

POCT – nejdynamičtěji se rozvíjející úsek laboratorní medicíny?

Friedecký B.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové
SEKK, spol s r. o. Pardubice

SOUHRN

Autor popisuje současný prudký rozvoj POCT v klinické biochemii. Důraz je kladen zejména na aspekty medicíny založené na důkazech, na použití v péči o pacienty v kritickém stavu a na diabetiky. Pozornost je věnována zásadám bezpečnosti pacientů při použití režimu POCT.

Klíčová slova: POCT, medicína založená na důkazech, bezpečnost zdravotní péče.

SUMMARY

Friedecký B.: POCT – quickly developed part of laboratory medicine

The author describes recent state the developing of POCT in clinical biochemistry. Namely factors of evidence based medicine, patients in critical state, diabetic persons and comprehensive problems of patient's safety are emphasized.

Key words: POCT, evidence based medicine, health care, patient's safety.

Současný stav

Finance na provoz POCT představují údajně už 25 % všech nákladů na vyšetření, prováděných klinickými laboratořemi v USA. FDA (Food and Drug Administration) a CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment), dvě hlavní organizace regulující kvalitu reagensů, instrumentace a laboratoří v USA, evidují asi 31000 měřicích systémů [1], pokud nejsou brány do úvahy glukometry používané pro domácí použití (selfmonitoring). Prozatím se POCT nejčastěji uplatňuje při sledování pacientů v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče (JIP – ICU), kardiologických odděleních a jednotkách urgentního příjmu (ED). Další oblastí je zmíněný selfmonitoring diabetiků, kde se dá očekávat, kromě široce užívaných glukometrů, rychlý nástup kontinuálního sledování glukózy podkožním senzorem ve spojení s inzulínovou pumpou a následným telemetrickým zpracováním dat.

Pro současné POCT je typické:

- využívání nejmodernějších a nejvýkonnějších technologií (elektrochemie, čipy, arraye),
- použití minimálních objemů plné krve,
- odstranění toho podílu preanalytických chyb, který vzniká při transportu materiálu.

Hlavním důvodem používání POCT je možnost dosažení potřebných hodnot TTAT (terapeutické doby odezvy) u pacientů v kritických stavech. TTAT je časový úsek vymezený požadavkem na jedné straně a zahájením (pokračováním, modifikací) léčby na straně druhé. Přínosem POCT není tedy jen snížení „klasického“ TAT vymezeného dobou od příjmu vzorku do dodání výsledku požadujícímu klinikovi.

Zatímco pro klasický TAT lze použít vtipného příměru „vein to brain“, jedná se u TTAT o přístup „brain to brain“. Cílem je poskytnutí co nejrychlejší terapeutické intervence.

Collinson [2] považuje za nejproblematictější bod POCT nedostatečnou analytickou a klinickou validaci. Analytické parametry měření určují buď zkušení laboratorní pracovníci, nebo dokonce pracovníci vývojových oddělení výrobců. Skutečná měření POCT jsou však v rukou zaškoleného nelaboratorního personálu a to může být velký rozdíl. Dalším požadavkem pro zdárnou budoucnost POCT je potřeba důkladných širokých kontrolovaných studií, a to takových, jaké je zvykem provádět u „klasicky“ vyšetřovaných analytů v centrálních laboratořích. To umožní přesnější klasifikaci průkaznosti (evidence) POCT testů.

Podobným způsobem hodnotí POCT a jeho roli v kardiologii Nydegger et al. [3]. Považují rychlé dodání dat o elektrolytech, acidobázi, hematokritu a některých koagulačních parametrů za velký prospěch pro pacienta na operačním sále. Ačkoliv povoláním chirurgové, správně zdůrazňují základní význam srovnatelnosti se standardními laboratorními postupy, návaznosti a externího hodnocení kvality.

Price a Kricka se zabývají rolí a stavem POCT z obecného hlediska. Jejich ústřední pracovní otázkou je, zdali zvýší použití POCT úroveň péče o pacienta. Odpověď zní – v řadě případů ano. Závěr je, že POCT má být rozvíjeno a podporováno jako součást koncepce laboratorní medicíny. Autoři upozorňují, že pokud mluvíme v laboratořích o POCT, máme na mysli *in vitro* vyšetření biochemických markerů. Vedle toho však existuje a velmi se rozvíjí i POCT neinvazivních a nechemických vyšetření EKG, pulzní oxymetrie, screeningových zobrazovacích metod. Mají mnoho společných vlastností s laboratorními vyšetřeními. Jsou blízko pacientovi, poskytují velmi rychlé základní informace a jsou prováděny nespécializovaným personálem.

