

Kardiální markery a kritické hodnoty výsledků v kontrolním cyklu postanalytické fáze EHK

B. Friedecký, A. Jabor, M. Budina,
J. Franeková, A. Kuchyňková

ISO 17043, nová mezinárodní norma akreditace organizátorů EHK, doporučuje šířit publikačními cestami zajímavé výsledky, dosažené v příslušných programech EHK. Program postanalytické fáze k zajímavým a progresivním podle našeho názoru patří a považujeme za vhodné, aby s jeho závěry bylo seznámeno mnohem více čtenářů, než jen samotní účastníci cyklu, kteří samozřejmě mají k dispozici příslušné výsledky a komentáře. Bulletin FONS je možné považovat pro takový účel za velmi dobrý nástroj.

KARDIÁLNÍ MARKERY

Východiskem hodnocení bylo doporučení NACB a IFCC pro použití markerů kardiálního poškození u akutního koronárního syndromu (ACS) a současně byla vzata do úvahy definice akutního infarktu myokardu (Apple, 2007, Thygesen, 2007). Doporučené markery pro akutní koronární syndromy zahrnují podle stanoviska NACB a IFCC pouze:

- troponiny (cTnT nebo cTnI),
- myoglobin,
- CK-MB mass.

Použití AST, LD a izoenzymů LD není podle tohoto materiálu doporučeno pro hodnocení postižení srdce a detekci infarktu myokardu. Použití celkové aktivity CK nebo stanovení aktivity CK-MB je akceptovatelnou alternativou pro hodnocení postižení srdce pouze v zařízeních, kde nejsou dostupné troponiny nebo CK-MB mass.

Stav u nás podle cyklu POFB v roce 2010

Sumární vyhodnocení počtů používaných markerů je v tabulce 1. Počet používaných kardiálních markerů se mezi 92 hodnocenými laboratořemi pohybuje od 1 až do 9.

Poznámka: Kardiálními markery v této tabulce rozumíme kromě troponinů, myoglobinu, CK-MB mass a natriuretických peptidů také stanovení AST, CK, CK-MB aktivity, LD a HBDH.

Doporučený postup (tj. stanovení minimálně troponinů, případně s uvedením myoglobinu a/nebo CK-MB mass) bez obsoletních markerů, s možným uvedením BNP/NT-proBNP používají laboratoře uvedené v tabulce 2. Celkem je těchto laboratoří 42 (46 % z celkového počtu).

Samostatné stanovení troponinu uvádí 8 laboratoří. Stanovení BNP nebo NT-proBNP lze u akutního koronárního syndromu použít pro stratifikaci rizika a prognózy nemocných, a proto ho zařazujeme mezi vhodné postupy.

Počty laboratoří, které vedle troponinů nabízejí i nedoporučená vyšetření, dosáhl více než jedné třetiny (celkem 36 laboratoří, tj. 39 %). Údaje jsou v tabulce 3.

Jedna další laboratoř neuvedla stanovení troponinů a nabízí kombinaci CK, AST a LD. U nás již tato kombinace pro kardiologickou diagnostiku nemá opodstatnění, ale lze ji s ohledem na doporučení tolerovat. Ostatní laboratoře sice stanovují troponin, ale většinou samostatně.

Algoritmus vyšetření s ohledem na časové charakteristiky odběrů popsaly přibližně dvě třetiny laboratoří. Převážná většina indikací stanovení kardiálních markerů se řídí časem od přijetí. Většina laboratoří uvedla v čase 0 po přijetí stanovení myoglobinu a troponinů, nejpodrobněji byly popsány časové charakteristiky odběrů u troponinů. Vzhledem k velké heterogenitě tyto výsledky není možné přehledně zpracovat. Překvapivě se při přijetí ordinuje často CK (29x, tedy téměř třetina účastníků), CK-MB aktivity (23x), AST (20x), LD (13x). Jedná se tedy zřejmě o „příjmový“ soubor vyšetření, který u cílové skupiny pacientů nemá větší opodstatnění. Zatímco pro diferenciálně diagnostické případy lze akceptovat stanovení CK a AST (ale zcela jistě nikoli jako součást vyšetřovacího algoritmu u akutního koronárního syndromu), stanovení LD a CK-MB aktivity by mělo být v uvedeném klinickém kontextu opuštěno. Ve sledovaném vzorku laboratoří se vyskytly kombinace troponinů „konvenčního“ a současně vysoce senzitivního, kombinace CK-MB aktivity a mass stanovení se nevyskytla.

