

E-1 Hlášení výsledků v kritických intervalech

E-2 Informace o formách vydávání výsledků, typy nálezů a laboratorních zpráv

E-3 Změny výsledků a nálezů

E-4 Intervaly od dodání vzorku k vydání výsledku

E-5 Způsob řešení stížností

E-6 Konzultační činnost laboratoře, vydávání potřeb laboratoří

F. Abecední seznam laboratorních vyšetření

G. Pokyny pro spolupracující oddělení

H. Pokyny pro pacienty

I. Požadavkové listy (vzory ke stažení)

V současném pojetí elektronické komunikace se stává Laboratorní příručka předmětem různých inovací: prezentace Laboratorní příručky pomocí webového rozhraní se stává pravidlem, části Laboratorní příručky mohou být zobrazovány jako nápověda při objednávání vyšetření, na postupy pro interpretaci obsažené v Laboratorní příručce může být zajištěn link z elektronického výsledkového listu (reportu) apod. Pro elektronické Laboratorní příručky je otevřen zcela nový prostor, výše uvedená struktura může být proto realizována libovolným způsobem.

1.3.3 Důkazy a guidelines

Guidelines mají pozitivně ovlivnit klinickou péči, jejich předmětem bývá přenos nejlepších znalostí a dů-

⁴ Viz www.sekk.cz.

kazů do praktické úrovně zdravotnictví. Nemusí tomu tak být vždy, protože guidelines mohou mít pouze organizační charakter (racionalizace na základě názoru expertů), politický nebo finanční charakter (obvykle bez seriózních důkazů) nebo edukační charakter (snaha o změnu uvažování, opět na základě názoru expertů nebo odborných společností).

Proces tvorby a implementace guidelines je spojen se třemi otázkami:

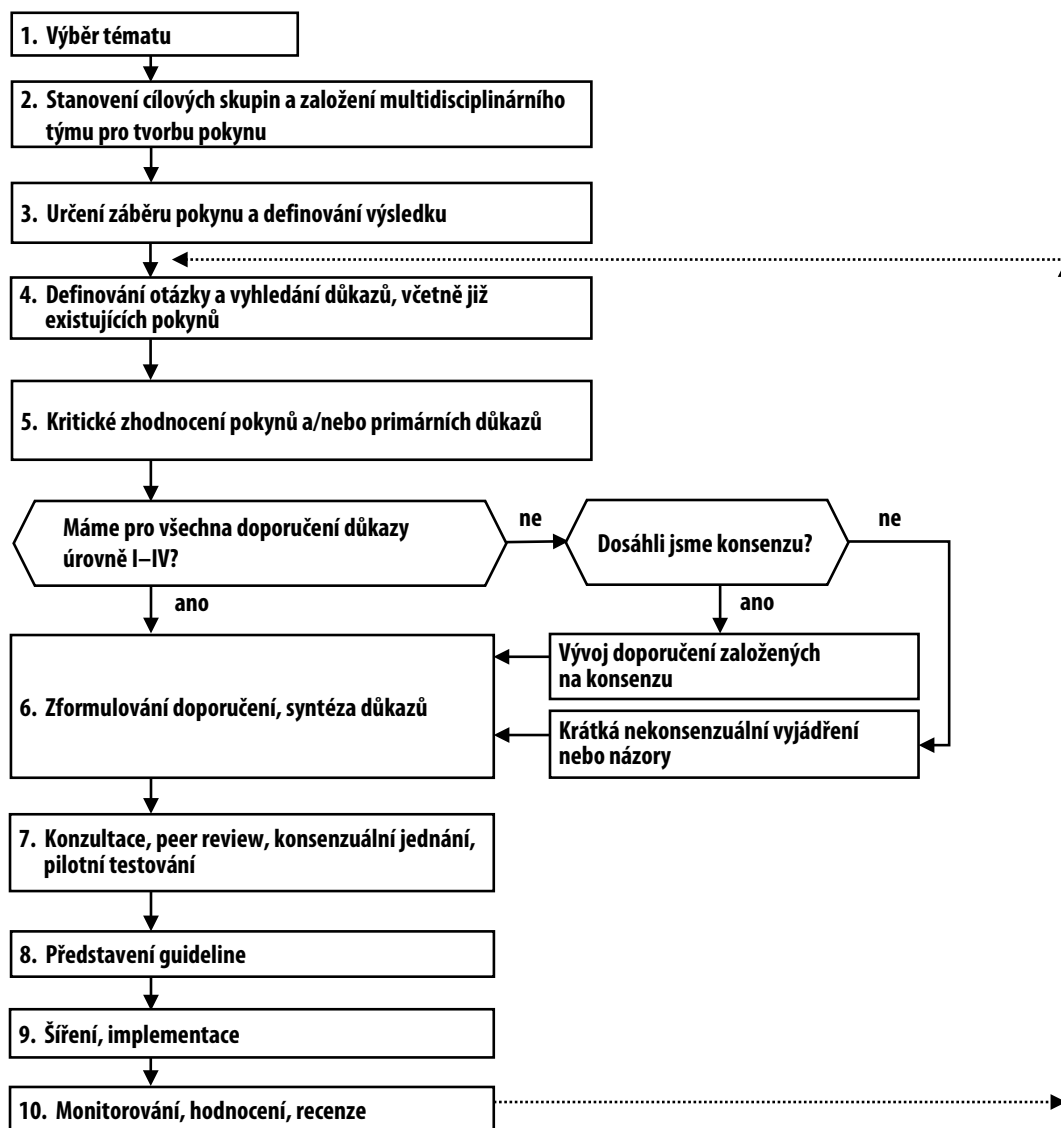
- Umíme guidelines vytvořit, víme pro koho a pro jaké prostředí?
- Víme, jaké jsou bariéry pro implementaci, a jak budeme implementaci monitorovat?