Dalším tématem je rozvoj POCT v oblasti selfmonitoringu pacientů. Tam lze očekávat telemetrická vyhodnocování dat a s tím související možné etické problémy. K základním podmínkám efektivní činnosti POCT patří možnost bezpečného propojení s LIS a NIS [4].

Průkaznost EBM

Doporučení o POCT, vydané Národní akademíí klinické biochemie (NACB), publikované v roce 2007 a napsané řadou autorů z celého světa se snaží chápat POCT jako součást medicíny založené na důkazech – EBM [5]. Součástí doporučení je klasifikace jednotlivých vyšetření stupnicí průkaznosti (římská čísla) a stupnicí doporučení (velká písmena abecedy).

Stupnice průkaznosti – evidence

I – Průkaznost založena na výsledku velkých kontrolovaných studií s velkým počtem účastníků

II – Průkaznost založena na menším počtu studií s menšími počty účastníků

III – Průkaznost založena (pouze) na názoru expertů

Stupnice doporučení

A. Doporučuje se.

B. Doporučuje se i při vědomí určitých nedostatků, rozporů a rizik.

C. Nedoporučuje se – postrádá efektivitu a může být za jistých okolností škodlivé.

V tabulce 1 je uvedena klasifikace evidence vybraných analytů pacientů v kritickém stavu podle doporučení NACB POCT [5].

Table 1. Evidence for analytes in critical care according to NACB POCT Guideline

Analyte	ED	ICU	Operation room	Cardiosurgery
Blood gases	II B	IIB		IIB
Electrolytes	IIB	III/I		
Glucose	IA	IA	IA	IA
Lactat	IIB	IIB	IIB	IIB
iCa	IIB	IIB	III/I	

ED – emergency department

ICU – intensive care unit

Řízení kvality

Uvedeny jsou hlavní zásady řízení kvality POCT i s ohodnocením jejich průkaznosti [5, 6]:

- Zaměření na management rizika a redukci chyb. Evidence III B.
- Činnost mezioborové komise pro POCT v zdravotnickém zařízení. Evidence III A.
- Výcvikový program obsluhy. Evidence II A.
- Řízená dokumentace (manuály, audity, protokoly). Evidence II/III A.
- Indikátory kvality (vnitřní kontrola, externí hodnocení). Evidence II A.

Pořizování a používání POCT ve zdravotnickém zařízení nemá být nekoordinované. Nedostatek koordinace vede k finančním ztrátám a nízké efektivitě. Musí být vypracován a prováděn plán edukace, zácviku a

pokračujícího výcviku obsluhy POCT. Dokumentace – od návodů a manuálů výrobců, přes protokoly validací a údržeb, až po výsledky vnitřní kontroly kvality a jejího externího hodnocení – musí být k dispozici. Provádění vnitřní kontroly kvality a účast v programech externího hodnocení kvality jsou povinné.

Bezpečnost pacienta

Zkrácení TTAT a redukce preanalytických problémů, minimálně problémů s transportem vzorků jsou zásadními výhodami POCT.

Nedostatečná úroveň analytické validace představuje významný problém POCT. Analytické požadavky by měly být shodné s požadavky na centrální laboratoře. Jsou však důkazy, že zejména hodnoty bias jsou u POCT významně vyšší. Plebani uvádí, že u 154 pacientů, kteří zemřeli na komplikace AIM bylo v 90 % zjištěno zvýšení nad hodnotu rozhodovacího limitu v centrální laboratoři, ale jen v 64 % při použití POCT [7].

Důkladná a kontinuální edukace personálu, analytická kontrola (vnitřní i externí) s výsledky propojenými na LIS centrální laboratoře se jeví jako nezbytné podmínky systematické prevence výskytu chyb, tedy managementu rizika péče o pacienty v kritickém stavu.

Podle Ehrmayerové a Laessinga se vyskytují tři hlavní zdroje chyb u POCT [8]:

- nekompetence obsluhy,
- nedodržování postupů,
- nedostatečná kontrola reagensů a přístroje.

