

Dokáže současná analytika vždy naplnit klinické požadavky?

J. Franeková, A. Jabor
IKEM Praha a 3. LF UK Praha



Dokáže současná analytika vždy naplnit klinické požadavky? Na jaké změny laboratorních hodnot klinici reagují?

<http://goo.gl/forms/SIe9Uv6vO9>

slovoací číslo: * 1001



Anketa se slosováním

Možno vyplnit
elektronicky

Vyhodnocení a slosování
proběhne v pátek 29.1.2016
od 08:30 v sále Sapphire v bloku

„BIOCHEMIE V INTENZIVNÍ PÉČI“

Výherce obdrží láhev single malt whisky!

Vyplněný lístek odevzdejte u registrace.

Jméno a příjmení

Odbornost

E-mail



wine-searcher.com



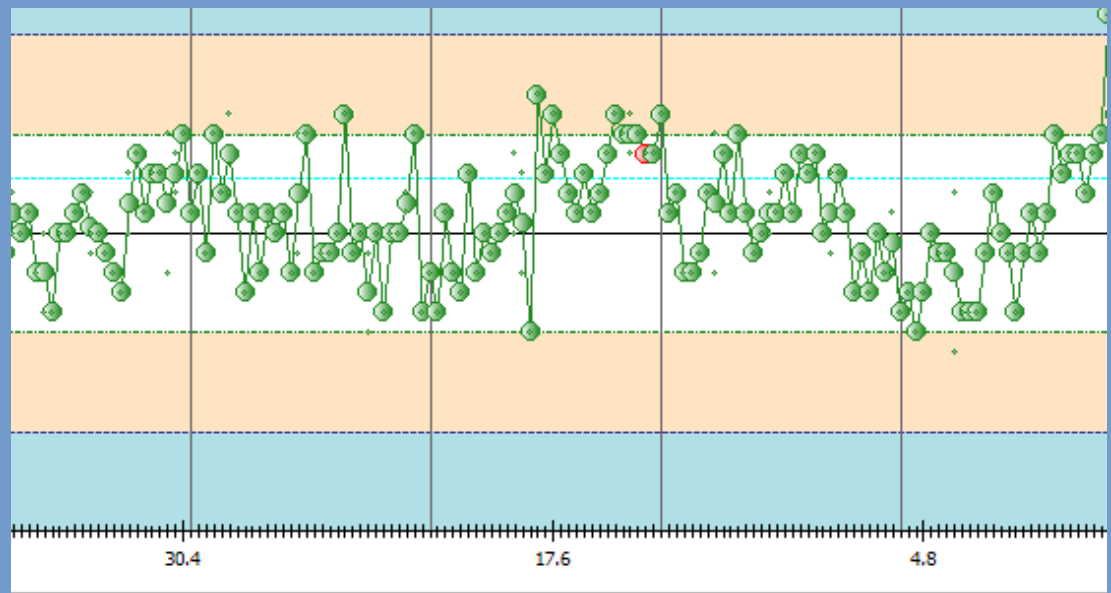
Proč anketa

- Sonda do postojů kliniků v konfrontaci s pohledem biochemiků
- Výběr několika základních vyšetření, kde analytické nebo biologické vlivy mohou více nebo méně ovlivnit péči o pacienta

Analytická variabilita

Cholesterol IKK

Variačný
koeficient
CVa

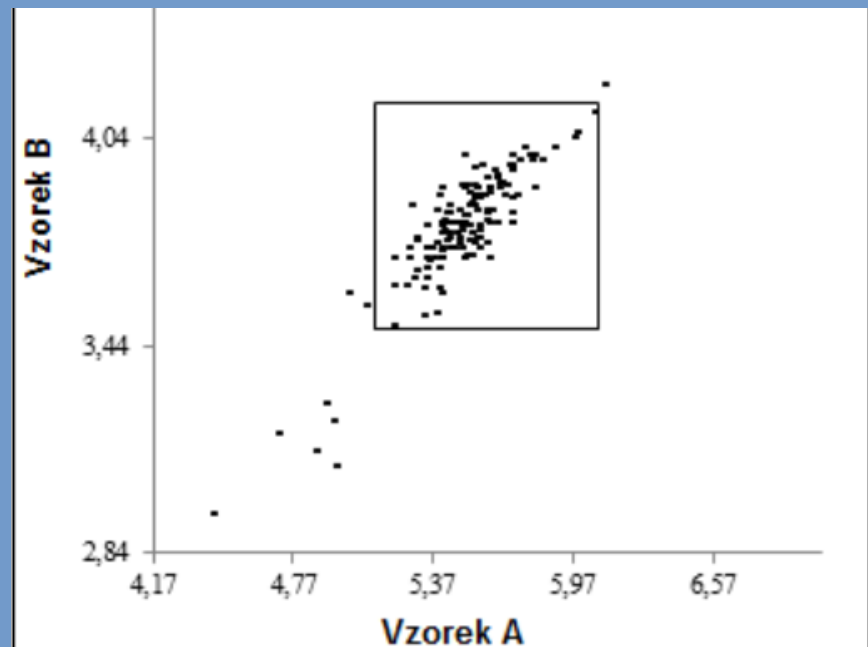


Reprodukovateľnosť výsledku v čase!

Cholesterol EHK

Bias
(systematická
chyba, vychýlenie
metody)

Kumulácia CVa a Bias
kombinovaná **neistota**



Porovnanie výsledkov z rôznych laboratórií . 4

Analytická variabilita

Variačný
koeficient
 CV_a

Bias
(systematická
chyba)