- Bude to mít celé smysl, resp. umíme posoudit důsledky aplikace guidelines pro pacienta, lékaře a zdravotní systém?

1.3.3.1 Životní proces guidelines

Vývojový diagram životního cyklu guidelines (Oosterhuis, 2004) zahrnuje 10 kroků:

1. Výběr tématu
2. Určení cílových skupin a vytvoření multidisciplinárního týmu pro tvorbu doporučení
3. Identifikace zaměření guideline a definice výstupu [cílového stavu, outcome(s)]



Obr. 1.5 Životní cyklus guidelines (Oosterhuis, 2004)

4. Formulace otázky a vyhledávání důkazů, včetně již existujících guidelines
5. Kritické zhodnocení guidelines a/nebo primárních důkazů
6. Formulování doporučení, syntéza důkazů
7. Konzultace, skupinové expertní hodnocení, konsenzuální konference, pilotní testování
8. Předložení guideline
9. Diseminace a implementace
10. Monitorování, kritické hodnocení, revize

Zajímavé je, že jako laboratorní pracovníci především zodpovídáme za body 8–10, ale přitom článek Oosterhuise, publikovaný v prestižním „laboratorním“ časopise (Clinical Chemistry), této problematice věnuje pouhých 5 % prostoru.

V obecném popisu životního cyklu můžeme vlastní aktivní práci některé body pozitivně ovlivnit. Například bod 8 („presentation of the guideline“) lze podpořit používáním guideline ve vlastním regionu, komunikováním, diskutováním a přednášením. Bod 9 („dissemination, implementation“) je v podstatě hlavním principem naší práce, implementace často úzce souvisí s filozofií Choosing Wisely (včetně zapojení pacientů) a bod 10 („monitoring, evaluation, review“) znamená sbírání zkušeností, jejich sdělování a komentování, navrhování dodatků, využívání možnosti zpětných vazeb, používání aktivního a kritického přístupu.

Je samozřejmé, že regionální připomínky obvykle nezmění guidelines vytvářené na celosvětové úrovni, ale lokálně lze podpořit možné a vhodné postupy.

