

# “Point of care” testiranje u dijagnostici infektivnih bolesti

Prim.dr.sc. Oktavija Đaković Rode  
 Klinika za infektivne bolesti  
 “Dr. Fran Mihaljević”  
 Zagreb

# LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

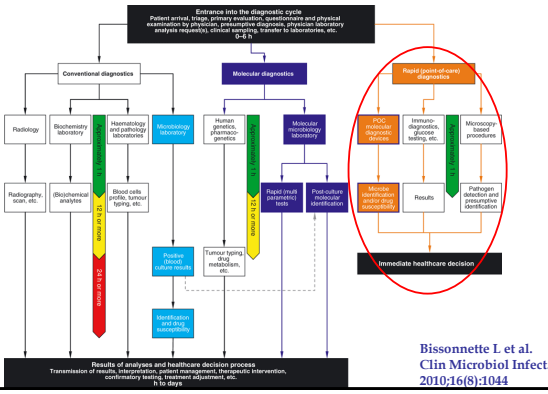
© Original Artist  
 Reproduction rights obtainable from  
 www.CartoonStock.com



search ID: bgrn1099

The good news is we've got a full spectrum of tests lined up for you, the bad news is, you'll probably be dead when we get the results.

# The need for speed in diagnostic microbiology



Bissonnette L et al.  
 Clin Microbiol Infect.  
 2010;16(6):1044

# LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA



## LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA



...80-te godine 20. stoljeća...



## VRIJEME "POINT OF CARE" TESTIRANJA POCT



## POC testovi za infektivne bolesti



## „POINT OF CARE“ TESTIRANJE – POCT DEFINICIJA

- Laboratorijsko ispitivanje koje se provodi **uz bolesnika**
  - Sistemom mjerenja koji je **jednostavan** za korištenje
  - U sklopu izravne skrbi za bolesnika
  - S **terapijskim** značenjem
  - U zdravstvenim ustanovama za bolničke i izvanbolničke bolesnike ili u specijalističkim jedinicama (hitna pomoć, operacijske dvorane, rađaonice, endoskopija...)
  - Provodi ga **osoblje** koje nije primarno laboratorijski osposobljeno (medicinske sestre-tehničari, liječnici) i nema iskustvo u laboratorijskoj medicini.
- Rezultat testiranja je dostupan na **mjestu** i u **vremenu** u kojem se može iskoristiti za donošenje **odluke** i poduzimanje **postupaka** s bolesnikom koji će rezultirati poboljšanjem **ishoda** bolesti

Briedigkeit et al. J Lab Med 1998; Stürenburg et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4): 48-54.

## „POINT-OF- CARE TESTING“ SINONIMI

- *POC; POCT*
- *near patient testing (NPT)*
- *bedside testing*
- *doctor tests (DT)*
- *extra-laboratory testing*
- *decentralized testing*
- *offsite testing*
- *ancillary testing*
- *alternative site testing*
- *rapid diagnostic testing (RDT)*

## Adekvatno korištenje POCT

- **Dijagnoza** → identifikacija, potvrda ili isključenje bolesti u simptomatskog bolesnika
- **Postupak s bolesnikom** → sigurno propisivanje terapije i praćenje uspješnosti liječenja
- **Epidemiologija** → otkrivanje i praćenje incidencije ili prevalencije bolesti; procjena uspješnosti zdravstvenih programa
- **Screening** → procjena prevalencije bolesti u asimptomatskih osoba

## Zašto POCT ?

- Donijeti bržu odluku
- Uvesti urgentnu ciljanu terapiju
- Savjetovati bolesnika
- Smanjiti neizvjesnost bolesnika
- Unaprijediti ishod bolesti
- Uštedjeti novac

## DOBIT

### KLINIČKA

- Brže donošenje odluke
- Ranija terapija
- Bolja suradljivost
- Smanjenje komplikacija
- Brža optimalizacija
- Smanjenje administracije
- Zadovoljstvo bolesnika

### EKONOMSKA

- Kliničke posjete
- Duljina boravka
- Administracija
- Intervencija
- Gubitak radnih dana
- Pridonosi produktivnim godinama

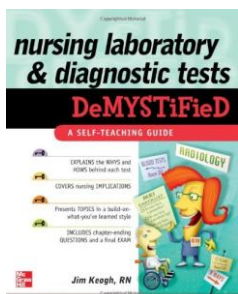
## Integracija POCT

- POCT nije izolirani proces
- POCT rezultati trebaju biti integrirani u kompletnu skrb bolesnika
  - Jedino brža dostupnost rezultata ne garantira povoljniji ishod bolesti!
- Razmotriti:
  - Zašto je testiranje ordinirano?
  - Kako će rezultat biti korišten u skrbi?
  - Je li POCT najprikladnija metoda koju treba bolesnik?
  - Komunikacija s kliničarom je ključna za optimalnu interpretaciju POCT i odgovarajući sljedeći korak.