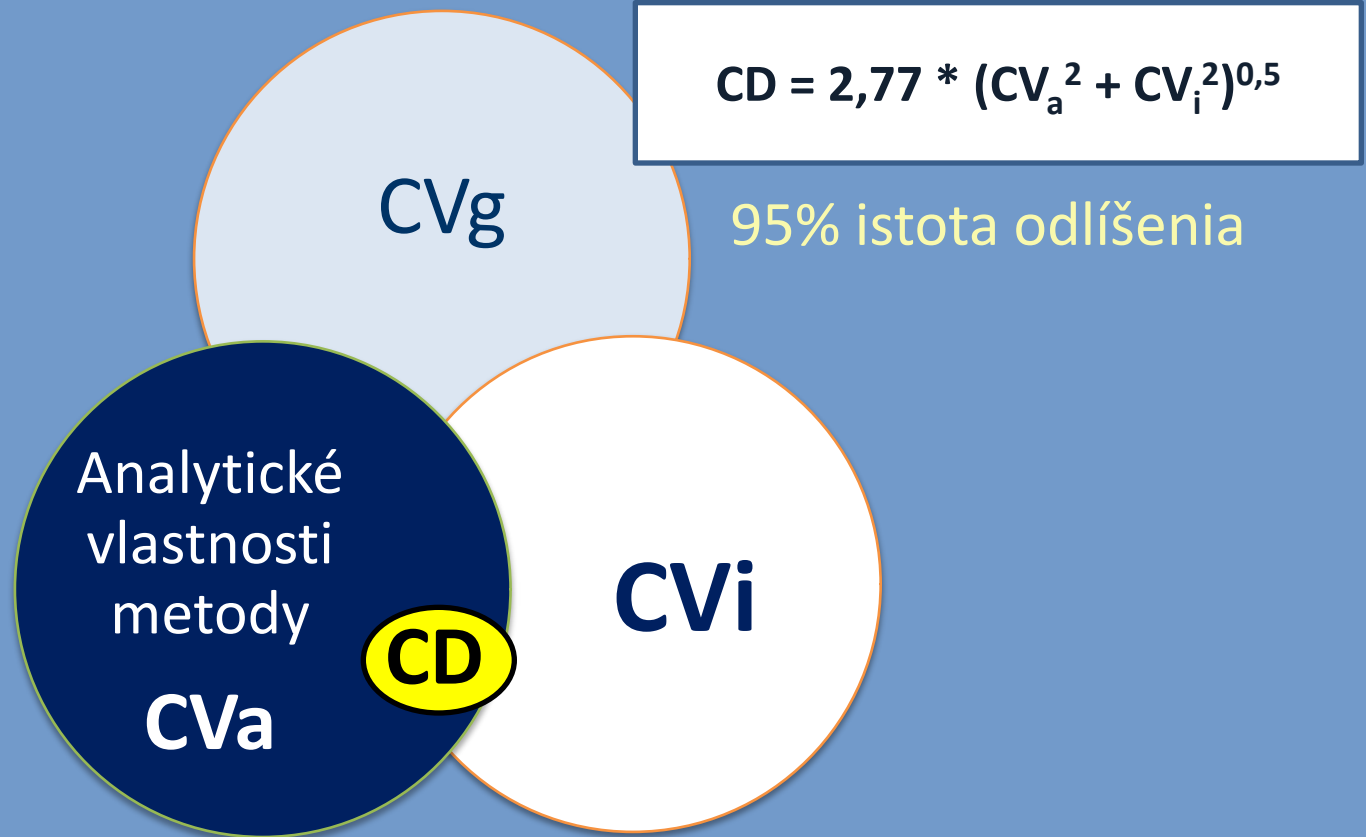
Biologická variabilita

Intraindividuálna
 CV_i

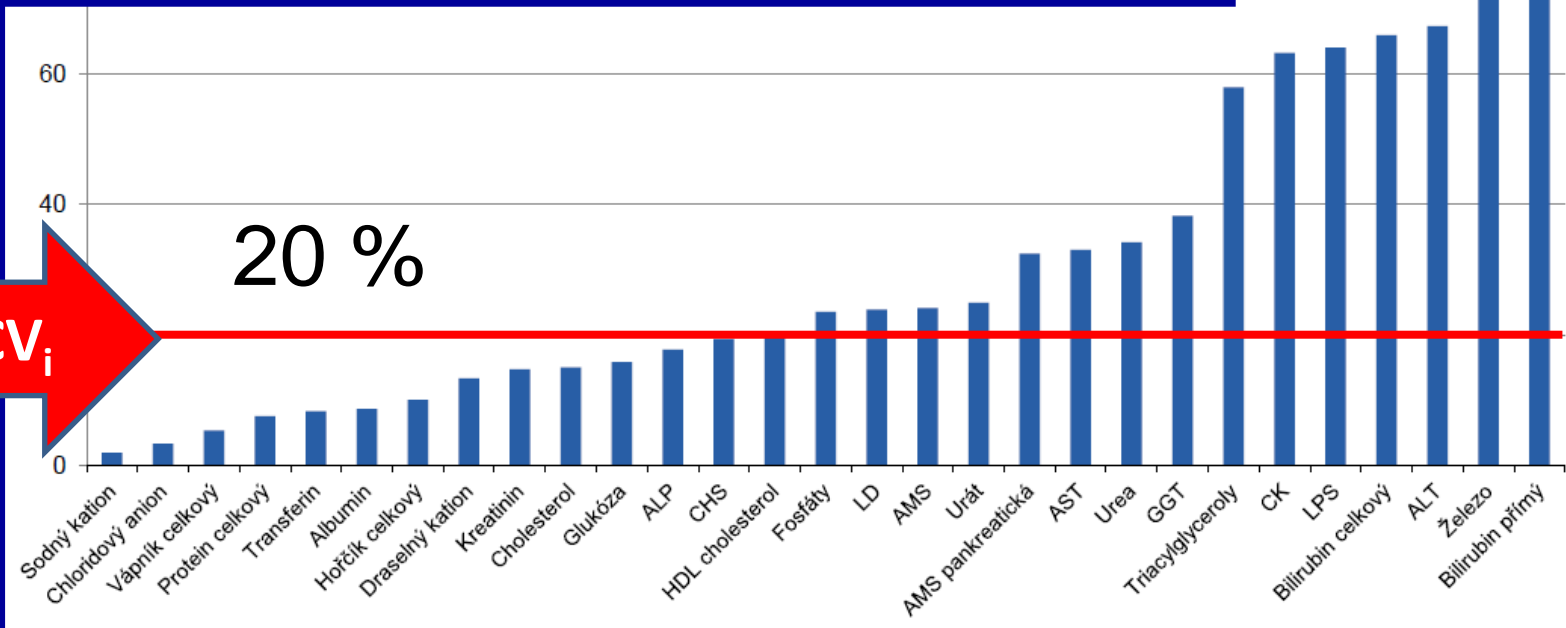
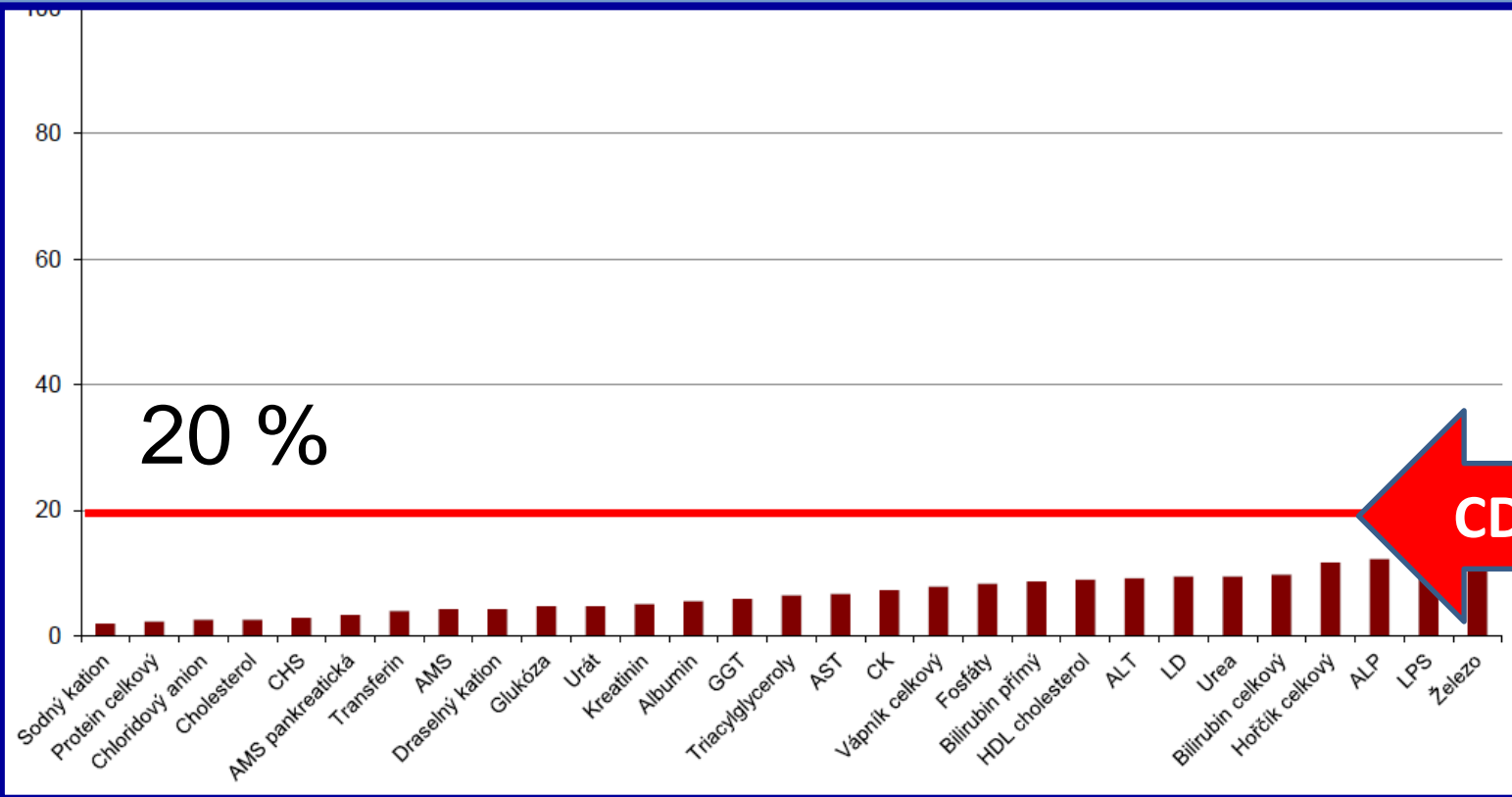
Interindividuálna
 CV_g

Biologická variabilita: prirodzená fluktuácia zložiek telesných tekutín okolo homeostatického bodu – **ovplyvňuje použitie referenčných medzí**

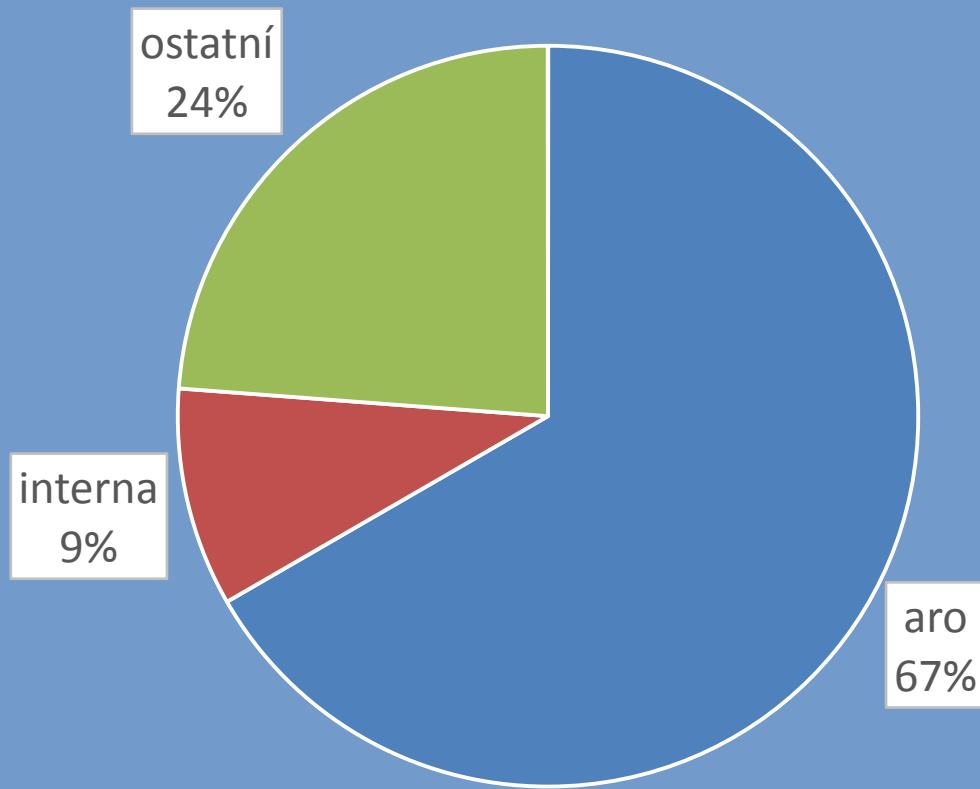
Kritická diferencia (CD)



“O koľko sa musí výsledok zmeniť, aby to bolo klinicky relevantné, resp. odrážalo patofyziologický proces”



Anketa odbornost

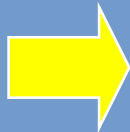


Kapitolu o pH přeskakují...