Tito autoři akcentují nový pohled na kontrolu a řízení kvality vycházející z předpokladu, že jde o proces mnohem širší, než na jaký jsme doposud zvyklí, a že primárním cílem kvality je bezpečnost zdravotní péče o pacienta. V oblasti POCT předpokládá proces řízení kvality kooperaci mezi všemi jeho účastníky, tj. mezi operátorem přístroje, centrální laboratoří, ošetřujícími lékaři a v neposlední řadě i pacienty. Kritéria kvality POCT zahrnují při respektování:

- korektní požadování testů,
- korektního pacienta,
- korektní čas odběru,
- korektní odběr vzorku a následné zacházení s ním,
- analyticky správný výsledek,
- korektní zápis výsledku,
- korektní interpretace výsledku,
- korektní klinická reakce.

Kazmierczak sumarizuje stručně podmínky, za jakých může POCT představovat skutečné zlepšení zdravotní péče [9]:

- vyloučení důsledků nesprávného použití obsluhou;
- počet falešně pozitivních a falešně negativních výsledků se významně nezmění;
- pokud se POCT nepoužije, zvýší se významně riziko vyššího TAT;
- finanční dopady pro pacienta a zdravotní systém budou únosné;
- použití POCT nesmí způsobit významné zvýšení mortality pacientů.

Diabetes mellitus a POCT [5, 6]

Kapitola 6 doporučení NACB je věnována samo-sledování diabetiků – SMBG (selfmonitoring of blood glucose). Přínos SMBG je hodnocen zvláště pro skupiny s diabetem I. typu, II. typu a s těhotenským diabetem. Kladou se dvě otázky:

- Průkaznost prospěchu pro pacienta.
- Průkaznost ekonomického prospěchu pro zdravotní péči.

Odpověď je vždy stejná. Podle autorů není jasný průkaz ani pro použití, ani pro nepoužití glukometrů u SMBG.

V případě HbA1c potvrzují autoři průkaznost prospěchu POCT pro pacienty v primární i sekundární péči, např. v ambulancích diabetologů. Nenašli však průkazy pro užitečnost POCT při selfmonitoringu diabetiků.

Žádný důvod nebyl shledán k stanovení POCT u fruktosaminu a rezervovaný je přístup k POCT albuminu v moči (samozřejmě ne k stanovení albuminu v moči jako takového).

Kardiální poškození a POCT

V části 3 dokumentu NACB doporučení o POCT [5] jsou uvedena základní pravidla použití i s klasifikací průkaznosti:

- Analytické požadavky na stanovení mají být v centrální laboratoři a u POCT shodné (III A).
- Používá se kvantitativních výsledků, nikoliv jejich kvalitativní vyjádření (II B).
- POCT se používá, pokud nelze v centrální laboratoři docílit hodnoty TAT (od odběru vzorku k dodání výsledků) ≤ 1 hodiny a TAT u POCT má být ≤ 30 minut (II B).
- Požadavek stejné analytické kvality POCT a vyšetření v centrální laboratoři má zatím dost deklarativní charakter.

Srovnávací studie

Je jen velmi málo studií srovnávajících výsledky POCT s výsledky dosaženými běžnými rutinními metodami v centrálních laboratořích. Velmi často se výsledky testovaného zařízení POCT srovnávají opět s výsledky získanými na jiných POCT zařízeních. Například při testování přístroje Omni C Roche bylo jako „reference“ u glukózy použito glukometru Ascantia Elite XL a u Na a K analyzátoru Siemens Dade Dimension RxL [10]. Srovnatelnost POCT analyzátoru Nova CCX byla posouzena pomocí staršího typu téhož výrobce Nova Stat Profile Ultra C [11].

I za těchto měkkých „referenčních“ podmínek byly pozorovány u některých analytů významné systematické diference (tab. 2).

Table 2. Systematic differences between tested POCT and „reference“ in selected analytes [10, 11]

Device	Analyte	Deviation (mean)
Omni C	Glucose	-0.32 mmol/l
	Na	-1.1 mmol/l
	K	-0.36 mmol/l
Nova CCX	pCO ₂	-0.61 kPa
	Lactate	0.28 mmol/l
	Chloride	3.9 mmol/l

Glukóza

Je nutné diferencovat mezi POCT pacientů v kritickém stavu na odděleních intenzivní péče, urgentních odděleních (ED) a operačních sálech na jedné straně a diabetiků na selfmonitoringu (SMBG) na straně druhé.