1.3.3.2 Implementace guidelines

Jedním z podstatných problémů je diseminace a implementace guidelines. Guidelines musejí být publikovány opakovaně a v médiích s různou úrovní – od zcela vědecké až po více méně populární, k publikacím musejí být doplněny souhrny, kapesní příručky nebo karty, algoritmy a internetové pomůcky. Je vhodné efekt zavedení guidelines monitorovat, například sledováním změn frekvence vyšetřování nebo změnou léčebných postupů, je potřebné vyhodnocovat guidelines z hlediska aktuálnosti, například v ročních intervalech (Drouin, 2006).

Pokud se guidelines z mezinárodní úrovně přenášejí do lokálních doporučení národních odborných společností, je vhodné posoudit, jak se důkazy obsažené v guidelines používají v lokální praxi. Z výsledků dotazníkové akce mezi 467 kardiologů ze sedmi zemí Evropské unie vyplynulo, že nějaké povědomí alespoň

o jednom z guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) mělo 98 % dotazovaných, znalost guidelines potvrdilo 65 % respondentů, ale méně než 25 % kardiologů podle ESC guidelines léčí.

Uvedení guidelines do praxe mohou bránit nejmeně tři následující faktory:

- limitace ze strany zdravotních systémů (organizační omezení, omezené finanční zdroje, nedostatečné personální zabezpečení, nedostatek expertů, zvýšení odpovědnosti),
- limitace na straně lékařů (nízký stupeň informovanosti, znalosti a souhlasu, resp. ztotožnění se s guidelines, nízká motivace a/nebo nízké očekávání výsledků, neschopnost sladit požadavky guidelines s preferencemi pacienta, nedostatek času a/nebo zdrojů, podrobně uvádí Kaplan, 2006),
- limitace na straně pacientů (nedostatek povědomí a pochopení, omezený přístup ke zdravotní péči, nízká compliance, odpor k dlouhodobé medikaci, nízká adherence ke změnám životního stylu).

„Medicína je vzrušující. Nikdy se také nepřestáváme učit. Učíme se od našich pacientů, kolegů, rodičů a dětí. Guidelines musejí být užitečné, přijatelné a autoritativní.“

Alan Kaplan, 2006

Bariéry, které znesnadňují implementaci nových guidelines, popsal Koutsavlis téměř před 20 lety (Koutsavlis, 2001; Kaplan, 2006):

- nedostatek povědomí („Co to je?“);
- neznalost („Nikdy jsem o tom neslyšel“, mnohem častější než předchozí);
- nesouhlas („S těmito guidelines nesouhlasím“, ale souhlas může být s jinými konkrétními postupy nebo doporučeními);
- nechuť („To v mé praxi nemůže fungovat“);
- nedostatek důvěry ve výsledek („Výsledek bude stejný jako dosud, i když to použiji“);
- setrvačnost v dosavadní praxi („Je to mnohem těžší, než jak jsem postupoval dosud, a je to pracnější“);
- externí bariéry (nedostatek času, málo se připomíná použití, další bariéry ovlivňující motivaci nebo důvěru ve změnu);
- bariéry související s guidelines („Je to obtížné...“; v této souvislosti se používá pojem „trialability“, možnost vyzkoušení před nasazením v praxi, postup umožňuje rychlejší přijetí guidelines);
- bariéry související s pacienty (pacienti nebudou chtít nebo nebudou moci požadavky guidelines splnit);

- bariéry související s prostředím (nedostatek zdrojů, spolupracovníků, nedostatek materiálu, nedostupnost konzultací, větší právní zodpovědnost).

1.3.3.3 Přijímání guidelines klinickými pracovníky

Postoj lékařů k novinkám v diagnostice a terapii není jednotný. Bedřich Nejedlý (osobní sdělení) dělí lékaře přibližně na třetiny: a) dobří lékaři, kteří nové a moderní korektní postupy akceptují kriticky, poučeně a dobře, spolupracují, aktivně se vzdělávají, b) lékaři, do kterých se vyplatí investovat čas a přesvědčit je o korektních postupech, c) lékaři, u nichž je obvykle konzervativnost spojena s neznalostmi.