40-20 nmol/l
neslučitelné se
životem



Koncentrace H ⁺ (nmol/l)	pH
20	7,70
30	7,52
40	7,40
50	7,30
60	7,22
70	7,15



40+20 nmol/l
slučitelné se
životem

Pacient má pH 7,50.

Vaši reakci vyvolá změna na následující hodnotu:

7,53	7,55	7,58	7,60	7,63	7,65
------	------	------	------	------	------

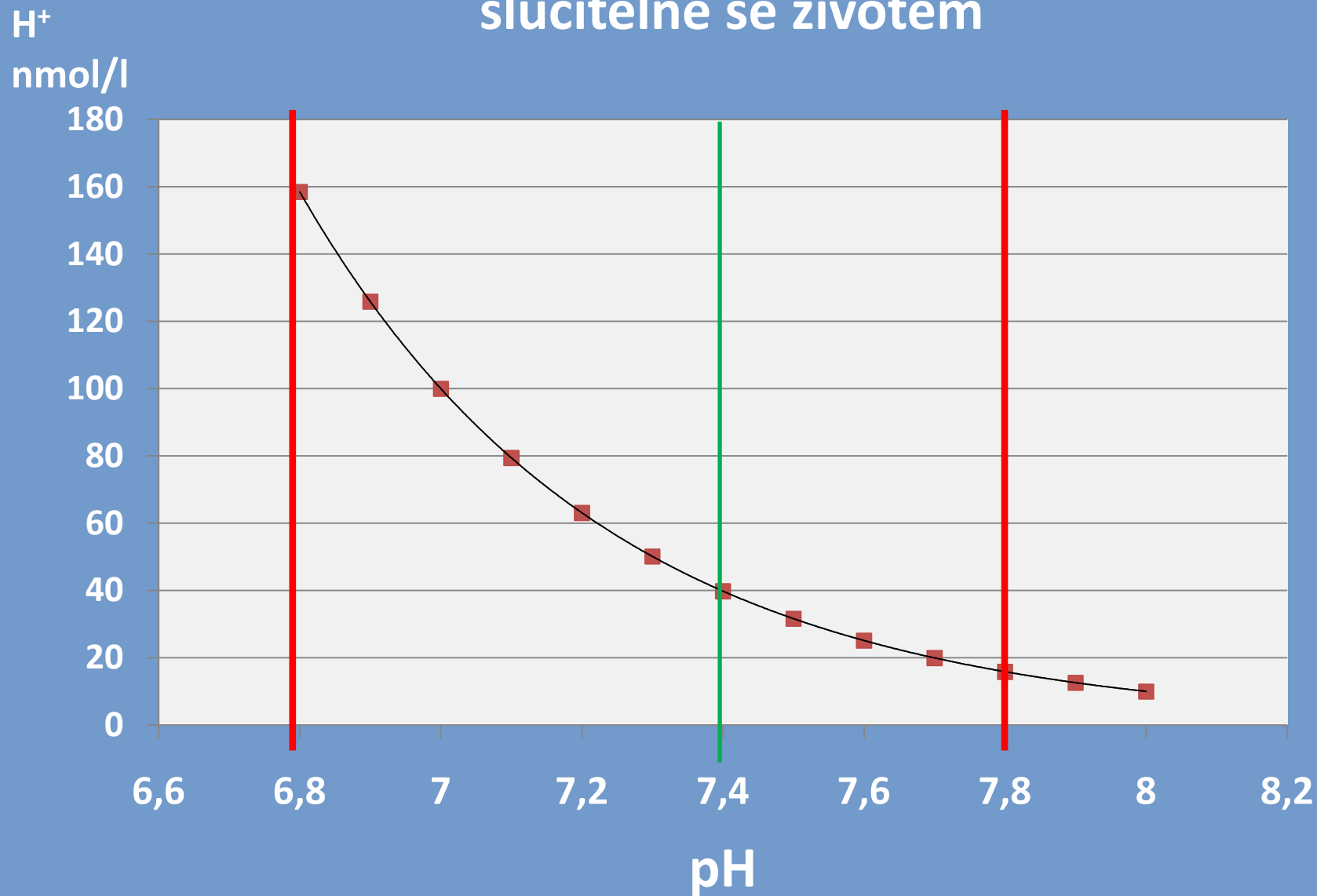


Vaši reakci vyvolá změna na následující hodnotu:

7,47	7,45	7,42	7,40	7,37	7,35
------	------	------	------	------	------

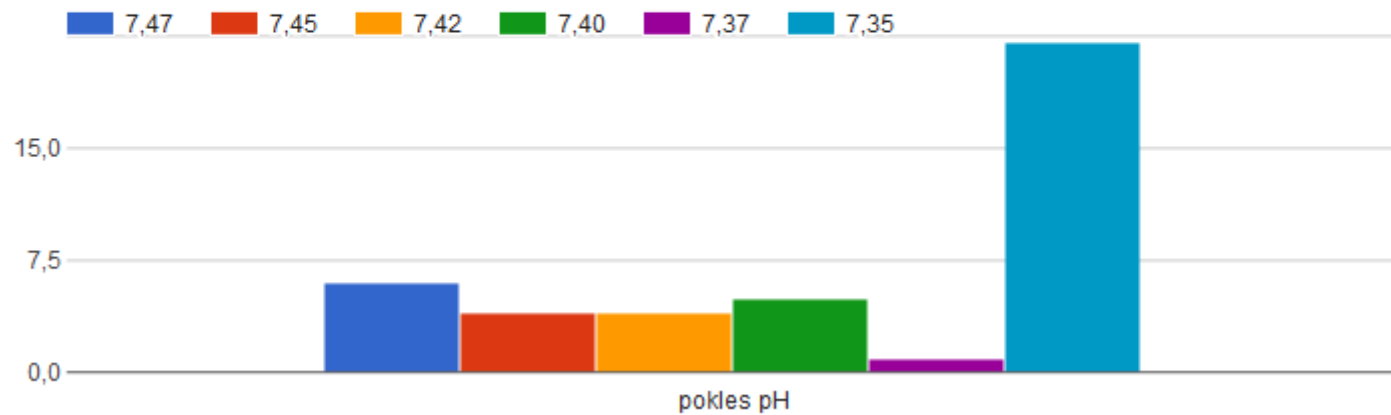
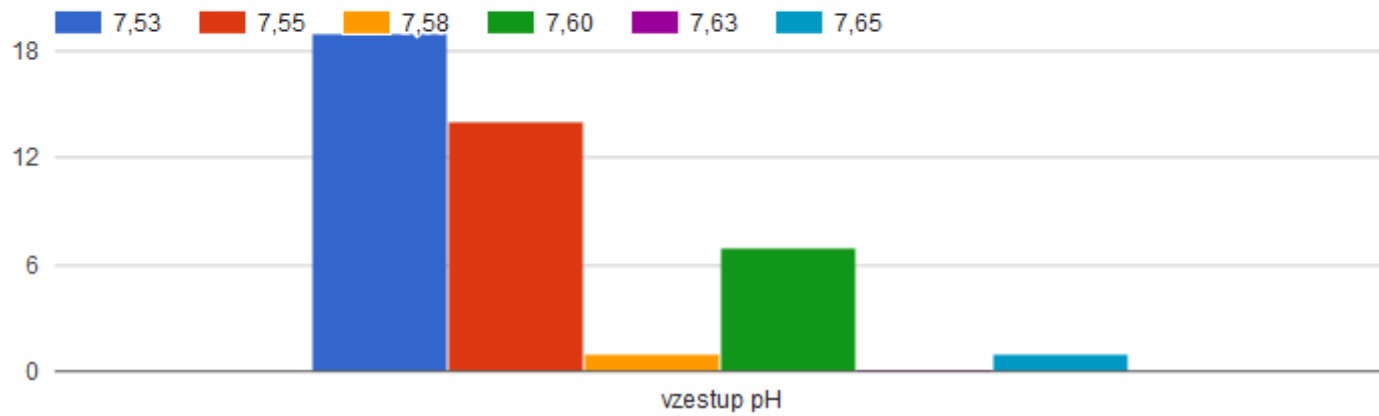


Koncentrace H^+ v závislosti na pH a meze slučitelné se životem



Otázka 1 z 8

Pacient má pH 7,50



Jak vidím vzorec, kapitolu přeskakuji...

Na⁺ v plazmě 115 mmol/l

$$CD = 2,77 * (CV_a^2 + CV_i^2)^{0,5}$$

CD ... kritická diference (reference change value)

CV_a ... analytický variační koeficient

CV_i ... intraindividuální biologická variabilita

*Jde o situaci, kdy analytika není schopna naplnit požadavky kliniků. Při biologické variabilitě 0,7 % a analytické variabilitě 0,8 % je kritická diference na hodnotě 115 mmol/l **3,4 mmol/l**.*

Hodnoty 115 a 118 tedy nelze prohlásit na významně odlišné (s pravděpodobností 95 %).