## Kreiranje pozitivnog stava za POCT

“Leadership is the art of getting someone else to do something you want done because he wants to do it.”  
Dwight D. Eisenhower

- Kreiranje pozitivnog stava za POCT je važno za promjenu prakse
- Medicinsko osoblje (sestre) može imati pozitivan stav i konstruktivno se usmjeriti prema cilju ili
- može zauzeti negativan i defanzivni stav kojim se ništa ne može postići osim stvoriti napetost.
- **Edukacijski programi** moraju biti usmjereni prema osoblju i njihovoj osobnoj ulozi u skrbi za bolesnika



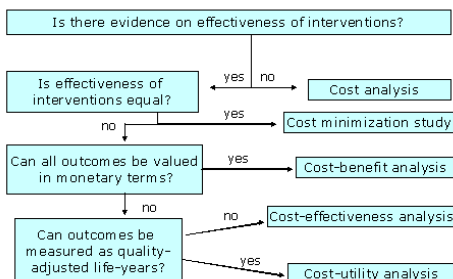
## POZITIVNI STAVOVI O POCT

- “Mogu raditi na novi način i napraviti razliku.”
- “Problemi u kontroli kvalitete nisu kritika već mogućnost da unaprijedim svoj rad u skrbi za bolesnika.”
- “Mogu se žaliti na problem ili mogu izabrati i iskoristiti vrijeme da problem riješim.”
  - unapređenje kvalitete nije stagnirajući proces i temelji se na kontinuiranom poboljšavanju
- “Moja je uloga odgovorna za ishod bolesti pacijenta pod mojom skrbi.”

## NEGATIVNI STAVOVI O POCT

- “Oduzimaju mi vrijeme.”
- “Nemam dovoljno osoblja da se brine još i o ovome.”
- “Nisu tako jednostavni za izvođenje.”
- “Izvrješća kontrole kvalitete kritiziraju način moga rada.”
- “POCT je laboratorijska djelatnost.”
- “Kliničari me prisiljavaju da radim POCT.”
- “Nikada prije nisam nikome naškodio radeći na ovaj način, zašto moram mijenjati svoju praksu?”
- Negativni stavovi ukazuju da skrb o pacijentu nije primarna motivacija
- **POSljedice** →
  - POCT se uopće ne koriste
  - Rade se bez daljnjeg utjecaja na odlučivanje
  - Izvođenje.....u laboratoriju → “ONI znaju kako se izvodi i imaju vremena”

## Evaluacija prije uvođenja testa



Source: Gray A. Economic Evaluation. In: Dawes, et al. Eds. Evidence Based Practice: A Primer for Health Care Professionals. 2001.

## UVJETI ZA IZVOĐENJE BRZIH TESTOVA

- Ustanova koja želi izvoditi brze testove i rezultate pružiti pacijentima smatra se **LABORATORIJEM** koji treba poštovati odredbe **DOBRE LABORATORIJSKE PRAKSE** i mora biti pod **NADZOROM** lokalnog laboratorija!
  - CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 → klasifikacija testova prema složenosti
- Svi laboratoriji moraju ispunjavati odredbe CLIA programa i lokalnih odredbi
  - regulative za SAD → <http://www.cms.gov/clia/>

**VELIKA VAŽNOST PROGRAMA KONTROLE KVALITETE!**

## Preduvjet za ispravno korištenje POCT

- Ispravno **rukovanje** medicinskog osoblja nakon provedenog **osposobljavanja** za provedbu testa
  - od nabave testa,
  - provjere roka valjanosti,
  - kvalitete proizvodne serije,
  - uvjeta skladištenja
  - do samog izvođenja testa
- Provođenje mjera osiguranja kvalitete – programi **kontrole kvalitete**
  - licenciranje uvođenja POCT
- **Interpretacija rezultata** uz razmatranje težine kliničke slike i epidemioloških podataka.
- Neophodno je pridržavanje **protokola** koji mora biti jasno definiran.