Podobně Kaplan (2006) dělí lékaře na:

- hledače (seekers, vyhledávají novinky a je dobré je usměrnit správným směrem),
- přístupné (receptives, otevření novým ideám a poznatkům, mají zájem o získání znalostí, ale potřebují určitou stimulaci),
- tradicionalisty (traditionalists, jsou zvyklí na své zavedené postupy, ale pokud budou mít ze změn a nových znalostí nějaký benefit, přijmou je),
- pragmatiky (pragmatists, považují nové znalosti za důležité, ale příliš si uvědomují bariéry, především své vlastní; přesvědčování je nutné a bariéry je potřeba aktivně odstraňovat),
- neznámé („big black hole“, protože se nijak nezúčastňují kontinuálního vzdělávání a neopouštějí své ordinace).

Toto dělení vychází z Rogersovy teorie difuze inovací (diffusion of innovations), kde se v populaci příjemců novinek předpokládá rovněž 5 kategorií (Sahin, 2006):

- inovátoři (innovators, 2,5 %)
- časní osvojitelé (early adopters, 13,5 %)
- časná většina (early majority, 34 %)
- pozdní většina (late majority, 34 %)
- zaostalci (laggards, 16 %).

Ze statistického hlediska jde o hranice na úrovni -2 s, -1 s, medián a $+1$ s při předpokládaném gaussovském rozložení času, za který je inovace přijata (hranice mezi časnou a pozdní většinou tvoří průměrný čas osvojení novinky celou populací). Obě krajní skupiny (inovátoři a zaostalci) mohou přinášet snížené bezpečí pacientů. Inovátoři mohou někdy ztrácet náhled reality, kritického myšlení a nehledají seriózní důkazy (nebo odmítají důkazy, které se jejich způsobu uvažování nehodí). Zaostalci mohou být nebezpeční nejen pacientům, ale šířením pocitu zmaru a beznaděje mohou hatit úsilí se-

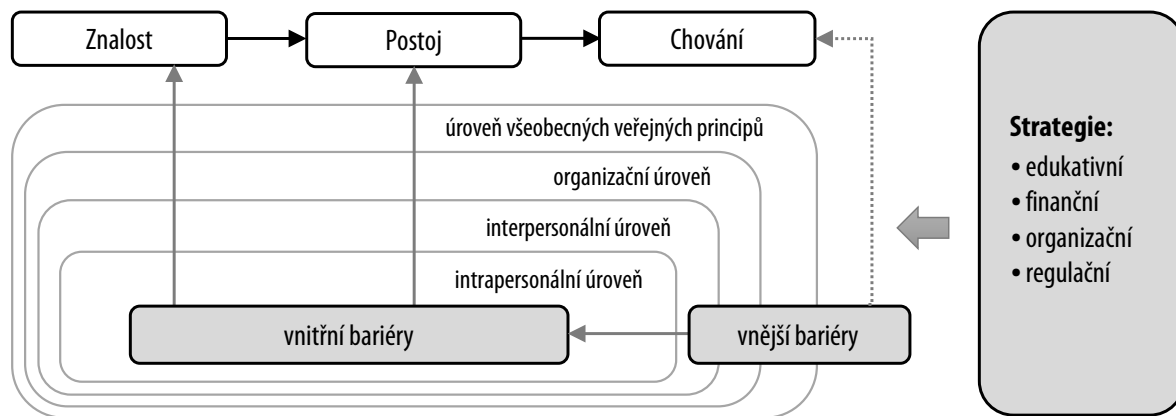
riózních názorových vůdců spočívající v nepřetržitém přesvědčování o kvalitě důkazů, moderních podložných postupů a guidelines v rámci EBM. Jde ale o trvalé úsilí a stálou edukaci, které není možné přerušit. Principy teorie difuze inovací je přitom možné dobře použít v řadě medicínských oborů, jak na příkladu diabetes mellitus ukázala Lienová (Lien, 2017).