Celkově lze konstatovat, že přestože jde o závažnou problematiku, nejsou naplněna doporučení ani domácí, ani mezinárodní. Velká část laboratoří nabízí vyšetření, která v oblasti diagnostiky akutního koronárního syndromu nemají žádné opodstatnění. Výjimečně jsou nabízeny pouze troponiny, většinou ale jde o nadbytečně široké palety vyšetření, obsahující zastaralé biomarkery.

Další informace, kterou uvádíme, nepatří sice do cyklu postanalytické fáze a byla zjištěna šetřením v rámci studentské práce A. Kuchyňkové. Ta se

Tabulka 1

Počet markerů	Počet laboratoří	Počet laboratoří relativně [%]	Počet laboratoří, které uvedly BNP/NT-proBNP jako součást panelu vyšetření	Počet laboratoří s BNP/NT-proBNP relativně [%]	Poznámka
1	9	9,9	1	1,1	1x pouze stanovení BNP 8x pouze samostatně troponiny
2	18	19	5	5,4	
3	27	30	9	9,9	1x zmíněny D-dimery
4	14	15	10	11	2x zmíněn CRP
5	13	14	7	7,7	3x zmíněn CRP
6	6	6,6	3	3,3	1x zmíněn CRP 1x dvojice CRP a D dimery
7	1	1,1	1	1,1	
8	3	3,3	2	2,2	1x kromě kardiálních markerů také uvedeno ALT, močovina, kreatinin, glykémie, ionty 1x zmíněn CRP
9	1	1,1	1	1,1	7 kardiálních markerů, 4 lipidové ukazatele
Celkem	91	100 %	38	42,8 %	

Tabulka 2

	Výskyt počtu doporučených markerů pro diagnostiku ACS, které se současně stanovují s troponiny		
	Troponin + 1 další marker	Troponin + 2 další markery	Troponiny + 3 další markery
Troponin se vyšetřuje, navíc jsou nabízeny další doporučené markery (myoglobin nebo CK-MB mass nebo BNP/NT-proBNP a jejich kombinace)	17 (18 %)	14 (15 %)	11 (12 %)

Tabulka 3

	Výskyt počtu nedoporučených markerů, které se současně stanovují s troponiny			
	1 marker	2 markery	3 markery	4 markery
Troponin se vyšetřuje, přesto jsou nabízeny další nedoporučené markery (AST nebo CK nebo CK-MB aktivita nebo LD nebo izoenzymy LD a jejich kombinace)	16 (17 %)	7 (7,6 %)	6 (6,5 %)	7 (7,6 %)

kromě jiného zabývala také sledováním kardiálních markerů a zjistila (na vzorku 38 laboratoří) časté vyšetřování CK MB aktivity, CK celkové, AST, LD a HBDH společně s troponiny. Zjišťovala také referenční meze a cut-off hodnoty používaných markerů. Například pro myoglobin byla horní mez myoglobinu nejčastěji (18x) mezi 70 – 78 µg/l, ale vyskytly se i následující údaje: 1 µg/l (!) 2x, 92, 101, 106, 140, 145 a 147 µg/l. Horní mez CK-MB mass byla udávána mezi 3,1 µg/l až 6,3 µg/l, ale vyskytl se i údaj 0,1 µg/l! Cut-off troponinu I byl udáván v intervalu 0,03 µg/l až 1,0 µg/l (!), uváděné hodnoty byly 0,03, 0,04, 0,06, 0,10, 0,12, 0,16, 0,20, 0,40, 0,42, 0,50 a konečně zmíněných 1,00 µg/l. Cut-off troponinu T se pohyboval mezi 0,014 µg/l až 0,10 µg/l, uváděny byly hodnoty 0,014, 0,02, 0,03, 0,04 a 0,10 (!) µg/l. Také tyto údaje svědčí o tom, jakou pozornost laboratoře věnují buď údajům při sběru podobných šetření, nebo – v horším případě – i v laboratorní praxi.

Literatura

- Apple, F. S., Jesse, R. L., Newby, L. K., Wu, A. H., Christenson, R. H., Cannon, C. P., Francis, G., Morrow, D. A., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Tang, W (IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage), Jaffe, A. S., Mair, J., Ordóñez-Llanos, J., Pagani, F., Panteghini, M., Tate, J. (National Academy of Clinical Biochemistry): National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Clin. Chem, 2007, 53 (4), 547-551.
- Friedecký, B., Engliš, M., Franeková, J., Jabor, A., Kratochvíla, J., Schneiderka, P., Tichý, M., Zima, T.: Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu, 2007. Dostupné na www.cskb.cz.
- Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J., 2007, 28, 2525–2538.