## Osobitost POCT za infektivne uzročnike

- **Sigurnosni aspekt** pri rukovanju s potencijalno infektivnim uzorkom koji može sadržavati veliku količinu patogena!
- → Postoji potencijalni **rizik za osoblje!**
- → Postoji i **rizik prenošenja** patogena unutar odjela zbog propusta u higijeni.

## ODABIR TESTA / METODE

- internacionalne direktive za *in vitro* testove
  - CE (Conformite Europeenne): ISO (International Organization for Standardization); FDA; CDC; ECDC
  - CE oznaka **nikako nije dostatna** → validacija najčešće definiranjem specifičnosti i osjetljivosti isključivo od samog proizvođača → proizvod prilagođen osnovnim zahtjevima za *in vitro* dijagnostiku → često nerealni parametri za procjenu dijagnostičke kvalitete testa.
- Pouzdanije je koristiti podatke iz **preglednih članaka ili preporuka specijalističkih društava** u kojima je na definiranom kliničkom uzorku određena osjetljivost, specifičnost te negativna i pozitivna prediktivna vrijednost testa.
- Važno je podatke iz literature **prilagoditi vlastitoj sredini** obzirom na prevalenciju bolesti.
- Posebno treba procijeniti **značajnost negativnog rezultata** koji ne isključuje nužno ispitivanu bolest.

Stürenburg E et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4):48

## EVALUACIJA KVALITETE TESTA I INTERPRETACIJA REZULTATA

Za laboratorijske testove:

**OSJETLJIVOST** → vjerojatnost: test = pozitivan → pacijent = pozitivan

**SPECIFIČNOST** → vjerojatnost: test = negativan → pacijent = negativan

### PREDIKTIVNA VRIJEDNOST:

vjerojatnost: pacijent = pozitivan → test = pozitivan

vjerojatnost: pacijent = negativan → test = negativan

## Prediktivne vrijednosti NPV vs. PPV

**TABLE 1**  
Correlation between positive and negative predictive value and disease, using the example of a fictitious influenza rapid test

Prevalence (%)	False positives in 1000 persons examined	True positives in 1000 persons examined	Negative predictive value (%) <sup>a1</sup>	Positive predictive value (%) <sup>a1</sup>
0.1	50.0	0.8	100.0	1.6
1.0	49.5	8	99.8	13.9
2.5	48.8	20	99.5	29.1
5.0	47.5	40	98.9	45.7
10.0	45.0	80	97.7	64.0
25.0	37.5	200	93.4	84.2
50.0	25.0	400	82.6	84.1
75.0	12.5	600	61.3	88.0
90.0	5.0	720	34.5	93.3
95.0	2.5	760	20.0	99.7
97.5	1.3	780	10.9	99.8
99.0	0.5	792	4.6	99.9
99.9	0.0	799	0.5	100.0

Sensitivity of the test: 80%; specificity of the test: 95%

<sup>a1</sup> Positive/Negative predictive value: probability (in %) that the test result accurately reflects the disease status.  
Example: The proportion of correctly diagnosed patients is 1.6% when the prevalence of the disease is 0.1% in the patient group, but 84.2% when the prevalence is 25%.

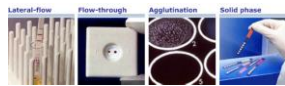
Stürenburg E, et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4):48; Clerc O et al. Clin Microbiol Infect. 2010 Aug;16(8):1054