*Nutné je monitorování v čase s frekvencí **1 – 2 hodiny**.*

***Existuje rozdíl mezi technologiemi**, v případě že v daném zařízení se používá více typů přístrojů.*

Při korekci akutní hyponatremie vhodné měření jen na jednom přístroji.

CVa	0,8 %
CVi	0,7 %
CD	2,9 %
CD abs.	3,4 mmol/l

**Pacient přijatý s poruchou vědomí s koncentrací Na⁺ v plazmě 115 mmol/l.
Bylo hodnoceno jako akutní hyponatremie.
Za 2 hodiny po zahájení terapie má hodnotu 118 mmol/l.**

Myslíte si, že jde o významné zvýšení?

ANO <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>	Nevím <input type="checkbox"/>
------------------------------	-----------------------------	--------------------------------

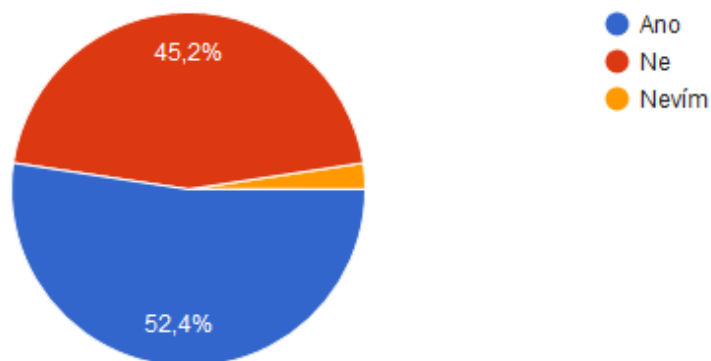
Kdy naordinujete další odběr?

Za 1 hodinu. <input type="checkbox"/>	Za 2 hodiny. <input type="checkbox"/>	Za 3 hodiny. <input type="checkbox"/>	Za 4 hodiny. <input type="checkbox"/>	Za 5 hodin. <input type="checkbox"/>	Za 6 hodin. <input type="checkbox"/>
---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

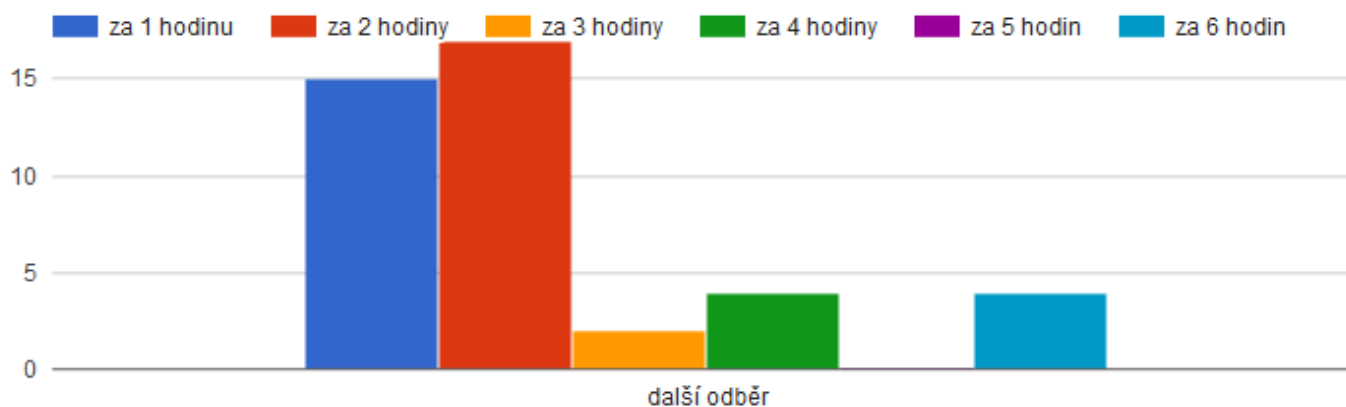
Otázka 2 z 8

Pacient přijatý s poruchou vědomí s koncentrací Na^+ v plazmě 115 mmol/l. Bylo hodnoceno jako akutní hyponatrémie. Za 2 hodiny po zahájení terapie má hodnotu 118 mmol/l. Myslíte si, že jde o významné zvýšení?

(42 odpovědí)



Kdy naordinujete další odběr?



Prý je měření vápníku nepřesné...

*Kalcium je parametr s přísně regulovanou koncentrací. Metoda stanovení **ionizovaného kalcia** s analytickou chybou 2,4 % a CVi 1,7 % v tomto případě umožňuje učinit prohlášení o **významné diferenci hodnot 1,2 a 1,4 mmol/l**.*

CVa	2,4 %
CVi	1,7 %
CD	8,2 %
CD abs.	0,1 mmol/l

Ionizované kalcium ve dvou po sobě jdoucích měřeních bylo 1,2 mmol/l a 1,4 mmol/l.

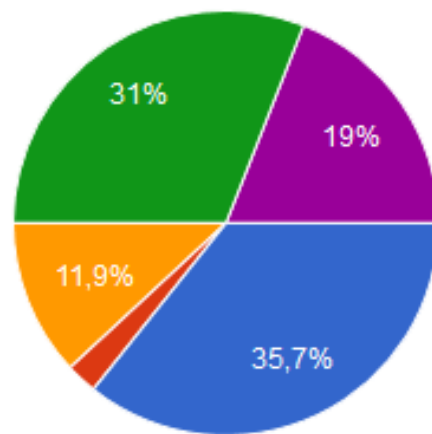
Liší se tyto dvě hodnoty významně (s jistotou 95 %)?

ANO	NE, rozdíl je způsoben chybou měření.	NE, rozdíl je způsoben biologickou variabilitou,	NE, rozdíl je způsoben chybou měření a biologickou variabilitou,	Nevím, zopakuj odběr.
-----	---	---	---	--------------------------

Otázka 3 z 8

Ionizované kalcium ve dvou po sobě jdoucích měřeních bylo 1,2 mmol/l a 1,4 mmol/l. Liší se tyto dvě hodnoty významně (s jistotou 95 %)?

(42 odpovědí)



- ANO
- NE, rozdíl je způsoben chybou měření
- NE, rozdíl je způsoben biologickou variabilitou
- NE, rozdíl je způsoben chybou měření a biologickou variabilitou
- Nevím, zopakuji odběr

Nabrala jsem to z kanyly...

dobutamine (mmol/l)		0	0.207	0.415	0.622	0.83
Creatinine	μmol/l	75.3	21.2	13.5	11.1	10.3
Uric acid	μmol/l	285.9	57.1	43.4	42.4	42.4
Cholesterol	mmol/l	4.76	4.22	3.78	3.26	2.89
Triglycerides	mmol/l	1.44	0.92	0.51	0.29	0.26
HDL	mmol/l	1.35	1.35	1.29	0.97	0.69
Lipase	μkat/l	0.76	0.08	<0.07	<0.07	<0.07

Dobutamin ovlivňuje Trinderovu reakci, která bývá poslední detekční reakcí enzymového stanovení kreatininu. Lze očekávat výrazně sníženou koncentraci kreatininu (a dalších uvedených analytů). Stanovení kreatininu klasickou metodou podle Jaffého má rovněž řadu interferencí, častěji ve smyslu zvýšení koncentrace kreatininu.

Během 24 hodin se snížila koncentrace kreatininu z obvyklé hodnoty 135 μmol/l na 62 μmol/l, koncentrace cystatinu se nezměnila. Laboratoř vyšetřuje kreatinin enzymovou metodou, u pacienta byl v mezidobí aplikován dobutamin.

Výberte možnost reakce:

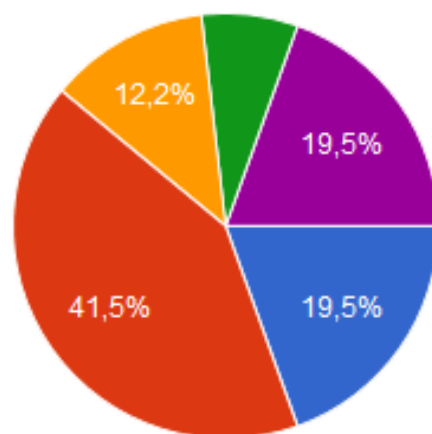
Hodnotím jako zlepšení funkce ledvin.	Budu zvažovat možnost interference stanovení kreatininu a dobutaminu.	Na výsledek nebudu reagovat.	Laboratorní chyba, zopakují odběr.	Nevím
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sečnák, P., Franeková, J., Komínková, M., Kotrbatý, J., Hunaľ, Z., Tluč hořová, D., Jabor, A. Interference dobutaminu při stanovení analytů s využitím Trinderovy reakce. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012, 20 (41)(1), 17-30. ISSN 1210-7921.

Otázka 4 z 8

Během 24 hodin se snížila koncentrace kreatininu z (u pacienta) obvyklé hodnoty 135 $\mu\text{mol/l}$ na 62 $\mu\text{mol/l}$, koncentrace cystatinu se nezměnila. Laboratoř vyšetřuje kreatinin enzymovou metodou, u pacienta byl v mezidobí aplikován dobutamin. Jak budete výsledek interpretovat?

