

Doporučení, kvalita, validita, EBM, klinická biochemie

Friedecký B.

SEKK, Pardubice

SOUHRN

Jsou doporučení dostatečně validní? Jaké jsou jejich nedostatky a jak se hodnotí jejich kvalita? Krátké sdělení podává informaci o těchto problémech, které patří v současnosti mezi klíčové v laboratorní medicíně. Sdělení akcentuje nutnost tvorby doporučení založených v maximální míře na průkazech (EBM) a také potřebu jejich důsledné aplikace v denní praxi diagnostických a terapeutických procesů.

Klíčová slova: doporučení, kvalita, validita, praxe.

SUMMARY

Friedecký B.: Guidelines, quality, validity, EBM, clinical biochemistry

Are used guidelines sufficiently valid? What are their shortcomings and how can we to assess their quality? This short communication deals with these problems on the basis of study of recent publications. The communication emphasises the necessity of production of well validated guidelines, based on the EBM. Also the necessity of their proper application in real life is mentioned.

Key words: guidelines, quality, validity, EBM, daily practice.

V posledních dvou číslech našeho časopisu byly publikovány texty tří doporučení [1, 2, 3]. Šlo o doporučení o prevenci kardiovaskulárních chorob KVO [1], o laboratorní diagnostice a kontroly terapie diabetu [2] a o vyhodnocování nejistot měření [3]. Je tato skutečnost povzbuzující? Svědčí o tom, že česká klinická biochemie sleduje trendy současnosti? A jaké jsou vůbec tyto trendy? Co je předmětem, obsahem a zejména pak – jaké jsou problémy současných doporučení? Toto krátké sdělení nemá ambice podat vyčerpávající přehled problému. Jeho cílem je upozornit na to, co se zdá být ve zcela recentním pohledu na věc ve světě klíčové, a dát čtenáři impuls, aby se zamyslel, nakolik se současné vědomí české klinické biochemie s takovým pohledem ztotožňuje. K zamyšlení nad problémem poslouží několik prací, publikovaných na sklonku loňského roku a převážně pak na samém počátku letošního roku.

Postgraduální vzdělávání

Jaká je představa optimálního stavu v Evropské unii? V letošním lednovém čísle *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* vyšla třetí verze syllabu postgraduálního vzdělávání v klinické chemii a laboratorní medicíně [4]. Je zamýšlena jako podklad k zařazení do evropského registru klinických laboratorních specialistů a její znění je schváleno všemi odbornými společnostmi zemí EU. Jde jednoznačně o vzdělávací program, integrující požadavky na kvalifikaci napříč všemi obory laboratorní činnosti. Jasná preference celostního, integrovaného charakteru laboratorního vzdělávání v Evropě! Laboratorní medicína, preferovaná před jednotlivými specializacemi, integrace vzdělání před roztržtím do specializací. Hlavní body tohoto programu zahrnují preanalytickou část, vyhodnocování výsledků, jejich postanalytickou interpretaci, řízení labo-

ratoří a řízení kvality, tedy vyučovací program pro všechny laboratorní obory společný. Tato náplň je pak doplněna formulací požadavků na základní teoretické znalosti ve všech specifických laboratorních oborech. Z toho plyne, že podstatná část postgraduálních vzdělávacích programů by mohla – a zřejmě měla – být realizována společně pro všechny pracovníky všech druhů laboratoří.

Validita a kvalita doporučení

Lékařská doporučení nejsou velmi často dostatečně podložena průkazy a opatřena jasnými relevantními informacemi. Velmi instruktivně to dokládá kolektiv autorů [5], který vyhodnotil jako doklad takového tvrzení 11 různých doporučení francouzské a anglické provenience, zabývajících se diagnózou a léčbou pacientů s karcinomem plic (non-small cell lung cancer-NSCLC). K hodnocení kvality Doporučení bylo použito postupu AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation). Toto hodnocení a stejně i práce autorů [5] vycházejí z oprávněného předpokladu, že kvalita doporučení určuje jeho validitu pro lékaře, kteří ho používají ve své denní praxi.

V uvedených (NSCLC) doporučeních, pojednávajících o stejném problému, jsou značné diference v požadavcích na laboratorní zkoušky. Řada laboratorních vyšetření je zcela nespecifikována (např. jsou uváděny jako „ostatní biochemická vyšetření“). Nejsou formulovány analytické požadavky na laboratorní vyšetření. Ty nejsou konečnou přítomny ani v českém doporučení prevence KVO. Studie o NSCLC se občas dramaticky liší i tam, kde by se to snad ani nečekalo. Například 18 z 19 studií považuje ALP za analyt, významný k statistickému hodnocení, zatímco hodnotu LD považuje za významnou jen 9 z 26 studií, přičemž na-

opak 16 studií z 26 ji považuje za nevýznamnou a jedna studie LD vůbec neuvažuje.