## NAJČEŠĆE METODE BRZIH TESTOVA – vezanje antigena i antitijela

### – IMUNOKROMATOGRAFIJA (ICA)



- Imunodot (*dipstick*)
- Imunofiltracija
- Aglutinacija čestica



## UZORCI

- Neinvazivni
  - Obrisci
  - Oralna tekućina; “slina”
  - Urin
  - Stolica



- Krv
- Serum
- Plazma
- Likvor



## Odobreni POC testovi

BOX 2

### Evaluation and guideline recommendations on rapid microbiological tests

Pathogen/Test		Guidelines (literature reference)
<i>Pneumococci</i>	The diagnostic standard is still sputum or blood culture and the Gram stain. A pneumococcal rapid test can be used to increase diagnostic yield. A negative test does not reliably exclude pneumococcal pneumonia.	(11–13)
<i>Legionella</i>	Legionella testing is appropriate in all unclear cases of pneumonia. A test is recommended for each patient with pneumonia of unclear origin after admission to an intensive care ward, in epidemics, and when beta-lactam therapy fails. The diagnostic method of choice is antigen detection in the urine.	(11–13)
Influenza	There should be no routine testing for influenza antigens. This may be helpful in outbreaks or before the decision to start antiviral therapy. A test should be used which can differentiate between influenza types A and B.	(11–13)
<i>S. pyogenes</i>	The rapid test for group A streptococci is now established as a routine component of diagnosis. Specific use markedly reduces unnecessary antibiotic use.	(15, 19, 20)
<i>HIV</i>	The rapid test for HIV has been fully developed in diagnosis and is just as reliable as conventional screening diagnosis with EIA. It can be used for patients who are difficult to reach, in regions with poor laboratory access, and in urgent decisions on possible prophylaxis after exposure or transmission.	(62–67)
<i>Malaria (P. falciparum)</i>	The rapid test is now a very good alternative to light microscopy, although it has not replaced this as “gold standard”. It can be used when light microscopy is not available. The rapid test has failed in isolated cases in spite of high parasitemia.	(610)

web-stranica: <http://cms.hhs.gov/CLIA/downloads/waivetbl.pdf>

*S. pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus agalactiae*; HIV, human immune deficiency virus; P. falciparum, *Plasmodium falciparum*.

Stürenburg E et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4):48; Bissonnette L et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1044; Clerc O et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1054

## Usporedba POCT i tradicionalne dijagnostike

TABLE 2

### Comparison: rapid microbiological tests versus conventional diagnosis

Rapid test	Sample	Se% <sup>a</sup>	Sp% <sup>a</sup>	Conventional diagnosis	Se % <sup>a</sup>	Sp % <sup>a</sup>
<i>Pneumococcal antigen</i>	Urine (CSF)	50–80	90	Sputum culture	<40–50	100
<i>Legionella antigen</i>	Urine	94	99–100	Sputum culture	10–80	100
Influenza antigen	Nasal or throat swab	50–96	72–100	Rapid culture	ND	ND
<i>S. pyogenes antigen</i>	Throat swab	>85	>95	Culture throat	80–97	100
<i>S. agalactiae antigen</i>	Rectovaginal swab	11–79	91–100	Culture	91	89
HIV antibody	Blood	98–100	75–100	EIA	ND	ND
<i>P. falciparum antigen</i>	Blood	>90	>80	Microscopy	ND	ND

EA, enzyme immunoassay; HIV, human immunodeficiency virus; ND, no available data; *S. pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*; *S. agalactiae*, *Streptococcus agalactiae*; Se%, sensitivity %; Sp%, specificity %; P. falciparum, *Plasmodium falciparum*.

<sup>a</sup> In case all they were available, the figures for sensitivity and specificity were taken from the review literature quoted in the text.

Stürenburg, E; Junker, R Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4): 48-54; Clerc O et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1054

## Općenito o POCT

PREDNOSTI	NEDOSTACI
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Prilagodljivi - jednostavna primjena uz minimalnu edukaciju</li> <li>•Relativno brzi (30-tak minuta)               <ul style="list-style-type: none"> <li>–manje pacijenata se izgubi u daljnjem praćenju</li> <li>–brže uvođenje terapije</li> </ul> </li> <li>•Dugi rok valjanosti testa               <ul style="list-style-type: none"> <li>–1-2 godine na sobnoj temp.</li> </ul> </li> <li>•Nije potrebna dodatna oprema ili je jednostavna               <ul style="list-style-type: none"> <li>–izvođenje izvan standardnih mjesta ("periferija zdravstvenog sustava"; bez struje)</li> </ul> </li> <li>•Visoka osjetljivost i specifičnost za većinu POC testova</li> <li>•Ponekad sigurniji od postojećih testova referentnih laboratorija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cijena može biti viša</li> <li>•Većinom daju kvalitativni „da/ne“ odgovor               <ul style="list-style-type: none"> <li>–ponekad pruža manje informacija nego postojeći kvantitativni laboratorijski test</li> </ul> </li> <li>•Subjektivna procjena rezultata → varijacije u očitavanju</li> <li>•Nisu namijenjeni velikim serijama testiranja – pojedinačno testiranje</li> <li>•Zahtijevaju proširenu i snažnu kontrolu kvalitete i mehanizme osiguranja kvalitete</li> <li>•Neki testovi su manje osjetljivi ili manje sigurni od standardnih testova</li> <li>•Većina POCT ima ograničeni rok valjanosti što zahtijeva uključivanje službe nabave i dostave</li> </ul>

