

S10 – Laboratorijska medicina temeljena na dokazima**S10-1****Laboratorijska medicina temeljena na dokazima: principi rada**

Christenson RH

Medicinski fakultet Sveučilišta u Marylandu, Baltimore, MD, SAD

Laboratorijska medicina temeljena na dokazima (engl. *evidence based laboratory medicine*, EBLM) osigurava najbolje moguće informacije na temelju kojih se donose odluke. Tehnike EBLM postaju ključan dio rutinskog rada u laboratorijskoj medicini te se temelje na ciklusu od 5 koraka tzv. „A5 ciklus“. Ciklus uključuje 5 važnih koraka: postavljanje pitanja (engl. *ask*), prikupljanje podataka (engl. *acquire*), kritička procjena (engl. *appraise*), primjena (engl. *apply*) i provjera (engl. *audit*). EBLM pristup kroz ciklus omogućava djelovanje u smislu rješavanja svakodnevnih problema.

Proces EBLM započinje postavljanjem kliničkog pitanja. Za oblikovanje pitanja preporuča se korištenje tzv. PICO sustava. PICO je akronim od engleskih riječi bolesnik (engl. *Patient*), intervencija ili pretraga (engl. *Intervention*), usporedba (engl. *Comparator*) i ishod (engl. *Outcome*). Nakon ispravno postavljeno pitanje, PICO sustav omogućava prikupljanje dokaza iz literature koji odgovaraju na postavljeno pitanje. Prikupljanje se može provesti pristupom bazama podataka poput Medline (PubMed), EM-BASE ili Cochrane collaboration pomoću računala priključenog na internet. Ključni pojmovi iz pitanja oblikovanog prema PICO sustavu i pomoću Booleovih operatora olakšavaju pretraživanje. Nakon što se ključna literatura i drugi dokazi pronađu, procjenjuju se pomoću podsjetnika. To je nužno kako bi se utvrdilo treba li pronađena informacija biti uključena u odgovaranje na pitanje. Dokazi se mogu primjeniti u praksi prilagođavanjem informacije svakodnevnoj rutini. Ciklus završava provjerom učinka primjene dokaza.

Na primjeru B tipa natriuretskog peptida (BNP) opisat će se proces EBLM i pokazati korisnost A5 strategije u svakodnevnom radu. Krajnji cilj je bolje razumijevanje primjene EBLM u svakodnevnom radu.

e-pošta: rchristenson@umm.edu**S10 – Evidence based laboratory medicine****S10-1****Evidence-based laboratory medicine: Principles to practice**

Christenson RH

University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Evidence Based Laboratory Medicine (EBLM) involves providing the best possible information on which decisions are based. EBLM techniques are becoming an essential part of routine practice in laboratory medicine and are based on the “A5 cycle”. The A5 cycle signifies Ask, Acquire, Appraise, Apply and Audit. This structure will be used to illustrate how the EBLM approach is actionable in everyday problem solving.

The EBLM process begins with ASKING a clinical question, For question formulation use of “PICO”, an acronym which stands for Patient, Intervention (test), Comparator, and Outcome, is recommended. After the question is properly formulated, the PICO format can be used to Acquire the evidence for addressing the question. Acquisition can be performed at any computer connected to the internet through use of databases such as Medline (PubMed), EM-BASE or the Cochrane collaboration for searching. Using key terms identified from the formulated PICO question in Boolean strategies facilitates the searching process. After key literature and other evidence are located, available checklists can be used for Appraisal of the evidence. This is necessary to determine if the information found should be included in answering the question. Applying the evidence into practice is possible by adapting the information into the practice environment. An Audit of how use of the evidence performed as expected completes the A5 cycle.

The theme throughout this lecture will involve a clinical problem involving B-type natriuretic peptide to illustrate the EBLM process and demonstrate to attendees how helpful the A5 strategy can be utilized in everyday practice. The overall objective of the session is to have attendees better understand the use of EBLM in their everyday practice.

e-mail: rchristenson@umm.edu

S10-2

Medicina temeljena na dokazima – klinička perspektiva

Matijević R

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb

Medicinska praksa zasnovana na dokazima (engl. *Evidence based medicine*, EBM) se definira kao trajni proces učenja koji ujedinjuje moderna medicinska znanja s procesom pružanja zdravstvenih usluga, a sve na dobrobit bolesnika. EBM objedinjuje mogućnost postavljanja kliničkog pitanja u formatu na koji se može naći odgovor u dostupnoj literaturi, znanje pretraživanja literature te adekvatnu procjenu dobivenih informacija. Implementacija EBM u svakodnevnom kliničkom radu korisna je i značajna na više načina. Ona poboljšava njegu bolesnika osiguravajući kvalitetnu i provjerenu skrb i omogućuje izbjegavanje pogrešaka koje mogu biti utužive i pridonosi unaprijeđenju primjenjenih kliničkih postupaka.

Čitav postupak primjene principa EBM sastoji se od 5 koraka:

- 1) Postavljanje pitanja - PICO. Prvi korak u rješavanju kliničkog problema je njegovo definiranje i to prema načelu:

P – pacijent: entitet koji predstavlja ili ima problem

I – intervencija: govori što je učinjeno u pristupu pacijentu

C – usporedba: govori o načinu provođenja istraživanja u svrhu rješavanja problema

O – ishod: rezultat intervencije

- 2) Traženje najboljih dokaza

- 3) Kritička procjena dokaza

- 4) Integracija dokaza i kliničke situacije

- 5) Procjena učinkovitosti, pohranjivanje podataka i rezultata

Problematiku medicine zasnovane na dokazima nemoguće je obrađivati bez spomena Cochrane baze podataka. Ona trenutno djeluje u 91 zemlji a sačinjavaju je: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, CENTRAL, Cochrane Database of Methodology Reviews, NHS Economic Evaluation Database i Health Technology Assessment Reports.

