

Prace poglądowe • Review Article

Badania diagnostyczne w medycynie laboratoryjnej opartej na dowodach naukowych

Henryk Owczarek², Wiesława Nahaczewska¹, Anna Paliszkiewicz¹

¹Katedra i Zakład Analityki Medycznej AM we Wrocławiu; ²Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych w Warszawie

Streszczenie

W ostatnim dziesięcioleciu zmiany postępowania diagnostycznego wyznaczone przez Evidence-Based Medicine wymusiły konieczność zdobywania najnowszych informacji dotyczących testów diagnostycznych. Wynika z tego konieczność oceny diagnostycznej efektywności i klinicznej użyteczności badań laboratoryjnych. Służy temu systematyczny przegląd danych literaturowych oraz statystyczna ocena klinicznej przydatności badań diagnostycznych.

Test results in laboratory medicine support on Evidence-Based Medicine

Summary

The recent decades, changes have occurred in the diagnostic laboratory procedure. It was determined by Evidence-Based Medicine and have forced acquirement's of the latest diagnostic tests. So it is necessary to review the literature systematically and thoroughly. Statistical assessment of the performed tests in combination with their clinical results is critical for their medical application.

Słowa kluczowe: EBM – medycyna oparta na dowodach, EBLM – medycyna laboratoryjna oparta na faktach, EBHC – opieka zdrowotna oparta na faktach

Key words: EBM – Evidence Based medicine, EBLM – Evidence Based Laboratory Medicine, EBHC – Evidence Based Health Care

Przeciwnicy medycyny pojmowanej jako sztuka indywidualnej oceny pacjenta zapoczątkowali nowy nurt w historii nauk medycznych. Poprzez rozwój szpitali oraz koncentrację w nich znacznej ilości pacjentów dostrzegli, że z dużej ilości obserwacji klinicznych można wywnioskować stałe cechy charakterystyczne, które doprowadzić mogą do większego obiektywizmu w praktyce medycznej.

Wprowadzenie nieskomplikowanych metod numerycznych pozwoliło na wzrost znaczenia liczb i statystyki, na generalizowanie populacji oraz pojawienie się pytań: czy statystyki dotyczące pacjentów mogą być istotne dla pojedynczego przypadku? Czy możliwe jest, że wiedza medyczna opiera się na prawdopodobieństwie [11]?

Wydarzenia te doprowadziły do wprowadzenia 1991 r. przez Gordona Guyatta [2], sformułowania *Evidence-Based Medicine*. W literaturze polskiej funkcjonują takie nazwy jak „medycyna oparta na dowodach”, „medycyna oparta na faktach”, „ewaluacja badań medycznych” oraz „praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach” [2, 15]. Medycyna oparta na faktach jest to rozsądne i rozważne używanie najlepszych z istniejących dowodów w decydowaniu o zdrowotnej opiece nad indywidualnymi pacjentami.

Oznacza zdolność do łączenia indywidualnego klinicznego doświadczenia z solidną obserwacją kompetentnego lekarza [14, 16]. Medycyna laboratoryjna jest obecnie integralną częścią medycyny klinicznej, logiczne więc jest, że reguły EBM zaczęły odgrywać ważną rolę w racjonalnym używaniu testów laboratoryjnych [12].

Evidence Based Laboratory Medicine (EBLM) scala: rozpoznanie problemu klinicznego związanego ze stanem pacjenta, decyzję diagnostyczną i wyniki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w postaci korzyści zdrowotnych [12, 14]. Dostarcza wiarygodnych informacji na temat przydatności testów laboratoryjnych w rozwiązywaniu problemów diagnostycznych, prognostycznych lub terapeutycznych [15].

Medycyna laboratoryjna reprezentuje obszar ochrony zdrowia, który zawsze przechodził znaczące przemiany spowodowane technologicznym postępem oraz zewnętrznym naciskiem [13]. Dlatego też bieżąca i systematyczna ocena testów diagnostycznych, dokonywana w celu lepszej jakości diagnostycznej informacji, powinna zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej sprawowanej nad pacjentem [16].

