

### POCT a diabetes - potřeba komplexních a aktuálních informací

Friedecký B., Kratochvíla J.

*Věda je knůtek ve tmě (Carl Sagan)*

#### Zkrocení chaosu?

Zaujal nás nedávný článek v časopisu Medical Tribune, chápající použití POCT metod pro měření glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> jako součást progresivní snahy přenášení vyšetření přímo k pacientovi a jako alternativu klasického pohybu vzorků pacienta k laboratorii [1]. Doložení této snahy grafem zvyšování počtů výsledků měření HbA<sub>1c</sub>, získaných měřeními na systémech POCT a pořízených z dat VZP je sice zajímavé, ale nic neříká o možných důsledcích tohoto kroku z hlediska zdravotního stavu pacienta. Požadavek na dodržení kvality a bezpečnosti pacientů a pracovního personálu (hygiena) je zde uveden povšechnými slovy a v práci uvedený graf korelace laboratorních a POCT výsledků měření, nemá v uvedené formě výpovědní hodnotu.

V březnu 2017 je plánovaný ve FN v Olomouci seminář na téměř shakespearovské téma: "Zkrocení chaosu POCT v nemocnicích". V čem spočívá dosti oprávněné zdání POCT jako chaosu? Není to náhodou v nedostatku a neúplnosti informací a také v nedostatku aplikací těch již existujících v rutinní praxi? A také v ochotě věnovat věci trochu času a úsilí? Pokusíme se projít krátce informační stopu, kterou zanechala v roce 2016 měření systémy POCT u diabetu mellitu.

#### Diagnóza diabetu a monitoring glukózy u diabetiků

Americká asociace pro diabetes (ADA) každoročně aktualizuje text doporučení o diabetu a diabetických [2]. Stanovení hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> laboratorními metodami, glukózy v plasmě na lačno a oGTT (koncentrace glukózy po zátěži 75 g glukózy po 2 hodinách) jsou ekvivalentní nástroje diagnózy diabetu a prediabetu. Tato zásada zůstává v platnosti i v aktualizované verzi doporučení ADA [2]. Hodnoty glukózy, získané selfmonitoringem glukózy (self-monitoring of blood glucose - SMBG) glukometry, nebo CGM (kontinuální monitorování glukózy) slouží podle tohoto doporučení jako nástroj sledování průběhu a terapie choroby a nejsou považovány za nástroj diagnózy diabetu.

U glukometrů jsou požadavky na kvalitu uvedeny velmi podrobně a důkladně. Text normy ISO 15197:2013 [3] a doporučení FDA (U. S. Food & Drug Administration) 2016 [4] definují velmi podrobně požadavky na glukometry, na jejich analytickou kvalitu, na bezpečnost práce s nimi, na důkladnost metod jejich testování a na omezení variací mezi výrobními šaržemi (proužků, cartridge apod.). Současný dokument FDA 2016 je

vypracován zvláště pro selfmonitoring glukózy a zvláště pro systémy k profesionálnímu stanovení koncentrace glukózy a použití na odděleních a v ordinacích. Selfmonitoring například vyžaduje podle tohoto dokumentu maximální celkovou chybu  $TE \pm 15\%$ . Systémy k profesionálnímu použití však vyžadují celkovou maximální chybu již  $TE \pm 12\%$ . Alternativní doporučení endokrinologické (AACE/ACE) pracuje u systémů POCT pro stanovení glukózy s totožnými požadavky a předpoklady [5]. Důkladná formulace požadavků má výrazný, příznivý a jasně pozorovatelný vliv na zlepšující se kvalitu glukometrů.

Zajímavým problémem u tohoto doporučení je razantní omezení požadavků na četnost stanovení glukózy SMBG u diabetiků, neléčených inzulínem a s omezeným rizikem hypoglykemií, což je obvyklá situace při terapii metforminem, gliptiny, inhibitory SGLT, inhibitory DPP a jejich kombinacemi. V tom se v zásadě shodují a jen v podrobnostech odlišují i další zdroje: nové doporučení NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK) [6] a zásady iniciativy „choosing wisely“ [7]. Omezení četnosti použití SMBG u dospělých jedinců se stabilizovaným DM bez rizika hypoglykémie a bez používání inzulínu je na adrese [7] doporučeno i několika lékařskými asociacemi:

- AACE/ES American Association of Clinical Endocrinology/Endocrinology Society
- American Geriatric Society
- American Society of Clinical Pathology
- Critical Care
- Society of General Internal Medicine.

Tyto informace nepochybně význam pro „zkrocení“ chaosu při stanovení glukózy systémy POCT mají.

#### Glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> systémy POCT, monitoring a diagnóza diabetu

Zatímco glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub>, měřený laboratorní metodou je obecně považován za jeden ze základních diagnostických nástrojů diabetu [2, 5, 7, 8], nejsou za něj už považovány výsledky stanovení HbA<sub>1c</sub> získané POCT. Příslušná doporučení se tímto problémem vůbec nezabývají, explicitně je toto omezení zdůvodněno nedostatečnou úrovní účasti a kvality příslušných POCT systémů v programech externích hodnocení kvality. Vhodná četnost počtu měření HbA<sub>1c</sub> k sledování stavu diabetiků je stále uváděna 2x až 4x za jeden rok. Měření HbA<sub>1c</sub> na POCT systémech je snad poprvé uvedeno v již zmíněném aktualizovaném znění (2016) doporučení ADA [2, 4] jako příležitost ke zvýšení této četnosti. Ale potvrzení rovnocennosti laboratorních a POCT výsledků měření, ani výhoda zvýšení jejich roční četnosti již zmíněná není. Avšak (viz níže) problém ekvivalence laboratorních a POCT metod existuje.

Například hodnot laboratorních metod pro stanovení HbA<sub>1c</sub> se často používá i k stanovení odhadu koncentrace průměrné hodnoty glukózy u pacientů - eAG [5, 6] a validita tohoto přepočtu při použití hodnot HbA<sub>1c</sub> stanovení POCT nám není z literatury známa. Zásadní informací je, že od října 2016 byl americkou organizací FDA zcela nově schválen první, a zatím jediný systém POCT s certifikátem opravňujícím k jeho použití i pro diagnózu diabetu. Jde o POCT systém Alere-Afinion HbA<sub>1c</sub> Dx [9].

## Metaanalýza studií systémů POCT pro stanovení HbA<sub>1c</sub>

V práci [10] jsou aktuálně uveřejněny hodnoty bias a preciznosti 13 různých systémů POCT v 61 studiích s použitím 10 laboratorních metod, použitých jako referenční.

Bylo detekováno 35 % výsledků s bias  $b > 3$  mmol/mol (považovaných v certifikačním americkém programu externího hodnocení kvality CAP NGSP HbA<sub>1c</sub> za ne dost spolehlivé) a z toho pak i 19 % výsledků s bias  $b > 5$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub>, považované v stejném programu i v jiných (NICE) již za klinicky nepoužitelné [11]. Diference v deseti studiích mezi minimálními a maximálními hodnotami zjistila silný trend POCT metod k negativním hodnotám bias o průměru  $b = -5,4$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub> a interval 0,6 až 10,4 mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. Dosud nebyla publikována randomizovaná studie, která by posoudila klinický význam stanovení HbA<sub>1c</sub> POCT systémy v porovnání s laboratorními metodami. Ovšem závěr, že systémy POCT pro stanovení HbA<sub>1c</sub> vykazují nezanedbatelné rozdíly jak mezi sebou, tak vůči laboratorním metodám je nesporný. Neexistuje tedy jedna „standardní“ a všeobecně použitelná POCT metoda HbA<sub>1c</sub>, jak by se zdálo z práce [1], ale různé (dokonce velmi rozdílně kvalitní) metody stanovení HbA<sub>1c</sub> POCT.

## Laboratoř vs POCT při stanovení HbA<sub>1c</sub>

Zcela čerstvě se objevily krátké, leč obsažné a na bázi „big data“ vytvořené práce posuzující párové analýzy totožných pacientů laboratorní a POCT metodou stanovení HbA<sub>1c</sub>. Tyto texty s dobře definovanými vstupními a výstupními daty, dovolujícími signifikantní představu o míře shody/neshody laboratorních a POCT postupů. Taková data na bázi EBM (evidence based medicine) jsou pro lékaře a pacienty velmi potřebná, ne-li nezbytná. Rozhodně jde o údaje řádově vyšší váhy než pouhá data zdravotních pojišťoven. Srovnání párů více než 86000 výsledků měření provedených na universitě v Michiganu laboratorní metodou HPLC (Tosoh G8) a POCT systémem Siemens Vantage v průběhu 37 měsíců bylo vyhodnoceno v práci [12]. Mezi dobou analýz jednotlivých párů stanovení laboratorní a POCT metodou nebyl časový posun větší, než 2 hodiny. Jako kritéria správnosti bylo použito limitu  $D_{max}$  programu CAP NGSP  $D_{max} = 6\%$ . 27 % výsledků měření POCT bylo mimo tuto mez bez ohle-

du na to, který druh měření byl jako první. Celkový bias systému POCT byl opět negativní a činil  $b = -1,8$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub>.