KRITICKÉ HODNOTY A JEJICH HLÁŠENÍ

Co jsou kritické hodnoty

Kritické hodnoty jsou ty výsledky, které je nutné v co nejkratší době hlásit osobě, která poskytuje zdravotní péči pacientovi (lékaři, sestře příslušného oddělení). Jedná se o hodnoty, významně přesahující referenční intervaly a /nebo rozhodovací

limity, jejichž opožděné sdělení může ohrozit zdraví pacienta.

Kritické hodnoty definují laboratoře (ve spolupráci s kliniky). Stejně tak určují čas, potřebný pro předání výsledků. **Žádné externí definice kritických hodnot a času jejich hlášení nejsou zatím oficiálně obsahem standardů - norem.**

Pojem kritických hodnot a problémy jejich hlášení (notification) je uveden v:

- ISO 15189:2007 odstavec 5.8.7
- NASKL - Národní akreditační standardy D-10.5 (www.naskl.cz), Kontrolní list posuzovatele NASKL (při auditu se prověřuje seznam hodnot v kritických intervalech, jeho existence, schválení lékařem a používání v praxi)
- v materiálu The Joint Commission JC, konkrétně v odstavci Patient Safety a jeho části - programu NPSG (National Patient Safety Goal), přístupném na webu www.jointcommission.org

Počet kritických hodnot

Naše laboratoře hlásí (řádek 815 cyklu POFB/10) počet kritických hodnot v rozmezí 2 až 50. Referenční údaje z USA (Parl FF a spol., Clin. Chem. 2010, 56:417-423) uvádějí jako žádoucí hlásit 13 biochemických analytů, 6 analytů hematologických a 3 analyty koagulační, tedy celkem 21 analytů. V italské studii z roku 2007, provedené jako součást EHK (Lippi a spol., Clin. Chem. Lab. Med., 2007,45:1411-1413) se počet kritických hodnot pohyboval v intervalu 0 až 20 analytů. **Velké difference v počtu kritických hodnot mezi laboratořemi jsou pro současný stav u nás a shodně i ve světě typické. Cílovou hodnotu (indikátor kvality) jejich počtu však doposud neznáme.**

Počet více než cca 25 analytů uváděných některými účastníky je nerealistický, zbytečně veliký a technicky by nešlo patrně zvládnout jejich hlášení v rozumně rychlém čase. Zdá se, že některé laboratoře mohly do udaného počtu zahrnout i hlášení statimových výsledků nebo může být udaný počet zkreslen tím, že u většiny analytů je počet hlášených hodnot větší, než jedna (obvykle dvě: nízká a vysoká). Otázka však byla formulována jako dotaz na počet analytů-zkoušek-testů. Pojem zkoušky je ostatně jasně vyložený v dokumentaci EHK, zasílané každoročně účastníkům.

Je vhodné pro příště domluvit a dodržovat komunikační a definiční pravidlo: Počtem kritických hodnot se rozumí počet analytů, u nichž se vydávají, s tím, že většinou existují jejich dolní a horní hodnoty (kritické intervaly).

Problém udání příliš vysokého počtu byl detailněji řešen inspekci 30 laboratorních příruček, vyhledaných na webových stránkách zdravotnických zařízení. I v nich se počet kritických hodnot pohyboval v extrémně širokém intervalu 0 až 35, ale počtu 40 až 50 nedosahoval. Klinické laboratoře, poskytující integrované služby více oborů, vykazovaly pochopitelně vyšší počty.

Námět pro budoucnost: vytvořit doporučení, u kterých analytů by měly být kritické hodnoty vydávány.

Jsou kritické hodnoty součástí laboratorních příruček? (řádek 816)

Kritické hodnoty mají být součástí Laboratorních příruček a 87 % účastníků je také v LP uvádí.

Verifikují (aktualizují) se kritické hodnoty? (řádek 817)

Periodické prověřování hodnot se považuje za nezbytné. Časové intervaly prověřování nejsou však běžně uváděné. 41 % účastníků uvedlo optimální způsob výročního prověřování hodnot. Používání kritických hodnot bez jakéhokoliv prověřování uvedla 4 % účastníků, 55 % účastníků zaškrtnlo vágní odpověď „prověřování podle potřeby“.

Také v Itálii (viz citace výše) 63 % účastníků periodicky kritické hodnoty neprověřuje.

Jak se kritické hodnoty hlásí? (řádek 818)

Jasně dominuje telefonické hlášení v 82 %. To je ve shodě s údaji ze zahraničí, kde je četnost použití telefonických hlášení totožná - 80 až 82 % při komunikaci v nemocnicích a až 97 % při komunikaci s ambulantními a praktickými lékaři.