„Teorie difuze inovací se široce používá v oblasti veřejného zdraví a lékařské péče k dosažení účinné prevence nemocí. Teorie difuze inovací klade důraz na používání technik sociálního marketingu a sociálního networkingu jako komunikačních kanálů k rychlému šíření inovací.“

Angela Shin-Yu Lien, 2017

Bariéry v implementaci nových guidelines je vhodné překonávat cíleným a strukturovaným přístupem (Fischer, 2016). Vnitřní bariéry tvoří znalosti a postoje cílové populace uživatelů guidelines, vnější bariéry přispívají jak ke vzniku vnitřních bariér, tak k ovlivnění chování cílové populace. Vnější bariéry hierarchicky začínají na úrovni všeobecných veřejných principů (společenská ochota ke změnám, všeobecné povědomí o problému), pokračují přes úroveň organizací (řízení zdravotnického systému, řízení zdravotnického zařízení) a interpersonálních vztahů (včetně atmosféry v odborných kruzích) až po úroveň intrapersonální (která tvoří základ vnitřních bariér, může jít o vnitřní naladění nebo rozpoložení, chuť k řešení, ztotožnění se s problémem). Strategie pro překonávání bariér zahrnují vzdělávání, finanční podporu, organizační změny a změny v legislativě.

V literatuře přibývají práce, které hodnotí přijímání nových guidelines klinickými pracovníky. Obvykle se zjistí, že lékaři považují nové postupy za užitečné zdroje informací, ale uvědomují si bariéry v praktické implementaci. U lékařů v první linii (ambulantní sféra) je akcentován nedostatek času a prostředků pro implementaci guidelines, nebo dokonce omezený přístup k novým informacím; existence a přístupnost elektronických zdrojů tuto námitku ale zpochybňují. Někdy je bariérou i cena nové terapie v případě, že se na úhradě podílí pacient. Lékaři v nemocnicích obvykle neuvádějí nedostatek času nebo nedostatek zdrojů informací jako podstatný, odlišné přístupy jsou spíše mezi staršími (uvědomují si více bariér) a mladšími lékaři (nepovažují finanční otázky za příliš důležité). Formát guidelines a způsob imple-



Obr. 1.6 Struktura Znalosti – Postoje – Chování: bariéry a strategie pro implementaci guidelines (Fischer, 2016)

mentace může zlepšit adherenci ke guidelines. Obtížné na čtení, komplikované nebo dlouhé guidelines mají nižší šanci na implementaci v praxi; naopak všeobecná a snadná dostupnost (implementace v informačních systémech, příprava krátkých karet s podstatnými body guidelines), modifikace guidelines pro určitou cílovou skupinu, jasnost, srozumitelnost a vytvoření pocitu praktické užitečnosti implementaci usnadní (Taba, 2012; Gransjøen, 2018; Maric, 2019). Implementace guidelines může mít politický a ekonomický rozměr – pokud jsou do zdravotnického systému vloženy (na základě odborného i politického konsenzu) prostředky na realizaci postupů doporučených v guidelines, je implementace velmi usnadněna. Zde se nabízí využití určité (částečně sporné, částečně varovné) zkušenosti s pandemií COVID-19, kdy byly politické struktury ochotny investovat do diagnostiky onemocnění, ale odborné kruhy nebyly – pouze zpočátku a možná i ze srozumitelných důvodů – schopné nabídnout jasné diagnostické algoritmy a jasné požadavky na racionalitu vyšetřování.

1.3.4 Implementace nového testu

Implementace nového testu do praxe je sice podobná implementaci guidelines, ale má jednodušší strukturu:

- preimplementační fáze (hledání důkazů, hodnocení klinické efektivity, optimalizace rozhodovacích limitů pro lékařské akce s ohledem na ošetřovanou populaci, konzultace s klinickými partnery, posouzení vlivu zavedení nového testu na klinickou praxi, na péči o pacienta, na financování systému, analytické validace, příprava informačních textů, příprava pro elektronickou komunikaci a další),

- implementační fáze (řízený proces s důrazem na edukaci kliniků, podporu rozhodování a používání testu kliniky v méně obvyklých situacích; Korley a Jaffe dokonce použili vyjádření, že implementaci by měli provádět „laboratory champions“) (Korley, 2016),
- postimplementační fáze (vyhodnocování zavedení testu z hlediska klinické užitečnosti, prospěchu pro pacienta, ekonomiky, zpětné vazby, úpravy informačních materiálů apod.).