Celem EBLM w medycynie laboratoryjnej jest ułatwienie dostępu do klinicznie istotnych, wiarygodnych i aktualnych

badań diagnostycznych, przyczyniających się do podniesienia poziomu diagnostyki laboratoryjnej. Informacja diagnostyczna w 60-70% jest składową wiedzy o pacjencie i w znacznym stopniu podnosi poprawność i bezpieczeństwo podejmowanych decyzji klinicznych [7].

Przesunięcie w kulturze opieki zdrowotnej od bazowania na opiniach poprzez praktykę i precedens jest kluczem do osiągnięcia zamierzonego celu, czyli doprowadzenia wszystkich ludzi do stanu zdrowia pozwalającego na produktywnie życie. W tak rozumianym pojęciu *Evidence Based Health Care*, czyli opieka zdrowotna oparta na faktach, powinna dostarczać zarówno korzystającym, jak i zarządzającym służbą zdrowia optymalnej wartości świadczonych usług.

Przegląd systematyczny

W ostatnich dziesięcioleciach zmiany postępowania diagnostycznego wymusiły konieczność zdobywania najnowszych informacji dotyczących testów diagnostycznych. Wynika z tego fakt, że tylko niewielka ilość z istniejących oznaczeń laboratoryjnych spełnia kryteria kwalifikujące je do stosowania w codziennej praktyce laboratoryjnej [13]. Dzięki temu, że coraz większa ilość naukowych doświadczeń, klinicznych wytycznych i praktycznych rekomendacji jest publikowana, najlepsze z tych informacji mogą być używane w indywidualnej praktyce klinicznej [1, 8].

Wyróżniamy różne możliwości i sposoby przeglądu literatury:

- systematyczny przegląd – jest to ogólny zarys badań, tworzących dowody medyczne o zdefiniowanej metodologii, którego celem jest zgromadzenie wszystkich dostępnych i ważnych danych oraz ich analiza jako precyzyjnych, pozbawionych błędów wyników;
- meta-analiza – jest to ilościowa ocena wszystkich zasadniczych badań oraz ich rezultatów, połączonych za pomocą metod statystycznych.

Systematyczny przegląd i meta-analiza to nie tylko zestawianie artykułów, ale także sumowanie najlepszych dowodów medycznych oraz poszukiwanie jasno określonych, odzwierciedlających interwencji klinicznych.

Wyszukiwanie informacji medycznych w znaczny sposób zostało ułatwione przez komputer i rozwój Internetu, a głównym źródłem informacji dotyczących określonych obszarów medycyny laboratoryjnej są portale medyczne [5, 10].

Przebieg procesu systematycznego przeglądu literatury

Użycie systematycznych przeglądów literatury w codziennej praktyce może być swoistym przewodnikiem, ułatwiającym kliniczną interpretację doniesień naukowych. Systematyczny przegląd literatury składa się z czterech etapów:

1. Przygotowania do systematycznego przeglądu, który polega na dokładnym przemyśleniu kilku aspektów, takich jak: zdefiniowanie grupy pacjentów, których ma ten przegląd dotyczyć; wyznaczenie osoby, która ma go wykonać; określenie umiejętności i potrzeb niezbędnych do jego wykonania. Pozwala nam to zadać odpowiednie pytania, zdecydować, kto będzie w grupie badawczej i jaki sposób postępowania powinien być włączony do przeglądu. Równie ważne jest

tw. „badanie tła”, czyli sprawdzenie, czy nikt wcześniej nie przeprowadzał takich samych badań, żeby nie dublować wysiłku.