## POCT u infektologiji

PREDNOSTI	NEDOSTACI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moguće je neposredno započinjanje antibiotske terapije</li> <li>• Reduciranje nepotrebne upotrebe antibiotika</li> <li>• Skraćenje neizvjesnosti ispitanika do rezultata</li> <li>• Postekspozicijski postupak</li> <li>• Prepoznavanje infektivnog lanca</li> <li>• Reduciranje pre-analitičkog postupka</li> <li>• Širenje dijagnostičkih mogućnosti; neovisno od kultivacije</li> <li>• Bolja suradljivost ispitanika do kojih je teško doprijeti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stariji POCT teže se izvode (prije uvođenja ICA metode)</li> <li>• Nedostatak podataka o osjetljivosti patogena</li> <li>• Povećani rizik zaraze osobe koja izvodi test</li> <li>• Kvalifikacija osobe koja izvodi testiranje može biti neadekvatna</li> <li>• Veća mogućnost previda dvojne ili multiple infekcije nego kod kultivacije</li> <li>• Potreba provedbe posebnih mjera kontrole kvalitete</li> </ul>

Reinert RR.J Lab Med, 2007:31:280

## Praksa temeljena na dokazima – mogućnosti i svrha POCT

- Pomoć u ograničavanju prekomjernog trošenja antibiotika,
- Prevencija širenja rezistencije
- Smanjenje troškova povezanih s daljnjom dijagnostikom i hospitalizacijom
- Smanjenje rizika širenja hospitalnih infekcija
- Najvažniji razlog za izvođenje POCT je u **neposrednom reagiranju kliničara** na pozitivan rezultat.
- Nema svrhe raditi POCT ako rezultat neće utjecati na tijek skrbi o bolesniku ili na smanjenje "gubitka" ispitanika tijekom daljnjeg praćenja zbog kašnjenja u priopćavanju rezultata.

## Ključ uspjeha

- Organizacija i management
  - ↓
  - Održavanje dobrog sustava kontrole kvalitete
- Promjena kliničke prakse



## Point-of-care testiranje

- **SVRHA:** brzo dobiti rezultat koji će utjecati na daljnji postupak s bolesnikom i ordiniranje adekvatne terapije što će rezultirati boljim kliničkim i ekonomskim ishodom
- **PREDUVJET:** adekvatno osposobljeni izvršitelji koji će osigurati dobru kvalitetu usluge i provoditi kontrolu kvalitete.
- Testiranje **IMA SMISLA** samo ako nakon rezultata slijedi neposredna akcija
- **OPTIMALNA INTERPRETACIJA** rezultata usmjerava sljedeći korak u dijagnostici i liječenju

## Umjesto zaključka.....

Robin G. Weiner, Julia K. Tyler: **The impact of point-of-care testing on the diagnosis of infectious diseases – Lab Management.**  
Medical Laboratory Observer 2003.

- “The public is demanding and industry is working hard to develop the rapid, **reliable point-of-care testing** technology needed **worldwide** in these extraordinary times.
- The goal is to make these test systems so **stable**, so **simple** and so **accurate** that anyone, who needs to, can **read** the directions and get **reliable test results** within **minutes**.
- POCT for infectious disease is **everywhere**: hospital emergency rooms, physician offices, community health centers, corporate medical centers, prisons, home care settings, schools and health outreach programs, such as STD or HIV clinics.
- In infectious disease **management**, POCT technology is well positioned to become the **most accessible** diagnostic testing in the **21st century**.”

## Uspješno provođenje POCT

- *“Good management is the art of making problems so interesting and their solutions so constructive that everyone wants to get to work and deal with them.”*

Paul Hawken, Growing a Business

## HVALA NA PAŽNJI!

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
www.CartoonStock.com



“Wouldn't it be easier to get one of those pregnancy testing kits from the chemist Julie?”