U SMBG se používá k hodnocení glukometrů metody dělených vzorků. První část vzorku se změří na glukometru, druhá v centrální laboratoři. Hodnotí se odchylka výsledku glukometru od „referenčního“ měření prováděného centrální laboratoří. Kontrolní limit pro tuto odchylku je 0, 83 mmol/l pro hodnoty pod 4, 2 mmol/l a 20 % pro vyšší hodnoty [12, 13]. U analyzátorů, používaných na jednotkách intenzivní péče a ED, se používá standardních metod externího hodnocení kvality a kontrolní limity se neliší od těch, které jsou používány pro rutinní vyšetření v centrálních laboratořích (obvykle ± 10 %). U osobních glukometrů lze výsledky externího hodnocení vyhodnotit jen v rámci skupin přístrojů stejného typu, protože hodnoty bias mezi nimi dosahují 30–40 %.

Zatímco u pacientů v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče je koncentrace glukózy považována za vysoce průkaznou o stupni evidence I A nebo II A, výsledky SMBG získané pomocí osobních glukometrů nejsou (jak bylo již výše uvedeno) za průkazné považovány vůbec.

Italští autoři recentně publikovali přehled stavu selfmonitoringu glukózy u diabetiků [14] a popsali algoritmus správného obecného použití osobních glukometrů, který se ovšem v praxi sotva kde a kdy dodržuje:

- výcvik uživatele v obsluze,
- edukace základních interpretačních vědomostí uživatele,
- validace konkrétního přístroje,
- následné předání edukovanému uživateli.

Největší progres selfmonitoringu vidí v nasazení podkožních senzorů, měřících glukózu v intersticiální tekutině kontinuálně, spojených s inzulínovými pumpami a s využitím telemedicíny.

Intenzivní sledování glukózy u pacientů na jednotkách intenzivní péče (TGC-tight glucose control) snižuje velmi významně mortalitu a morbiditu. Takové sledování bývá prováděno třeba i v hodinových

intervalech u pacientů v pooperačním stavu a na kontinuální infuzi inzulínu. Tento postup přináší kromě prospěchu (snižování mortality) i problémy s výskytem 2–5násobného zvýšení frekvence hypoglykemií.

Situace je předmětem velmi intenzivních diskusí. Američtí kliničtí biochemici nabízejí možné vysvětlení ve skutečnosti, že ke sledování se často používají různé druhy glukometrů [15]. Pak je možné hledat vysvětlení problému v jejich nedostatečné přesnosti a nedostatečné srovnatelnosti, projevující se vysokými hodnotami bias. V centrálních laboratořích se pohybuje přesnost obvykle v intervalu 2,5–4,3 % a bias do hodnoty 11 %. U sledovaných glukometrů (17 typů) však byla nalezena hodnota CV% při externím hodnocení kvality mezi 12–14 % a bias i více než 41 %. Případné hledání vysvětlení v matricových vlivech tuto situaci není schopno uspokojivě vysvětlit. Bias glukometrů různých typů, zjištěný srovnáním s referenčními metodami centrálních laboratořích, byl až do 32 % a CV% v ruce „trénovaných“ analytiků 6–11 %. Navíc ve studiích o TGC se v řadě případů vůbec neuvádí typ glukometru, který byl používán. Glukometry nejsou k účelům TGC určeny. Je mnohem vhodnější použít POCT „ABR“ přístroje vybavené moduly pro měření glukózy.

Analytická validace na úrovni soudobých zásad metrologie

Zajímavou novinkou POCT přístrojů jsou v současnosti na trh uváděné měřicí moduly firmy Radiometer pro stanovení cTnI a kreatininu. Nezvyklá je na nich především metrologická pečlivost, v oblasti POCT zatím neobvyklá.

POCT přístroj firmy Radiometer AQT 90 FLEX je určený pro stanovení cTnI. Má popsané epitopy zachytit i detekční protilátky. Zachycuje se stabilní oblast molekuly a k detekci je použito fluorescence chelátu europia. K určení mezí detekce a mezí blanku se používá standard CLSI EP5-A2 (2004). Diagnostický rozhodovací limit byl určen jako nejnižší koncentrace s $CV\% \leq 10$ a zjištěn analýzou jedinců a patientských poolů zdánlivě zdravých osob. Přístroj dovoluje měření ze séra, plazmy a plné krve. Mez blanku byla určena jako 0,0043 $\mu\text{g/l}$, mez stanovitelnosti 0,01 $\mu\text{g/l}$. Hodnoty cut-off ($CV\% \leq 10$) byl 0,023 $\mu\text{g/l}$. To řadí toto POCT mezi ultrasenzitivní metody [16].