2. Komponowanie pytań klinicznych, które jako przewodnik procesu przeglądu ułatwiają wybór strategii włączonej do postępowania klinicznego oraz badań, które trzeba będzie przeprowadzić. Precyzyjnie sformułowane pytanie uwzględnia kombinację trzech obszarów:

- pacjent i grupa kontrolna (definicja choroby, stan kliniczny, czynniki ryzyka, lokalizacja, charakterystyka grupy kontrolnej);
- interwencja kliniczna, czyli:
 - typ badań laboratoryjnych (przedanalizyczne przygotowanie pacjentów, charakterystyka metodologii, definicja testu i stosowanej metody),
 - sposoby kontroli (opis i charakterystyka metody referencyjnej, analityczne przygotowanie badania);
- metody oceny rezultatów (zachorowalność, komplikacje, ekonomiczna ocena kosztów oznaczenia, długość pobytu w szpitalu, nawrót choroby, śmiertelność) [8].

3. Wyszukiwanie artykułów odbywa się wtedy, gdy poszukujemy odpowiedzi na problem kliniczny, z którym spotykamy się po raz pierwszy. Artykuły przeglądowe pozwalają zdobyć wiedzę na dany temat oraz pomagają podjąć słuszną decyzję dotyczącą postępowania klinicznego. Przegląd systematyczny powinien odbywać się zarówno w Internecie, literaturze odnoszącej się do tematu, jak i czasopismach medycznych. Wyszukując informacje medyczne, musimy:

- określić cel naszych poszukiwań,
- określić strategię poszukiwania,
- oszacować jakość opracowań naukowych.

4. Ostatnim etapem systematycznego przeglądu jest proces decyzyjny dotyczący dalszego postępowania. Aby ostateczna decyzja była poprawna, należy jeszcze rozważyć kilka pytań, opierając się na zdobytych podczas systematycznego przeglądu informacjach:

- czy uzyskany wynik testu wpłynie na zmianę leczenia pacjenta?
- czy wynik testu pomoże pacjentowi?

Proces podejmowania decyzji składa się z kilku etapów uwzględniających takie aspekty jak: znaczenie diagnostyczne i kliniczne, organizacja interwencji, koszty postępowania diagnostycznego, a ich rozważanie pozwala na podjęcie słuszej decyzji.

Ocena wyników

Ocena zdobytych podczas wyszukiwania artykułów informacji jest bardzo ważnym aspektem skorelowanym z systematycznym przeglądem. Kliniczne wytyczne stworzone do oszacowywania rezultatów pochodzących z przeglądu systematycznego podzielić można na kryteria oceny dotyczące metodologii oraz wartości badań.

Ocenę wyników zaczynamy od oceny charakterystyki badań diagnostycznych, wykorzystywanych podczas postępowania klinicznego. Początkowo należy skupić się na analizie metodologii badań, a zwłaszcza na opisie testów diagnostycznych. Wskazany jest dokładny opis, aby możliwe było

odtworzenie danego postępowania i porównanie wyników. Do oszacowania metodologii badań używamy kryteriów stworzonych przez *Van den Ende* i wsp. [5]:

- a) opis procedur i programów kontrolnych,
- b) opis włączonych kryteriów dotyczących pacjenta,
- c) rygorystyczne procedury badań randomizowanych,
- d) brak znaczących różnic pomiędzy grupami wyjściowymi,
- e) porównywanie frekwencji w dwóch grupach,
- f) informacja o wykonanych zabiegach,
- g) informacja o przyczynie i liczbie cofniętych badań.

Metodologia spełniająca powyższe kryteria jest możliwa do zaakceptowania.

Następnie oceniamy porównanie testu z metodami referencyjnymi, zważając na niezależność wykonania i interpretacji wyników. Określamy w ten sposób jakość danego testu, czyli stopień, w jakim opisuje on faktyczny stan pacjenta. Ponadto, należy przeprowadzić analizę grupy reprezentatywnej i sprawdzić, czy odzwierciedla populację pacjentów, u których będziemy wykonywać dane badanie w codziennej praktyce klinicznej [3].