Je obecná shoda v tom, že různá doporučení mají různou kvalitu a že by měla být validována, tedy že by měla být prokázána jejich vhodnost pro zamýšlené použití [6]. Nástrojem validace je právě již zmíněná metoda AGREE (skórovací systém), která v podstatě stanoví stupeň průkaznosti jednotlivých částí hodnoceného Doporučení (nakolik mají charakter EBM). Nejen to, AGREE může sloužit jako nástroj k tvorbě lepších variant doporučení, k dosažení větší podloženosti a lepší specifikace jejich znění, požadavků a dat. K dosažení tvorby validovaných Doporučení o vyšší míře podloženosti (EBM) by měla sloužit v roce 2002 založená instituce „Guidelines International Network“. Bylo by velmi zajímavé podrobit i doporučení publikovaná v našem časopise takovému hodnocení. Zajímavé a povzbuzující je, nakolik procesy validace a řízení kvality, v analytice již bezpečně zažitě, pronikají i do oblasti klinické medicíny.

EBM v reálných podmínkách každodenního života

Dostat zásady EBM do reálného života, znamená překročit stín výzkumu a přeměnit jeho výsledky ve prospěch konkrétního pacienta, pro jehož potřeby ostatně medicína existuje. Laboratorní medicína má řadu vlastností, kterými vychází vstříc potřebám pacienta. Neinvazivní metody, lacině a velmi rychle získaná diagnostická data, elektronické sítě schopné velmi rychle dodat informace nejen o výsledcích zkoušek, ale i o technických datech, za nichž byly výsledky zkoušek získány. Laboratorní medicína disponuje neobvykle objektivními ukazateli kvality: přesností, bias a nejistotou měření. Regulovaný trh s IVD by měl navíc zajistit návaznost a tím srovnatelnost výsledků měření. Těmito svými přednostmi by mohla být laboratorní medicína zdrojem inspirace a metodických nástrojů právě i pro výzkumné studie a doporučení, často trpící (jak bylo výše uvedeno) vážnými nedostatky. Ve skutečnosti se možnosti laboratorní medicíny často zdaleka neuplatňují v plné míře ani v péči o pacienty [7]. Vyprodukovali jsme řadu Doporučení, ale nejenže nemáme ověřenu jejich validitu, ale nemáme ani dostatek dat informujících, nakolik zásady doporučení pozitivně ovlivnily životy a zdraví našich pacientů. Velmi hezký příklad, jak přistupovat k EBM v oblasti diabetu, je práce dánských autorů o kontrole stavu diabetiků pomocí glykovaného hemoglobinu [8]. V ní byly vyhodnoceny výsledky jedenáctiletého sledování účinnosti diabetické léčby a byla získána pregnantní odpověď na otázku, k čemu je konkrétní laboratorní zkouška (HbA_{1c}) dobrá pro každodenní život. Za pozorované období poklesl medián hodnot HbA_{1c} z 8,7 na 7,5 % (při standardizované kalibraci na referenční metodu DCCT), počet výsledků označujících dekompenzaci stavu poklesl ze 78 na 53 % u mužů a z 87 na 59 % u žen. Počet diabetiků sledovaný pomocí HbA_{1c} vzrostl trojnásobně. Takové práce, prováděné samozřejmě ve spolupráci s klinický-

mi lékaři, by měly být běžné. Metody práce laboratorní medicíny, které by účast laboratorních pracovníků do studií uvedla, by mohly úroveň takových studií zkvalitnit. Laboratorní pracovníci by měli být dokonce iniciátory takových studií. Obdobných příkladů, jak realizovat zásady EBM do praxe péče o pacienty a jak vdechnout literám doporučení více života, by bylo možné uvést mnohem více.

Dalším velmi inspirativním příkladem aplikace EBM z poslední doby je analytické doporučení pro zlepšení úrovně měření koncentrací sérového kreatininu (9). Tento článek je zajímavý tím, že problémy měření kreatininu, dané nízkou analytickou specifičností metod, jsou řešeny v souvislosti s vyhodnocováním renálních funkcí pacientů. Doporučení je psáno analyticky přímo na objednávku nefrologů (Group of the National Kidney Disease Education). Z textu se znovu dozvíme, jak obtížné, ne-li nemožné je docílit pravdivosti a návaznosti výsledků, pokud není k dispozici dostatečně analytický specifická metoda, ale také, že metodou volby stanovení glomerulární filtrace je výpočet podle „Modification of Diet in renal Disease – MDRD“ [10]. Hlavně však vezmeme na vědomí, že spolupráce mezi laboratorními a klinickými specialisty na zcela cílených projektech, týkajících se zcela cíleně zdraví pacientů v každodenní lékařské péči, je možná, žádoucí a dokonce žádaná.

Příloha

Aplikace Doporučení o nejistotách na doporučení Laboratorní diagnostika a sledování diabetes mellitus

Základními ukazateli kvality měření glukózy nalačno v plazmě (FPG) jsou přesnost $CV(\%)_{\max} = 2,5$ a $B(\%)_{\max} = 2,0$. Dílčí nejistota certifikovaného referenčního materiálu bývá menší než 0,5 % a může být proto zanedbána (viz komentáře kontrolních cyklů SEKK–AKS). Pokud jsou dodrženy preanalytické podmínky měření, není do výsledku vnesena další dílčí nejistota přesahující 1 %. V dobře pracujících laboratořích lze také docílit nejistoty hodnoty bias charakterizované opakovatelností měření referenčního materiálu rovněž 1 % a nižší. Pak je možné z Doporučení o nejistotách snadno vykalkulovat, že maximální hodnota U_c (pro $k = 2$) činí 7,0 % za podmínky, že preanalytické požadavky jsou dodrženy. Praktickým pozitivem takového zhodnocení by mohla být domluva se zainteresovanými kliniky o algoritmu a pravidlech odběru a transportu materiálu k měření FPG z oddělení do laboratoře.