V situacích, kdy se zavádí test se zásadně jinými klinickými a analytickými charakteristikami, musí být proces implementace skutečně řízený a často je náročný. Jako příklad uvádíme časový sled zavedení stanovení troponinu T vysoce senzitivní metodou ve vysoce specializované instituci (IKEM Praha), kde probíhá řada výzkumných aktivit a klinických studií, kdy změna metodiky stanovení musí být nejen řádně prověřena, ale také vhodně komunikována s klinickými partnery. Ve spolupráci s kardiologickou klinikou byly postupně provedeny následující kroky k úspěšné implementaci měření hs-cTnT:

- 2009 až 2010: validace metody v laboratoři, ověření opakovatelnosti a mezilehlé preciznosti, porovnání metod, sledování stability kalibrace, stability reagencí apod.,
- 2010 až 2011: klinické testování, definována vlastní pragmatická delta hodnota (10 ng/l), studie s využíváním stanovení copeptinu, studie u pacientů s transplantací srdce,
- 2012: informační dopis klinikům, návrh předběžného algoritmu doc. Kettnerem, paralelní používání „konvenčního“ troponinu (cTnI Abbott)

a „vysoce senzitivního“ troponinu (cTnT Roche) po dobu 8 měsíců od 16. ledna 2012 (důvody jak edukační, tak vzhledem k probíhajícím studiím),

- 2012: optimalizovaný algoritmus doc. Kettnera připraven v červenci 2012; v srpnu 2012 změna jednotky z $\mu\text{g/l}$ na ng/l , v použití je nadále pouze hs-cTnT; optimalizovaný algoritmus zaveden do praxe v září 2012 (obr. 1.7),
- 2013: od ledna 2013 zrušena nabídka stanovení CK-MB a myoglobinu (pouze pro dobíhající studie),
- 2020: úvahy o návratu k hs-TnI – kvalitnější soupravy s lepšími analytickými vlastnostmi, ale i jinou dynamikou změn a rozhodovacími limity.

Tento možná až příliš opatrný postup se ukázal jako bezpečný, nebyla evidována žádná nežádoucí situace nebo ohrožení pacienta.

Je vhodné poznamenat, že zavádění stanovení troponinů vysoce senzitivními metodami probíhalo více méně stejně pomalu v celém světě. V USA byly vysoce senzitivní metody stanovení troponinů povoleny s té-

měř desetiletým zpožděním oproti Evropě. Problém ale existuje i na straně laboratoří (pokračují i nadále v provádění zastaralých testů) i na straně kliniků (nejsou zvyklí na komunikaci s laboratorními partnery).

„Už není debata o tom, který test by měl být použit pro diagnostiku IM. Otázka zní, proč laboratoře pokračují v ‚non-evidence‘ chování? A proč nekomunikují se svými kliniky?“