Ocena wskaźników wiarygodności

Wskaźniki wiarygodności pomagają określić zmieniające się prawdopodobieństwo obecności choroby zależne od wyniku danego testu. Prawdopodobieństwo obecności konkretnego stanu klinicznego u pacjenta przed wykonaniem testów diagnostycznych określa się sformułowaniem prawdopodobieństwa *a priori* (lub szansy *a priori*), a wykonanie testu pozwala na zmianę prawdopodobieństwa *a priori* na prawdopodobieństwo *a posteriori* (szansa *a posteriori*) [9]. W postępowaniu diagnostycznym prawdopodobieństwo wydaje się być silnym instrumentem uczestniczącym w weryfikacji występowania danej choroby.

Wskaźnikiem sposobu interpretacji wyników testu jest iloraz wiarygodności (LR), który otrzymujemy, dzieląc prawdopodobieństwo otrzymanego wyniku testu u pacjentów z chorobą i takie prawdopodobieństwo wśród osób, których ta choroba nie dotyczy [9, 15].

Ze względu na wartość ilorazu wiarygodności wyniki można podzielić na :

- a) wyniki decydujące $LR \geq 10$ lub $LR \leq 0,1$,
- b) wyniki pozytywne $5 < LR < 10$,
- c) wyniki nie zmieniające prawdopodobieństwa $0,5 < LR < 2$.

Znajomość wskaźników wiarygodności ułatwia nam oszacowanie użyteczności danego postępowania klinicznego oraz określenie znaczenia testu diagnostycznego, a ponadto ułatwia komunikację pomiędzy pracownikami służby zdrowia a pacjentami [9].

Oznaczenie czułości i swoistości

Po przeprowadzeniu badania powinniśmy zapytać, jakie jest prawdopodobieństwo występowania choroby, którą chcemy danym testem potwierdzić. Wyniki otrzymane w zbiorze pacjentów są prawdziwe tylko dla pacjentów o podobnych cechach. Oznacza to, że aby czułość i swoistość testu były

stałe, badane grupy nie mogą różnić się między sobą ani zaawansowaniem danej choroby, ani częstością występowania chorób, dających podobne wartości oznaczeń. Do odpowiedzi na to pytanie potrzebna jest ocena wartości predykcyjnej wyników dodatnich (PPV), czyli stosunek pacjentów chorych do pacjentów z wynikiem dodatnim oraz wartość predykcyjna wyników ujemnych (NPV), czyli liczba pacjentów zdrowych do liczby pacjentów z wynikiem ujemnym. Im wyższa PPV tym niższa czułość i wyższa swoistość oraz im wyższa NPV tym wyższa czułość i niższa swoistość [9]. Test użyteczny do wykluczenia choroby musi mieć wysoką wrażliwość, a test użyteczny do potwierdzenia choroby musi charakteryzować się wysoką specyficznością [16].

Do porównywania zdolności rozdzielczej testów oraz do odzwierciedlenia wyników prawidłowych i nieprawidłowych służy krzywa ROC, czyli zależność odsetka wyników prawdziwie dodatnich (czułość) od odsetka wyników fałszywie dodatnich (dopełnienie swoistości do jedności czyli 1- swoistość) [9, 15].

Korzyści w ochronie zdrowia

Kliniczny wpływ nowych testów na diagnostykę i strategię terapeutyczną podkreśla potrzebę zestawiania i uwidaczniania korzyści wpływających z ich stosowania. Nowe testy, tak jak leki, są przeważnie droższe od tych używanych aktualnie, a często ograniczone zasoby przeszkadzają wprowadzeniu nowych oznaczeń nawet wtedy, gdy istnieją złote dowody dotyczące ich cenności. Najkorzystniejsza sytuacja ma miejsce wtedy, gdy istnieją dowody na to, że używanie nowych testów zmniejszy całkowity koszt danego oznaczenia i przyniesie zyski zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne [7, 16].