Riziko omylu při telefonických hlášeních je však značné, a proto je trendem eliminace jejich četnosti v budoucnu až k nulové hodnotě. V poslední době byly vypracovány a v praxi vyzkoušeny počítačové systémy zaměřené na detekci možných chyb a omylů ve všech fázích laboratorního vyšetření, v nichž bylo již dosaženo eliminace telefonických hlášení na prakticky nulové hodnoty, a současně bylo možné docílit poskytnutí informace o kritické hodnotě v čase pod 3 minuty (Parl FF a spol., Clin. Chem., 2010,56:417-423, Guidi GC a spol., Clin. Chem. Lab. Med., 2009,47:1355-1360, Plebani M a spol., Clin. Chem. Lab. Med., 2010,48:435-436). Posílání kritických hodnot e-mailem nebo faxem není považováno za principiální řešení problému.

Komu se kritické hodnoty hlásí? (řádek 819)

Správný postup je hlášení poskytovatelům zdravotní péče: ošetřujícím lékařům, lékařům určeným na oddělení k denní službě a pověřeným sestřím. 50 % účastníků označilo za příjemce ošetřující lékaře, 23 % sestry a 33 % uvedlo alternativně obě možnosti. V tomto bodu je riziko nesprávného postupu nízké a v podstatě se omezuje na sdělení kritické hodnoty osobě na kontaktovaném oddělení, která nepatří mezi poskytovatele zdravotní péče.

Komu se hlásí kritické hodnoty podle údajů z recentních publikací?

V Itálii v roce 2009 byli příjemci hlášení ve 37 % ošetřující lékaři, v 18 % lékaři sloužící ten den, ve 29 % zdravotní sestry. V USA v pokusu Q-survey CAP 2008 (publikovaném v Arch Pathol. Lab. Med 2008,132:1666-1671) to byli v 75 % lékaři. V Itálii doposud hlásili při ambulantních vyšetřeních 12 % kritických výsledků pacientům, v USA (v testovaném souboru více než 600 laboratoří CAP Q-survey 2008) byl počet hlášení pacientům eliminován na nulovou hodnotu.

Jak se prověřuje přijetí kritických hodnot? (řádky 819 - 821)

93 % účastníků prověřuje jména příjemců hlášení. Porozumění prověřuje 78 % účastníků požadavkem na opakování hodnot, ale 12 % porozumění neprověřuje vůbec. Přítom riziko přeslechů je zde značné.

Dokument Joint Committee NPSG 02.01.01 (www.jointcommittee.org) v sekci Patient Safety požaduje v případě použití telefonického hlášení kompletní opakování celé telefonické zprávy. V italském experimentu 2007 (Lippi a spol. Clin Chem Lab Med 2007,45:1411-1413) takového důkladného způsobu ověřování nepoužil žádný z více než sta účastníků.

PŘÍLOHA

Jaké hodnoty kritických intervalů jsou používány a jaké doporučovány?

Samotně v praxi používané hodnoty se pohybují ve velmi širokých rozmezích.

Příklad z práce Piva E a spol., Clin. Chem. Lab. Med., 2010, 4:461-468 demonstruje šíři použitých hodnot velmi názorně:

- dolní kritická hodnota u S-K: 2,0 - 3,5 mmol/l
- horní kritická hodnota u S-K: 5,3 - 8,0 mmol/l

V kontrolním programu POFB/08 SEKK je možné zpětně sledovat kritické hodnoty použité před 2 lety v laboratořích ČR a SR.

Rozptyl hodnot není v rozporu s definicí kritických hodnot, která jasně určuje, že si je laboratoře stanovují samy. Současně (Joint Committee - NSPG 02.03.01) je při jejich tvorbě naléhavě doporučována spolupráce s klinickými odděleními.

Je pocítována potřeba jistého stupně standardizace těchto hodnot. Její ukázka (vybrané kritické hodnoty navržené experty) je v následující tabulce.

Jsou v ní uvedeny mediány navržených kritických hodnot italskými (Piva E a spol. Clin Chem Lab Med 2010,4:461-468) a americkými experty (Q-probe CAP 2007).

		<i>Itálie</i>	<i>USA</i>	<i>Jednotka</i>
Ca	horní	3,2	3,3	mmol/l
	dolní	1,7	1,5	mmol/l
Hemoglobin	horní	199	200	g/l
	dolní	66	70	g/l
K	horní	6,2	6,0	mmol/l
	dolní	2,8	2,9	mmol/l
Na	horní	160	160	mmol/l
	dolní	120	120	mmol/l
Mg	horní	2,0	2,05	mmol/l
	dolní	0,5	0,4	mmol/l
APPT		85	80	s