(41 odpovědí)

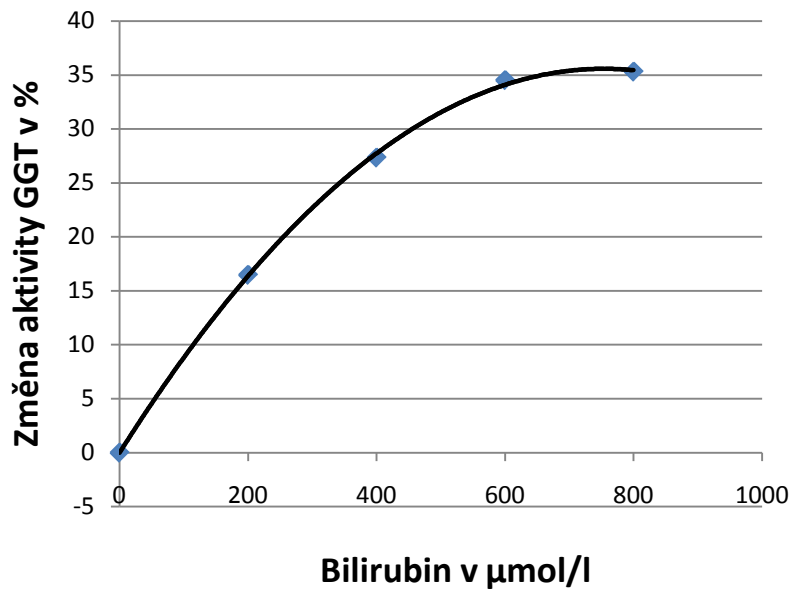


- hodnotím jako zlepšení funkce ledvin
- budu zvažovat možnost interference stanovení kreatininu a dobutaminu
- na výsledek nebudu reagovat
- laboratorní chyba, zopakuji odběr
- nevím

**Firma nedoporučuje vydat výsledek GGT,
sérum je ikterické...**

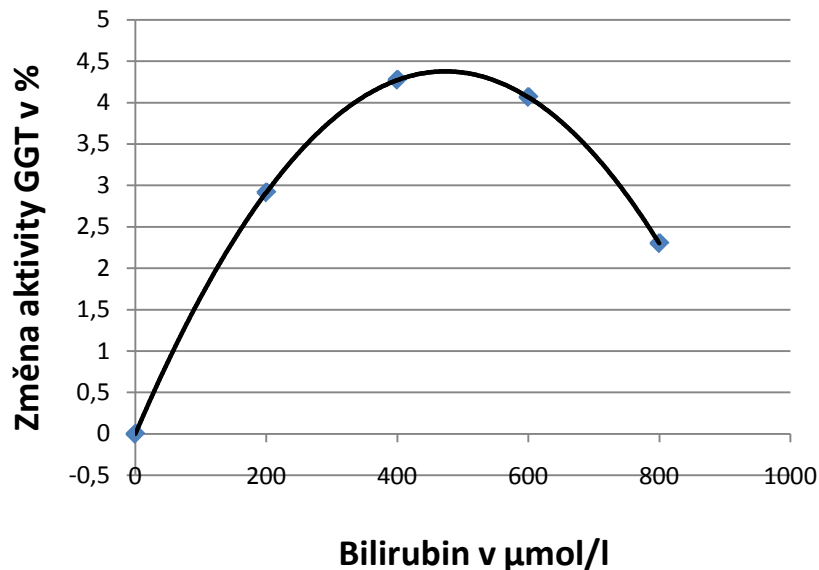
GGT vs. bilirubin nekonjugovaný

nízká aktivita GGT



GGT vs. bilirubin nekonjugovaný

vysoká aktivita GGT



Obvykle se doporučuje výsledek GGT (GMT) při takto vysoké koncentraci bilirubinu nevydávat. Experimentálně lze ale prokázat, že ovlivnění aktivity GGT není až tak kritické a **výsledek lze (s komentářem) vydat.**

Pacient má celkový bilirubin 400 $\mu\text{mol/l}$. Požadovali jste stanovení GGT (GMT).

Jaká je praxe ve Vašem zařízení?

Laboratoř nevydává výsledek.	Laboratoř vydává výsledek bez komentáře.	Laboratoř vydává výsledek s komentářem.	Nevím, jakou praxi má laboratoř používá.
------------------------------	--	---	--

GGT v $\mu\text{kat/l}$ při bilirubinu=0 $\mu\text{kat/l}$	Bilirubin nekonjugovaný změřený v $\mu\text{mol/l}$							
	100	200	300	400	500	600	700	800
10,8	11,2	11,5	11,8	11,9	12,0	12,1	12,0	11,9
%	3,8	6,8	9,2	10,9	11,8	12,1 %	11,6	10,5
3,4	3,6	3,8	4,0	4,1	4,2	4,2	4,2	4,2
%	7,3	13,4	18,3	22,0	24,4	25,7 %	25,7	24,5

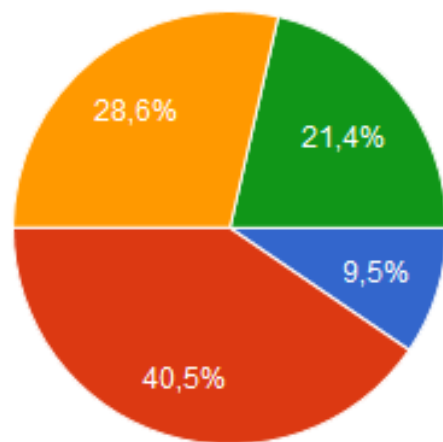
CVa	1,9 %
CVi	13,8 %
CD	38,6 %
CD abs.	1,3 $\mu\text{kat/l}$

Pro výchozí hodnotu 3,4 $\mu\text{kat/l}$ není hodnota 4,2 $\mu\text{kat/l}$ významně odlišná.

Otázka 5 z 8

Pacient má celkový bilirubin 400 $\mu\text{mol/l}$. Požadovali jste stanovení GGT (GMT). Jaká je praxe ve Vašem zařízení?

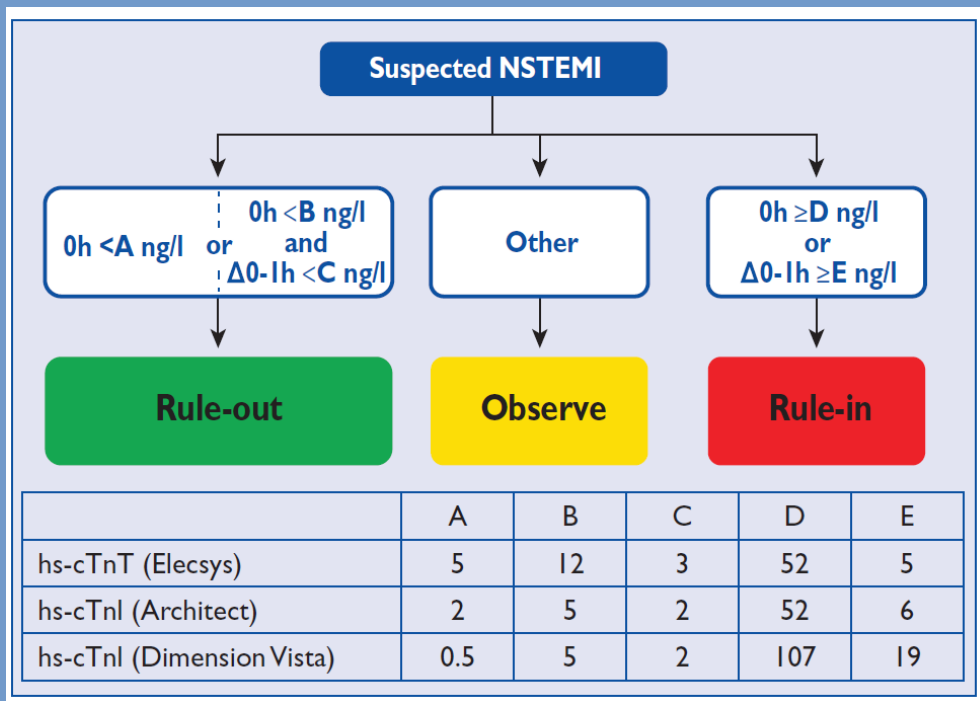
(42 odpovědí)



- Laboratoř nevydává výsledek
- Laboratoř vydává výsledek bez komentáře
- Laboratoř vydává výsledek s komentářem
- Nevím, jakou praxi má laboratoř používá

Co zavedli hs-cTnT/I, máme samé infarkty...

Hypertenze patří mezi situace zvyšující hodnoty hs-cTnT. Bez druhého odběru nelze rozhodnout, zda jde o NSTEMI. Existují jednohodinové algoritmy interpretace troponinů stanovených vysoce senzitivními metodami.



CVa	1,4 %
CVi	11,0 %
CD	30.7 %
CD abs.	4,4 ng/l

Na koncentraci 99. percentilu (14 ng/l) je kritická diference 4,3 ng/l, kritérium 5 ng/l je opodstatněné.

Pacient na urgentním příjmu má bolest na hrudi a hypertonicou krizi bez diagnostických známek akutního infarktu (AIM) na EKG. Změřená hodnota troponinu (stanoveno vysoce senzitivní metodou, hs-cTnT) je 80 ng/l. Cut-off stanovení troponinu (99. percentil zdravé populace) je 14 ng/l (hs-cTnT).

Pacient má AIM.	Pacient nemá AIM.	Nelze určit bez druhého odběru za 1-3 hodiny.	Budu se řídit výsledkem myoglobinu a CK-MB.	Nevím
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hypertenze patří mezi situace zvyšující hodnoty hs-cTnT. Bez druhého odběru nelze rozhodnout, zda jde o NSTEMI. Existují jednodinové algoritmy interpretace troponinů stanovených vysoce senzitivními metodami.