Podkreślenie korzyści wynikających ze stosowania reguł EBM ma na celu potwierdzenie słuszności, użyteczności i efektywności tego działania.

Korzyści dla pacjenta

Niewątpliwie potencjalny pacjent płacący przez całe życie składki ubezpieczeniowe oczekuje od służby zdrowia dbałości o jakość jego życia nie tylko podczas choroby, ale także w stanie zdrowia, np. w postaci badań profilaktycznych.

Przykładem są korzyści wynikające z badań przesiewowych w kierunku zakażenia bakterią *Chlamydia Trachomatis* u osób, u których do oznaczeń użyto nowej technologii opierającej się na amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT). Badania przesiewowe wykonywane metodą immunoenzymatyczną (EIA) w przeciągu 5 lat wykazały 1 494 407 przypadków komplikacji zakażenia, takich jak: zapalenia narządów miednicy mniejszej, zapalenia cewki moczowej, przedwczesny poród u kobiet w ciąży. Liczba ta została zredukowana do 803 200 przypadków (około 47%) poprzez wprowadzenie do codziennej praktyki badań NAAT [6].

Korzyści ekonomiczne

W dzisiejszych czasach w służbie zdrowia borykamy się z problemem dostępności zasobów ludzkich, jak i finanso-

wych, które nie są wystarczające w stosunku do potrzeb społeczeństwa. Rozpatrując to zagadnienie, powinniśmy oceniać wartość istniejących usług medycznych, a nie ich opłacalność. Niemniej jednak ekonomiczne aspekty opieki zdrowotnej nie mogą zostać tutaj pominięte.

Nakłady finansowe ponoszone w trakcie diagnozowania, leczenia i hospitalizowania chorych są ogromne. Nie dziwi więc fakt, że korzyści finansowe wynikające ze zmiany postępowania w codziennej praktyce, dotyczące doboru nowocześniejszych sposobów diagnozowania i leczenia są zauważalne i doceniane. Ekonomiczna analiza jest zainteresowana równowagą między kosztami i zyskami, które mogą być rozpatrywane w kategoriach kosztów laboratoryjnego serwisu, przeprowadzania testów oraz organizacji szpitali [14].

Dobrym przykładem ekonomicznych korzyści jest zastąpienie tradycyjnych metod wykrywania zakażenia *Mycobacterium Tuberculosis* szybkimi testami do oznaczania DNA, oraz wybór adekwatnych leków, co zmniejsza całkowity koszt diagnozy jednego pacjenta z 1551 do 1277 dolarów (18%), a w przypadku nosicieli wirusa HIV obniża koszty nawet o 22% [4].

Korzyści kliniczne

W związku z upowszechnieniem się dowodów medycznych rośnie w nas świadomość dostępności coraz bardziej skutecznych i efektywnych działań klinicznych. Wszystkie najnowsze, opublikowane doniesienia, oprócz zysków ekonomicznych i dla pacjenta, przynoszą również korzyści kliniczne. Informacje medyczne uznawane za swoiste wytyczne zawierają doniesienia m.in. o innowacyjnych terapiach lekowych, nowych programach terapeutycznych i najnowszych metodach analitycznych, co prowadzi do wyboru najbardziej optymalnego postępowania klinicznego, jego standaryzacji i efektywnego wykonania [14].

Jedną z najważniejszych przemian dotyczącą zysków klinicznych w opiece nad pacjentem jest dążenie w kierunku szybkiej diagnozy oraz utrzymania odpowiedniego leczenia choroby. W procesie tym ważną rolę odgrywają informacje pochodzące z medycyny laboratoryjnej, które uwzględniają identyfikację i wartość biochemicznych parametrów oraz rokowania dotyczące komplikacji choroby [13].

Reasumując przedstawione korzyści kliniczne i ekonomiczne odnoszące się do zdrowia pacjentów, należy podkreślić, że wartość racjonalnych i efektywnych w kosztach procedur klinicznych podnoszona jest poprzez stosowanie aktualnych informacji medycznych. Omawiając korzyści płynące z zastosowania najlepszych doniesień naukowych, należy rozpatrywać je w trzech płaszczyznach jednocześnie: korzyści ekonomicznych, klinicznych i dla pacjenta.

