

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 Franecková, 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 Franecková, 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 variabilit, 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. Zdánlivě 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 vzcnosné oblouky jejich vrcholné architektury se velebně 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.

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 kapitulu 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 přibývajícímí roky 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. Druhému 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