Podobný, ne tak široce zaměřený experiment byl proveden i na universitě v Massachusetts (Worcester) s imunochemickou metodou stanovení HbA<sub>1c</sub> Tina Quant Gen2 Roche jako referenční a opět se systémem POCT Siemens Vantage [13]. Vyhodnocena byla data u 493 pacientů se silně zvýšenými hodnotami výsledků měření HbA<sub>1c</sub> (ostatní tisíce dat, ležících uvnitř referenčního intervalu, byla z hodnocení vynechána). I zde byl negativní bias u POCT Vantage  $b = -1,4$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. U dětí ovšem významně vyšší  $b = -3,9$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. Překvapivých 56 % výsledků měření POCT vykazovalo bias  $b > 3$  mmol/mol a pak 30 % POCT měření dokonce bias  $b > 5$  mmol/mol. Přitom už hodnota  $b \geq 3$  mmol/mol HbA<sub>1c</sub> se považuje konvenčně za nevhodnou a hodnota  $b \geq 5$  mmol/mol dokonce už za klinicky nepoužitelnou. Nemáme tedy přesvědčivý důkaz o tom, že lze bez rizika zaměnit laboratorní metody za systémy POCT.

## Závěry

Analytická kvalita stanovení HbA<sub>1c</sub> systémy POCT je na základě hodnocení výsledků metaanalytických studií různá. Zodpovědný výběr systému POCT pro měření HbA<sub>1c</sub> je před jeho pořízením nutný, a měl by být i podložený objektivními informacemi. Například nejdůležitější evropský systém sledování kvality POCT přístrojů a metod, chránící pacienty před rizikem nesprávných výsledků měření, funguje úspěšně již řadu let ve skandinávských zemích. Jedná se o program SKUP, dostupný v anglickém jazyce na webové adrese [www.skup.nu](http://www.skup.nu). Při srovnání výsledků měření pacientů, paralelně vyhodnocených laboratorní a POCT metodou je třeba postupovat s velkou opatrností a počítat u POCT systémů pro měření HbA<sub>1c</sub> s tendencí k negativnímu bias. Srovnání laboratorní a POCT metody by mělo být prováděno pravidelně kontinuálně v čase. V současných doporučeních a odborných textech není zatím (počátek roku 2017) problém měření HbA<sub>1c</sub> systémy POCT dostatečně zpracován.

## Literatura

1. **Kvapil, M.** Technologie v diabetologii. Point-of-Care Testing (POCT) v diabetologii. *Med Tribune*, 2017,1, 23.1.2017.
2. Standards of medical care in diabetes 2017. Summary of revisions. *Diabetes Care* 2017, 40(Suppl.1.), S4-S5.
3. **EN ISO 15197:2013.** In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneve 2013.
4. FDA guidance documents on blood glucose monitoring system. 3. 10. 2016. Dostupné na: [http://google2.fda.gov/search?q=Guidance+documents+on+blood+glucose+monitoring+system.&client=FDAGov&proxystylesheet=FDAGov&output=xml\\_no\\_dtd&site=FDAGov&requiredfield s=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1](http://google2.fda.gov/search?q=Guidance+documents+on+blood+glucose+monitoring+system.&client=FDAGov&proxystylesheet=FDAGov&output=xml_no_dtd&site=FDAGov&requiredfield s=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1).

5. **Bailey, T. S., Grunberger, G., Bode, B. W., Handelsman, Y., Hirsch, I. B., Jovanovič, L. et al.** AACE/ACE 2016. Outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endoc Pract* 2016, 22/2, p. 231-261.
6. **O´Hare, J. P., Hanif, V., Millar-Jones, D., Bain, S., Hicks, D., Leslie, R. D. et al.** NICE Guidelines for Type 2 Diabetes revised, but still not fit for purpose. *Diabet Med* 2015, 32/11, p. 1398-1403.
7. American Board of Internal Medicine (cited from Feb 2017). Dostupné na: <http://www.choosingwisely.org>
8. **Müller-Wieland, D., Petersmann, A., Nauck, M., Heinemann, L., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R.** Definition, Klasifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 2016,11(Suppl 2), p. 578-581.
9. FDA panel divided over first point-of-care diagnostic test for diabetes. CLN Stat. Aug.18.2016. Dostupné na: <https://www.fda.gov/default.htm>.
10. **Hirst, J. A., McLellan, J. H., Price, Ch. P., English, E., Feakins, B. G., Stewens, R. J. et al.** Performance of point-of-care HbA<sub>1c</sub> test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, 55/2, p. 167-180.
11. **Sikaris, K. A.** The role and quality of HbA<sub>1c</sub>: A continuing evolution. *Clin. Chem.*, 2015, 61/5, p. 689-690.
12. **Manthei, D. M., Wesener, N., Twarkowski, D., Giachiero, D. A., Schroeder, L. F.** Retrospective accuracy study of point-of-care hemoglobin A<sub>1c</sub> in field conditions. *Clin. Chem.* 2017, 63/3, p. 780-783.
13. **Clark, J. L., Rao, L. V.** Retrospective analysis of point-of-care and laboratory based hemoglobin A<sub>1c</sub> testing. *J Appl. Lab. Med.*, 2017, DOI:10.1373/jalm.2016.021493.

Do redakce došlo 9. 3. 2017

Adresa pro korespondenci  
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.  
Střelnická 1680  
182 00 Praha 8  
e-mail: [friedecky@sekk.cz](mailto:friedecky@sekk.cz)