Większe zaangażowanie i poświęcenie naszego czasu pracy przynosi ogromne korzyści w postaci zysków zarówno finansowych, jak i klinicznych, które powinny służyć jako przykład potwierdzający potrzebę opierania swoich decyzji na aktualnych informacjach medycznych.

Współczesna opieka medyczna, wraz z medycyną kliniczną i diagnostyką laboratoryjną zmierną w nowym kierunku, wyznaczanym przez *Evidence-Based Medicine*. To nowe podejście do interwencji klinicznej i procesu diagnostycznego sprzyja podnoszeniu jakości życia i poprawie rezultatów zdrowotnych. Ponadto, zmniejsza koszty opieki zdrowotnej przypadającej na pojedynczego pacjenta, umożliwia uniknięcie powikłań chorobowych oraz obniża wskaźniki śmiertelności.

Ważnym aspektem wynikającym ze stosowania EBM i EBLM są korzyści ekonomiczne, osiągnięte dzięki optymalnemu doborowi postępowania klinicznego, badań laboratoryjnych oraz środków farmaceutycznych.

Ogromna liczba nowości na rynku medycznym warunkuje poszukiwanie najlepszych, najefektywniejszych, niepochlaniających wysokich kosztów finansowych interwencji medycznych.

Piśmiennictwo

1. Fraser CG. Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 19-24.
2. Gajewski P, Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2008, 11.
3. Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allet B i wsp. Is dynamic exercise beneficial in patient with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008; 75: 11-17.
4. Heyman SJ, Brewer TF, Ettl M. Effectiveness and cost of rapid and conventional laboratory methods for Mycobacterium Tuberculosis screening. *Public Health Rep* 1997; 112, 6: 513-523.
5. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations. *Clin Chim Acta* 2004; 342: 23-39.
6. Howell RA, Quin TC, Gaydos ChA. Screening for Chlamydia Trachomatis in Asymptomatic Women. *Ann Intern Med* 1998; 128, 4: 277-284.
7. Jakubiec JL. Korzyści ekonomiczne w ochronie zdrowia a diagnostyka in vitro (IVD). *Prezentacja przedstawiona na Forum IVD zorganizowanej przez IPDDL w Warszawie* 17.02.2004.
8. Jaeschke R, Cook D, Guyatt G. Evidence based medicine (EBM) czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP) odcinek I: Wprowadzenie. *Med Prakt* 1998; 73, 1: 143-150.
9. Jaeschke R, Cook D, Guyatt G. Evidence based medicine (EBM) czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP) odcinek 5: ocena artykułów na temat testów diagnostycznych. Cz. II – metody określania przydatności testu. *Med Prakt* 1998; 3000, 11: 184-191.
10. Marchevsky AM, Wick MR. Evidence-Based Medicine and Medical Decision in Pathology. *Hum Pathol* 2004; 35: 1179-1188.
11. Morabia A. Claude Bernard was a 19th century proponent of medicine based on evidence. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1150-1154.
12. Muller MM. Book Review. *Clin Biochem* www.sciecedirect.com.2008.06.04
13. Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002; 319: 87-100.
14. Price ChP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 147-154.
15. Solnica B. Badania laboratoryjne w praktyce medycznej opartej o udokumentowane informacje (Evidence-Based Medicine). *Badanie Diagn*, 2000; 6 (10): 65-67.

16. Trenti T. Evidence-based laboratory medicine as a tool for continuous professional improvement. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 155-167.

ul Pasteura 2
50-376 Wrocław
nahaczewska@op.pl

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Analityki Medycznej
Akademii Medycznej

(Praca wpłynęła do Redakcji: 2009-10-02)

(Praca przekazana do opublikowania: 2009-10-05)