Tachyarrhythmias
Heart failure
Hypertensive emergencies
Critical illness (e.g. shock/ sepsis/ burns)
Myocarditis ^a
Tako-Tsubo cardiomyopathy
Structural heart disease (e.g. aortic stenosis)
Aortic dissection
Pulmonary embolism, pulmonary hypertension
Renal dysfunction and associated cardiac disease
Coronary spasm
Acute neurological event (e.g. stroke or subarachnoid haemorrhage)
Cardiac contusion or cardiac procedures (CABG, PCI, ablation, pacing, cardioversion, or endomyocardial biopsy)
Hypo- and hyperthyroidism
Infiltrative diseases (e.g. amyloidosis, haemochromatosis, sarcoidosis, scleroderma)
Myocardial drug toxicity or poisoning (e.g. doxorubicin, 5-fluorouracil, herceptin, snake venoms)
Extreme endurance efforts
Rhabdomyolysis

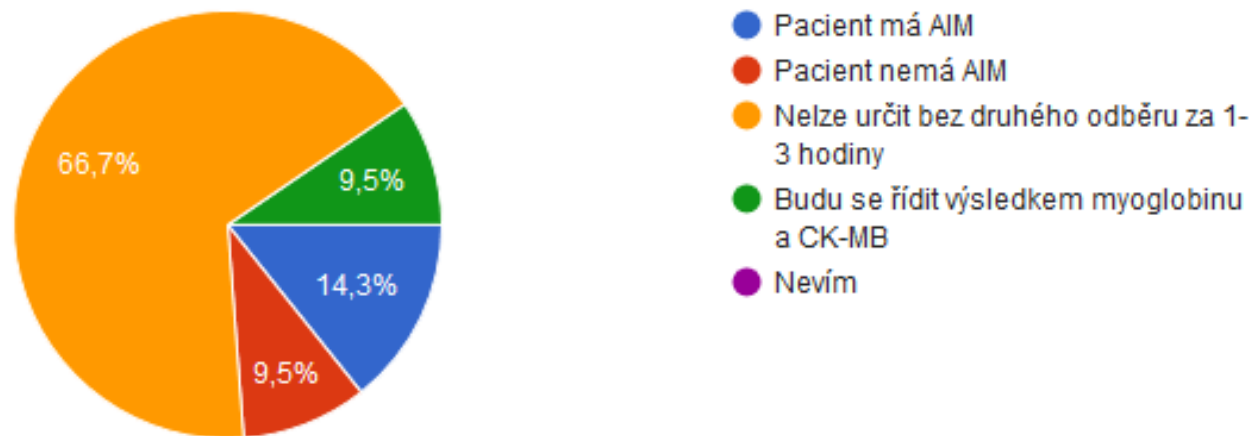
Choosing wisely: American Society for Clinical Pathology - Ten Things Physicians and Patients Should Question

1. Don't perform population based screening for 25-OH-Vitamin D deficiency.
2. Don't perform low-risk HPV testing.
3. Avoid routine preoperative testing for low risk surgeries without a clinical indication.
4. Only order Methylated Septin 9 (SEPT9) to screen for colon cancer on patients for whom conventional diagnostics are not possible.
5. Don't use bleeding time test to guide patient care.
6. Don't order an erythrocyte sedimentation rate (ESR) to look for inflammation in patients with undiagnosed conditions. Order a C-reactive protein (CRP) to detect acute phase inflammation.
7. Don't test vitamin K levels unless the patient has an abnormal international normalized ratio (INR) and does not respond to vitamin K therapy.
8. Don't prescribe testosterone therapy unless there is laboratory evidence of testosterone deficiency.
- 9. Don't test for myoglobin or CK-MB in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). Instead, use troponin I or T.**
10. Don't order multiple tests in the initial evaluation of a patient with suspected thyroid disease. Order thyroid-stimulating hormone (TSH), and if abnormal, follow up with additional evaluation or treatment depending on the findings.

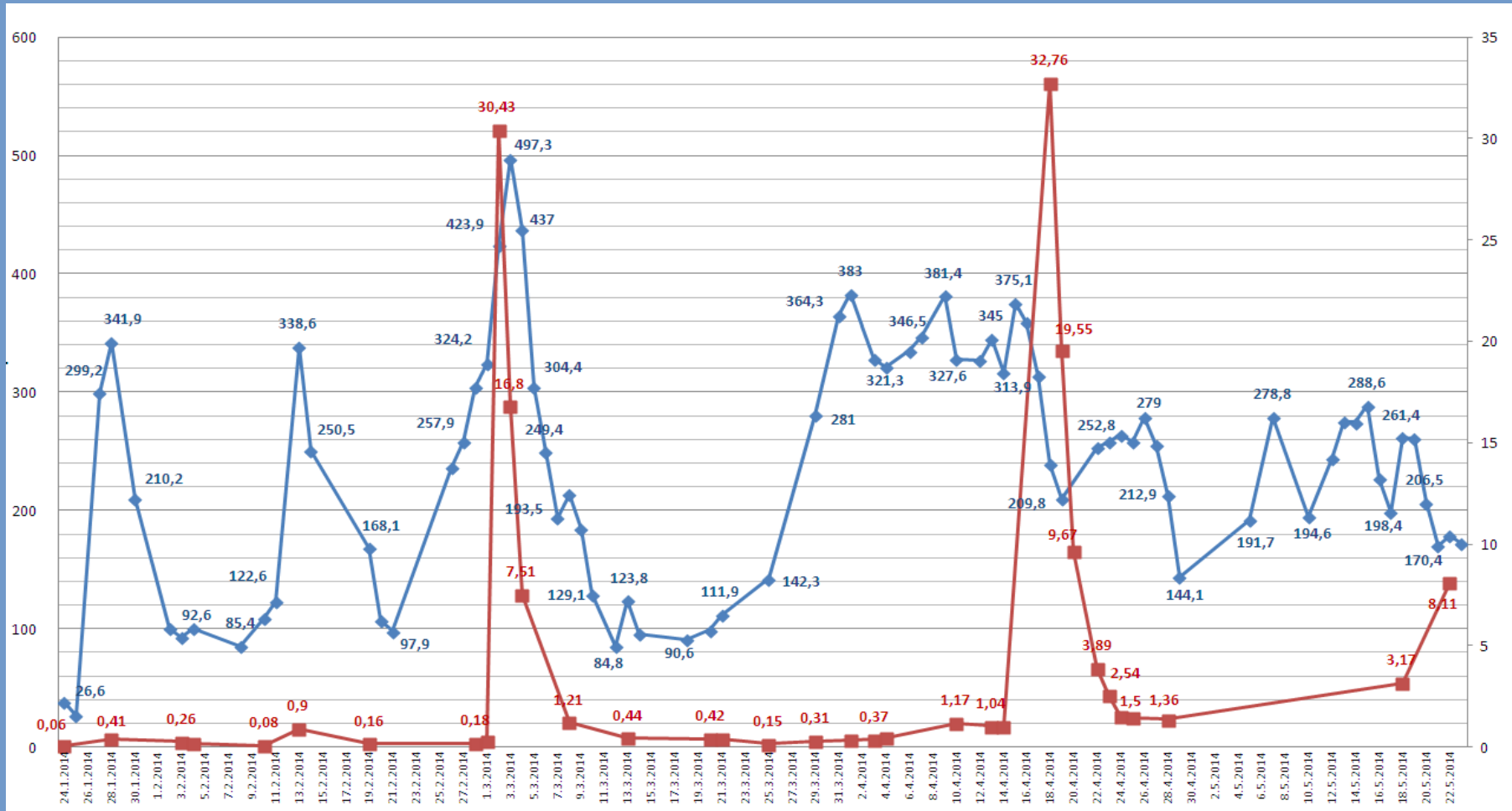
Otázka 6 z 8

Pacient na urgentním příjmu má bolest na hrudi a hypertonickou krizi bez diagnostických známek akutního infarktu (AIM) na EKG. Změřená hodnota troponinu (stanoveno vysoce senzitivní metodou, hs-cTnT) je 80 ng/l. Cut-off stanovení troponinu (99. percentil zdravé populace) je 14 ng/l (hs-cTnT).

(42 odpovědí)



To CRP a PCT jim nechodí... Laboratorní chyba?



Jde o situaci, kde se nedá pracovat s biologickou variabilitou, příliš komplexní děj, kdy je marker ovlivněn mnoha ději včetně terapie.

Analytika je zcela zanedbatelným problémem, chyba metody je neporovnatelně nižší než sumace biologických vlivů.

Rozhodující mohou být opakované odběry, ale maximálně s frekvencí 1x za 24 hodin a použití multimarkerové strategie.