POCT modul Radiometer ABL 837 FLEX stanovuje sérový kreatinin enzymovou metodou, a vychází tak vstříc současnému trendu zvyšování analytické specifčnosti potřebné k správnému stanovení odhadu glomerulární filtrace eGFR [17].

Principem práce senzoru je přeměna kreatininu na kreatin enzymem kreatininázou. Kreatin je dále konvertován na sarkosin enzymem kreatinázou, sarkosin pak hydrolyzován za katalýzy sarkosinoxidázy na peroxid vodíku. Ten je měřen po oxidaci na povrchu senzoru amperometricky. Na sadě sedmi verifikačních vzorků, komutabilních a s hodnotami odvozenými z SRM-NIST 967, bylo prokázáno, že přesnost, bias

a celková chyba jsou nižší než požadované hodnoty NKDEP/IFCC:

- $CV\% \leq 2,2$
- $b\% \leq 3,4$
- $TE \leq 11,4$

Zda je stanovení sérového kreatininu a eGFR v režimu POCT skutečně kompatibilní s principy EBM, však zůstává otázkou.

Závěr

Rozvoj POCT je možná nejdynamičtějším rysem vývoje laboratorní medicíny v současnosti. Umožňuje získání velmi rychlých informací umožňujících zlepšení péče, zejména o pacienty v kritickém stavu. Problémy jsou v nalezení rovnováhy mezi prospěchem pacientova zdraví a finančním prospěchem výrobců.

Literatura

1. **Hammet-Stabler, C., Nichols, J. H.** Point-of-Care-Testing: a critical component of laboratory medicine. *Clin. Biochem.*, 2009, 42, p. 135.
2. **Collinson, P. O.** POCT. Can we move from anecdote to evidence? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, p. 1049–1051.
3. **Nydegger, U. E., Gygax, E., Carrel, T.** Point-of-care testing in the cardiovascular operating theatre. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, p. 1060–1065.
4. **Price, C. P., Kricka, L.** Improving health care accessibility through point-of-care technologies. *Clin. Chem.*, 2007, 53, p. 1665–1675.
5. **NACB, Laboratory medicine practice guidelines.** Evidence based practice for point of care testing. In Nichols, J. H. (ed.) *NACB 2007*. Přístupné na <http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG>
6. **Nichols, J. H., Christenson, R. H., Clarkem W., Gronowski A. et al.** Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guideline: Evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin. Chim. Acta*, 379 (2007), p. 14–28.
7. **Plebani, M.** Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 700–707.
8. **Ehrmayer, S. S., Laessing, R. H.** Point-of care testing, medical error and patient safety. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 766–773.
9. **Kazmierczak, S.** Improving healthcare through advances in point-of-care technologies. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 1–2.
10. **Arthurs, O., Dey, Prakash, Pattanyak, S., Bewley, B. et al.** Point-of-Care measurements on a neonatal intensive care unit using the OMNI-S blood gas analyzer. *Point of Care*, 2007, 6, 2, p. 112–117.
11. **Vanavanan, S., Chittamma, A.** Performance of a multi-profile critical care testing analyzer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 9–14.
12. **ISO 15197:2003.** In vitro diagnostic test systems-Requirement for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO, Geneva 2003.
13. **Kristensen, G. B. C., Nerhus, B. M., Skeie, S., Sandberg, S.** Quality assurance of self-monitoring of blood glucose and the general practitioners office. *Point of Care*, 2006, 5, 3, p. 100–104.

14. **Montagnana, M., Caputo, M., Giavasini, D., Lippi, G.** Overview on self-monitoring glucose. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 402, p. 7–13.
15. **Scott, M. G., Bruns, D. E., Boyd, J. C., Sacks, D. B.** Tight glucose control in the intensive care unit: Are glucose meters up to the task? *Clin. Chem.*, 2009, p. 18–20.
16. **Hedberg, P., Wennecke, G.** A preliminary evaluation of the AQT90 FLEX Tnl immunoassay. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, 47, p. 376–378.
17. **Skurup, A., Kristensen, T., Wennecke, G.** New creatinine sensor for point-of-care testing of creatinine meets the National Kidney Disease Education Program Guidelines. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 3–8.

Do redakce došlo 1. 5. 2009.

*Adresa pro korespondenci:
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
ÚKBD LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: friedecky@sekk.cz*