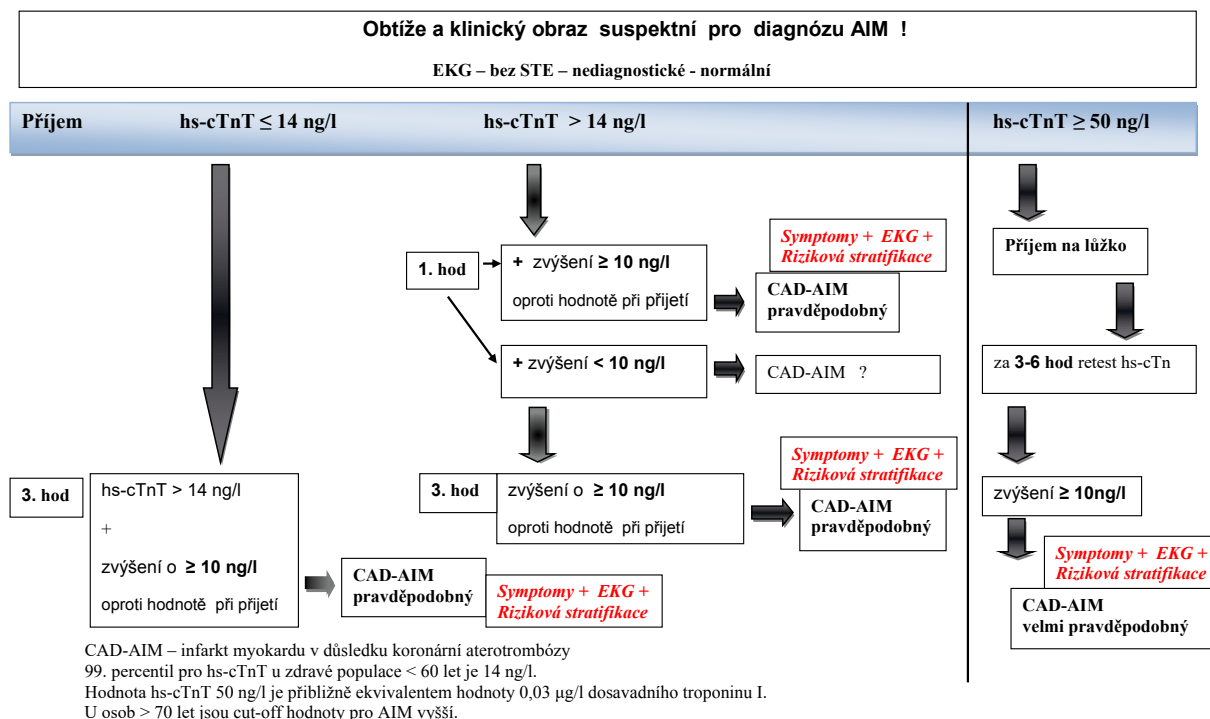
Paul Collinson, 2012

Sami jsme se zabývali možnostmi těchto nových stanovení opakovaně (Engliš, 2009; Franeková, 2010; Franeková, 2015a; Jabor, 2019a) a podíleli jsme se na tvorbě doporučení k používání troponinů stanovených vysoce senzitivními metodami (Friedecký, 2015). Zavádění nových metod je komplexní a často dlouhotrvající proces.

Pouze pro vnitřní použití v IKEM

Algoritmus použití hs - troponinu T v diagnostice akutního infarktu myokardu na akutním příjmu

IKEM 2012



verze 1.0 Jiri Kettner 18.7.2012 pro vnitřní použití

Obr. 1.7 Příklad algoritmu pro použití hs-cTnT

Klíčové informace ke kapitole 1.3 Důkazy, komunikace a implementace nových testů

- ✓ Laboratoře mají k dispozici řadu prostředků pro efektivní komunikaci s uživateli laboratorních služeb. Elektronická komunikace v některých případech nemůže nahradit kontaktní osobní komunikaci.
- ✓ Prostředky komunikace by měly být známy všem zúčastněným stranám. Některé dokumenty musejí vznikat ve spolupráci mezi laboratoří a klinikou.
- ✓ Laboratorní příručka je základním dokumentem laboratoře, který popisuje rozsah služeb klinické laboratoře. Vhodná je elektronická Laboratorní příručka, trvale aktualizovaná, s možností poskytovat informace například při objednávání vyšetření nebo při interpretaci výsledků.
- ✓ Guidelines představují důležitý nástroj pro efektivní diagnostiku a terapii. Implementace guidelines musí být řízený proces, samotné zveřejnění guidelines není dostačující.
- ✓ Implementace guidelines je spojena s řadou bariér, které je potřebné identifikovat a strategicky odstraňovat.
- ✓ Jako v jiných situacích je potřebné po implementaci guidelines sledovat využití, systémem zpětných vazeb ovlivňovat autory a odborné společnosti k dalšímu pokroku.
- ✓ V případě implementace nových testů (a rušení testů s nízkou vypovídací hodnotou) jde o obdobný proces, jako je implementace guidelines; musí jít o řízený proces s aktivním překonáváním bariér a se zpětnými vazbami pro další optimalizaci postupů.