CVa	2,1 %
CVi	42,2 %
CD	117,0 %

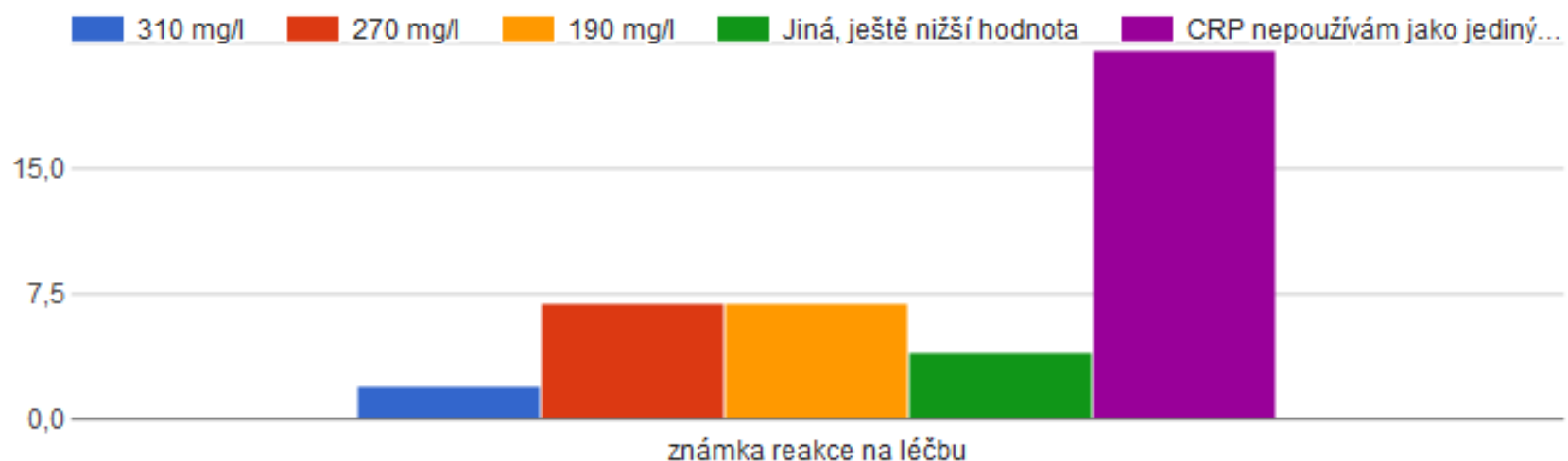
Pacient s prokázanou bakteriální infekcí měl při zahájení terapie antibiotiky hodnotu CRP 330 mg/l. Která z hodnot CRP po 48 hodinách terapie svědčí pro terapeutický efekt:

310 mg/l	270 mg/l	190 mg/l	Jiná ještě nižší hodnota.	CRP nepoužívám jako jediný biomarker.
----------	----------	----------	---------------------------	---------------------------------------



Otázka 7 z 8

Pacient s prokázanou bakteriální infekcí měl při zahájení terapie antibiotiky hodnotu CRP 330 mg/l. Která z hodnot CRP po 48 hodinách terapie svědčí pro terapeutický efekt:



Trochu ten vankomycin upravím...

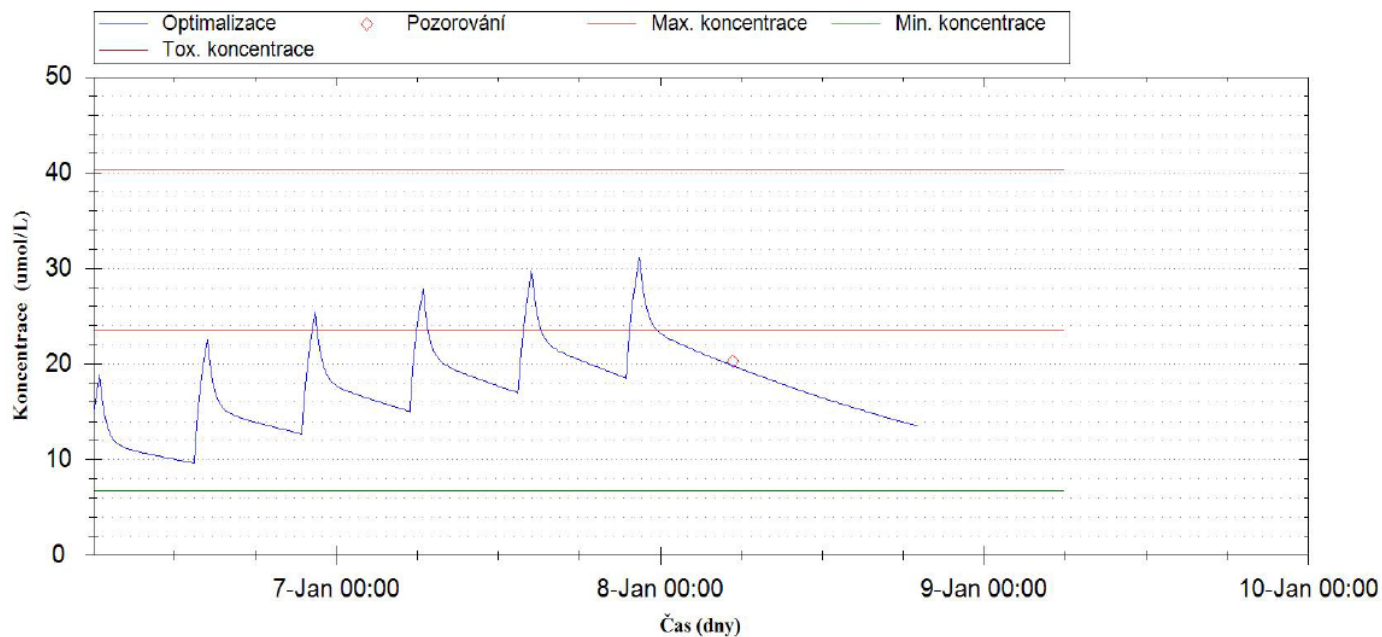
Cílová koncentrace u infekční endokarditidy je před podáním 10-13 $\mu\text{mol/l}$. Účinek Vankomycinu je nezávislý na koncentraci (závisí na AUC ve vztahu k MIC za 24 hodin). Odběr pro TDM vankomycinu se provádí těsně před a ½ - 1 hodinu po podání ATB a ve většině případů ve steady state (po 3 dávkách). Pro TDM není měření koncentrace vankomycinu po podání nezbytná, koncentrace těsně před podáním dobře koreluje s AUC. Vzhledem k nefrotoxicitě a snížené eliminaci vankomycinu u pacienta s CKD, je TDM nezbytné k minimalizaci nežádoucích účinků.

U pacienta (80 kg, 192 cm) s infekční endokarditidou a CKD (clearance kreatininu = 0,4 ml/s) byl nasazen vankomycin v dávce 500 mg á 8 hodin. Koncentrace vankomycinu těsně před 7. plánovanou dávkou byla 20,2 $\mu\text{mol/l}$ (30,15 mg/l), renální funkce je beze změny.

Jak byste upravili dávkování na základě naměřených výsledků ?

Upravím dávku.	<input type="checkbox"/>
Prodloužím dávkovací interval.	<input type="checkbox"/>
Upravím dávku a prodloužím dávkovací interval.	<input type="checkbox"/>
Ponechám stávající dávkování i interval.	<input type="checkbox"/>
Koncentrace před podáním pro úpravu dávkování nestačí, je nutné odebrat koncentraci po podání.	<input type="checkbox"/>
Nebylo dosaženo steady state, pro posouzení dávkování je nutné odebrat opakovaně s odstupem času.	<input type="checkbox"/>
Koncentrace těsně před podáním nemá výpovědní hodnotu, je nutné opakovat odběr 3 hodiny před podáním.	<input type="checkbox"/>
Dávkování vankomycinu odhaduji na základě informací v SPC, koncentraci nemonitoruji.	<input type="checkbox"/>

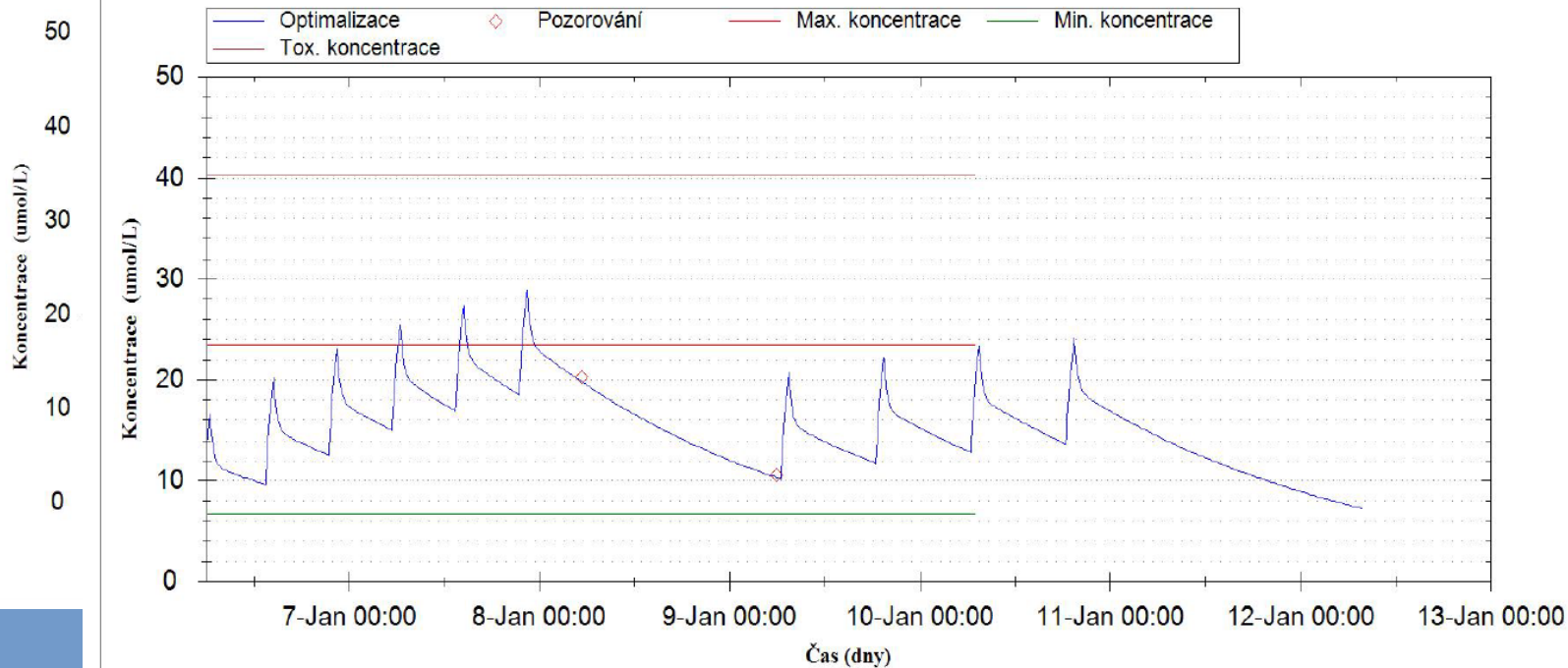
Optimalizace Pacient A [vancomycin (adult)[copy]]_2komp_model