Základními ukazateli kvality měření HbA_{1c} ke sledování průběhu diabetu jsou přesnost $CV(\%)_{\max} = 3,0$ a $B_{\max} = 3,0$. Z pravidel certifikace měřících systémů (prováděné referenčními laboratořemi NGSP, hledej na: www.aacc.org/Standards) plyne, že maximální diference průměru měření certifikovaného systému od referenční hodnoty je 1 %. Pokud započteme tyto tři dílčí nejistoty do odhadu celkové nejistoty, obdržíme maximální přijatelnou hodnotu U_c ($k = 2$) = 8,7 %. Tento údaj by měl poznat, pochopit a akceptovat diabetolog. Na

podkladě jeho znalosti je dost zřejmé, jak oprávněný je často publikovaný a proklamovaný požadavek, volající po zlepšení přesnosti a pravdivosti měření HbA1c.

Základním problémem měření albuminu v moči je systematická chyba daná použitím imunochemických metod měření, které nejsou schopny detekovat tu část albuminu, která ztratila v ledvinách imunoreaktivitu. Základním problémem měření je v tomto případě vývoj nových metod patrně na bázi HPLC. Cílem by měla být eliminace nejistoty pocházející z irelevantní definice předmětu měření – analytu. Úkol je řešen v rámci mezinárodní studie HOPE.

Literatura

1. Cífková, R., Býma, S., Češka, R., Horký, K., Karen, I. et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005, 13, 4, s. 212–224.
2. *Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus*. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14, 1, s. 54–65. Dostupné na www.cskb.cz.
3. Suchánek, M., Friedecký, B., Kratochvíla, J., Budina, M., Bartoš V. Doporučení pro určení odhadu nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14, 1, s. 43–52. Dostupné na www.cskb.cz.
4. EC 4 European Syllabus for Post-Graduate training in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: version 3.2005. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, p. 110–120.
5. Watine, J., Friedberg, B., Nagy, E., Orody, R., Oosterhuids, W. et al. Conflict between Guideline methodologic Quality and Recommendation Validity. A Potential problem for Practitioners. *Clin. Chem.*, 2006, 52, p. 65–72.
6. Burgers, J. S. Guideline Quality and Guideline Content: Are They Related? *Clin. Chem.*, 2006, 52, p. 3–4.
7. Jorgensen, L. G. M. Where does the evidence come from? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, p. 1–2.
8. Jorgensen, L. G. M., Hyltoft-Petersen, P., Christiansen, C., Wendel-Erikson, E., Branslund, I. Improvement in glycaemic control over 11 years in patients monitored for diabetes in one country. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, p. 92–98.
9. Myers, G. C., Greg-Miller, W., Corest, J., Fleming, J., Greenberg, N. et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement. A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education program. *Clin. Chem.*, 2006, 52, p. 5–18.
10. Jabor, A., Hornová, L., Bořil, P., Moravcová, H., Fischlová, D. Rovnice MDRD: pro a proti. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005, 13, p. 172–176.

Tematický plán kurzů Katedry klinické biochemie IPVZ pro období září – prosinec 2006 (část 5)

209202 Kurz – Klinická a laboratorní diagnostika anémií

Určeno pro internisty, hematology, biochemiky pracujících v komplexu.

Předběžný program: Metabolismus železa, folátu a vitamínu B₁₂ a současné možnosti jejich biochemické analýzy. Hematologická vyšetření se zaměřením na diagnostiku a diferenciaci diagnostiku anémií. Patofyziologie, klinika a monitorování léčby anémií. Výběrový kurz v rámci specializační přípravy lékařů a biochemiků-analytiků.

Vedoucí kurzu: prof. MUDr. M. Engliš, DrSc., MUDr. J. Čermák, CSc.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15

Termín konání: 13. 11. 2006

Kurzovné: 800,- Kč

Přihlášky na akce zasílejte alespoň 6 týdnů před zahájením akce, současně přesně specifikujte požadavky na ubytování. Na každou akci posílejte samostatnou přihlášku.

Uvádějte vždy: číslo akce, název akce, své rodné číslo, přesnou adresu a telefonní číslo.

Přihlášky zasílejte na adresu:

PhDr. Eva Morávková, Realizační centrum, kolej IPVZ, Budějovická 15/743, 145 00 Praha 4-Michle, e-mail: prihlasky@ipvz.cz, telefon: 261 092 456, fax: 261 211 247.

Podrobné programy jednotlivých kurzů jsou průběžně doplňovány na webové stránce ČSKB www.cskb.cz.