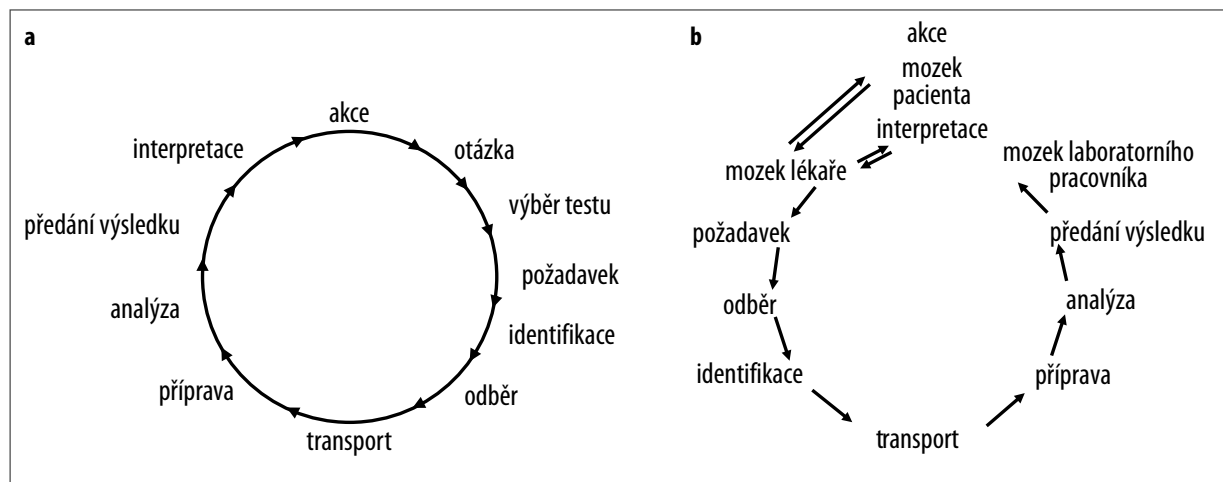
1.4 Celkový proces vyšetřování a kvalita

Interpretace laboratorních výsledků a navazující medicínské rozhodnutí je vyústěním několika po sobě následujících akcí, kde každá z nich může mít vliv na konečný výsledek – použití laboratorního nálezu u lůžka pacienta. V literatuře je tento proces označován jako celkový proces vyšetřování (total testing process). V každé části tohoto procesu mohou nastat chyby, které ovlivní konečné rozhodování.

1.4.1 Koncept „brain-to-brain loop“

Smyčka „brain-to-brain“ popisuje tzv. celkový proces vyšetřování a je ohraničena dvěma rozhodnutími: rozhodnutím lékaře naordinovat laboratorní test a rozhodnutím lékaře, jak naložit s výsledkem měření nebo pozorování v laboratoři. Lundbergův koncept „brain-to-brain loop“ je znázorněn v levé části obrázku 1.8 a má celkem jedenáct kroků (Lundberg, 1990).

Přestože jde o koncept starý mnoho let (Lundberg jej publikoval v roce 1990 a vycházel přitom ze svých starších prací ze sedmdesátých let minulého století, kdy položil základy určování kritických hodnot a nutnosti jejich sdělování klinickým partnerům), jde o velmi realistický a současně nesmírně komplexní pohled na význam laboratorního testu. Navíc nechybí dva klíčové body celé smyčky – zhodnocení stavu pacienta spojené s myšlenkou na vhodné použití testu („question“) a mentální proces práce s výsledkem měření nebo pozorování v laboratoři s násled-



Obr. 1.8 „Brain-to-brain loop“