Datum & Čas	Dávka [mg]	Počet dávek	Tint [h]	Tinf [h]	Konc [mg/l]	Konc [umol/l]	S_Kreatinin [umol/l]
8/1/2016 5:55:40					30,15	20,2	
6/1/2016 6:00:37	500	6	8	1	0		

Doporučení : Koncentrace vankomycinu před podáním je nad terapeutickým optimem. Doporučujeme dnes (6.1.2016) vankomycin nepodávat. Zítra ráno (5:00-6:00) odebrat kontrolní odběr pro stanovení koncentrace na základě kterého bude doporučeno další dávkování. Děkujeme za poslušrání.

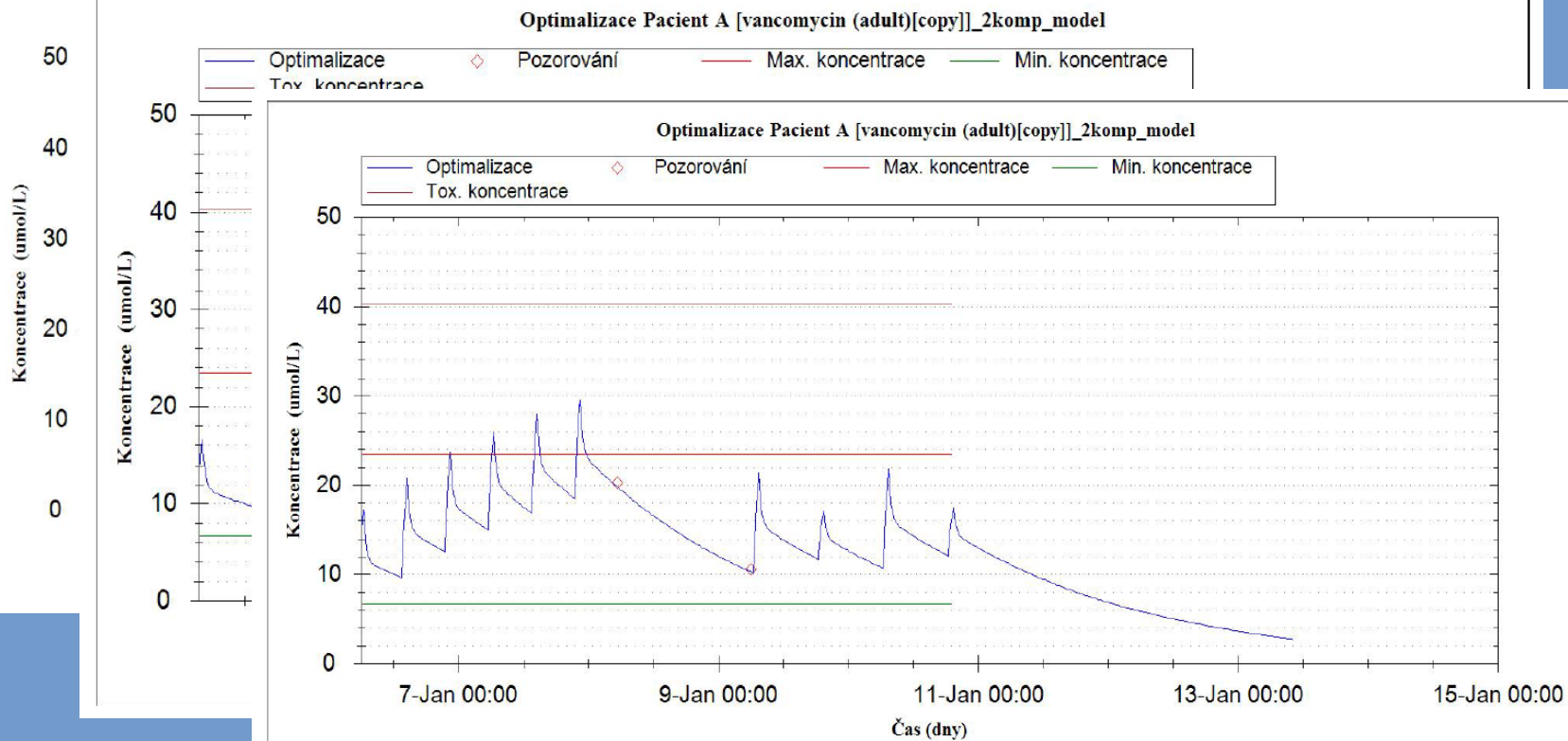
Optimalizace Pacient A [vancomycin (adult)[copy]]_2komp_model



Datum & Čas	Dávka [mg]	Počet dávek	Tint [h]	Tinf [h]	Konc [mg/l]	Konc [$\mu\text{mol/l}$]	S_Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]
9/1/2016 7:00:49	500	4	12	1	0		
9/1/2016 6:30:26					15,67	10,5	
8/1/2016 5:55:40					30,15	20,2	
6/1/2016 6:00:37	500	6	8	1	0		

Doporučení : Koncentrace vankomycinu je v terapeutickém optimu. Doporučuji dnes v 7:00 hod podat 500 mg vankomycinu a dále pokračovat v dávkování 500 mg á 12 hodin. Kontrolní odběr pro stanovení koncentrace vankomycinu a kreatininu vhodný za 2 dny (11.1.) v případě změny renální funkce IHNED. Děkujeme za spolupráci.

Optimalizace Pacient A [vancomycin (adult)[copy]]_2komp_model



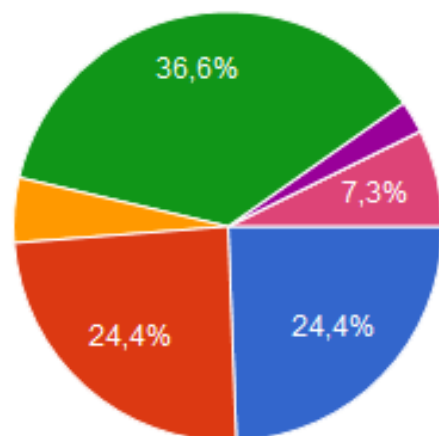
Datum & Čas	Dávka [mg]	Počet dávek	Tint [h]	Tinf [h]	Konc [mg/l]	Konc [umol/l]	S_Kreatinin [umol/l]
9/1/2016 19:00:04	250	2	24	1	0		
9/1/2016 7:00:49	500	2	24	1	0		
9/1/2016 6:30:26					15,67	10,5	
8/1/2016 5:55:40					30,15	20,2	
6/1/2016 6:00:37	500	6	8	1	0		

Doporučení : Koncentrace vankomycinu je v terapeutickém optimu. Doporučuji dnes v 7:00 hod podat 500 mg vankomycinu a dále pokračovat ve střídavém dávkování 500 mg a 250 mg po 12 hodinách. Kontrolní odběr pro stanovení koncentrace vankomycinu a kreatininu vhodný za 2 dny (11.1.) v případě změny renální funkce IHNED. Děkujeme za spolupráci.

Otázka 8 z 8

U pacienta (80 kg, 192 cm) s infekční endokarditidou a CKD (clearance kreatininu = 0,4 ml/s) byl nasazen vankomycin v dávce 500 mg á 8 hodin. Koncentrace vankomycinu těsně před 7. plánovanou dávkou byla 20,2 $\mu\text{mol/l}$ (30,15 mg/l), renální funkce je beze změny. Jak byste upravili dávkování na základě naměřených výsledků ?

(41 odpovědí)



- Upravím dávku.
- Prodloužím dávkovací interval.
- Ponechám stávající dávkování i interval.
- Koncentrace před podáním pro úpravu dávkování nestačí, je nutné...
- Nebylo dosaženo steady state, pro posouzení dávkování je nutné odb...
- Koncentrace těsně před podáním...
- Dávkování vankomycinu odhaduji n...

Děkujeme za Vaše názory a za pozornost.

Kvalita v interpretaci laboratorních výsledků

www.naskl.cz
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 PRAHA 2
www.cls.cz

Národní autorizační středisko pro klinické laboratoře
při České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

NASKL