Cochrane Review pruža usluge formuliranja i definiranja pitanja, prepoznavanja i odabira studije, procjenjuje značaj studije, prikuplja informacije koje zatim analizira, prezentira i interpretira kao rezultate. Od izuzetne je važnosti za održavanje nivoa kvalitete informacije činjenica da se podatci redovito obnavljaju.

e-pošta: rmatijev@mef.hr

S10-2

Evidence based medicine - clinical perspective

Matijević R

Medical School, University of Zagreb, Sveti Duh General Hospital, Zagreb, Croatia

Evidence based medicine – EBM is defined as continuous learning process used in order to integrate current medical knowledge into an everyday process of healthcare, both for the benefit of our patients. EBM integrates the process and ability to define clinical question and puts it in the format being suitable to find an answer on it in the available literature. As well as that, EBM concept includes knowledge of the literature search, precise and selective assessment and judgment of information find in the literature. Implementation of EBM into everyday clinical practice is important and useful. It improves the medical care of all patients and it is designed for a specific patient by the process of quality care. It minimizes the risk of medical mistake potentially opening a field of litigation process and finally, improves the use of clinical protocols and guidelines.

The whole process of EBM can be simplified in five steps:

- 1) Asking and defining a clinically important question - PICO. This is a first step in solving a clinical problem. It is based on:

P - patient or entity who had a problem

I – intervention: or what had been done in order to solve the problem in patient or problem approach

C – comparison: defines the way of solving the problem, the way of investigation performed or defined for the purpose of solving a problem

O – outcome: is a result of intervention used in order to assess the benefit or otherwise for specific intervention in order to solve the problem

- 2) Finding the best evidence

- 3) Critical assessment of the evidence found

- 4) Integration of the evidence found and setting the clinical situation and defining a guideline

- 5) Assessment of clinical usefulness, data storage and results assessment

EBM approach and clinical practice based on EBM roles is impossible to explain without mentioning Cochrane collaboration and Cochrane database of systematic reviews. Currently it is present in 91 countries and it includes: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, CENTRAL, Cochrane Database of Methodology Reviews, NHS Economic Evaluation Database and Health Technology Assessment Reports.

Cochrane Review helps in defining and formulating clinical – important question, helps to find and evaluate the studies used for the further assessment, assesses the quality of the studies, collect information for the further analysis and finally, analyses, presents and interprets the results. It is crucially important for the EBM and for maintaining a quality assessment and control.

e-mail: rmatijev@mef.hr

S10-3

Prenatalni probir sindroma Down - dometi i ograničenja

Kralik Oguić S

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Downov sindrom je najčešći genetski uzrok mentalne zaostalosti. U otprilike 92% svih slučajeva prisutna je trisomija 21. Kad govorimo o prenatalnoj dijagnostici sindroma Down mislimo na invazivne postupke kao što je amniocenteza i biopsija korionskih resica, a koje nose sa sobom rizik raznih komplikacija uključujući i pobačaj. Početkom devedesetih godina prošlog stoljeća počinje razvoj metoda probira koje služe u identifikaciji trudnoća s povećanim rizikom sindroma Down koje je potrebno uputiti na invazivnu dijagnostiku.

Istovremeno opažamo veliki napredak u probiru sindroma Down, ali i sve veći broj žena koje rađaju u starijoj dobi kada se i rizik ovog sindroma povećava. To otežava pravu procjenu koliko su nove metode zaista dovele do napretka.

Prve metode probira koje i danas koristimo su dvostruki (hCG i AFP), trostruki (dodatni biljeg nekonjugirani estriol) i četverostruki (dodatni biljeg inhibin A) testovi u drugom tromjesečju trudnoće (15-22 tjedna). Nešto kasnije pojavili su se kombinirani testovi u prvom tromjesečju (11-14 tjedana). Raznim kombinacijama probira postiže se sve veća osjetljivost (do 95%) i sve manja stopa lažno pozitivnih rezultata (2%). Međutim smjernice se uveliko razlikuju od zemlje do zemlje, a u primjeni su višestruke kombinacije s različitim ishodima. Pojedini stručnjaci smatraju da se nije bitno smanjio broj poroda djece sa sindromom Down, a da se broj pobačaja izazvanih dijagnostičkim zahvatima povećao. Otvara se i pitanje odnosa cijene i korisnosti novih strategija probira.

Obradivši podatke većine velikih studija probira sindroma Down može se sa sigurnošću reći da se uvođenjem kombiniranog probira u prvom tromjesečju i njegovom integracijom s rezultatima iz drugog tromjesečja smanjio broj poroda djece sa sindromom Down i ukupan broj amniocenteza i biopsija korionskih resica. Do danas je dokazano da optimalan test probira u prvom tromjesečju mora uključivati kombinaciju rezultata ultrazvukom izmjerenog nuchalnog nabora i plazmatskog proteina A pridruženog trudnoći (PAPP-A), a da je potpuno svejedno da li će se kao treći biljeg koristiti inhibin A, slobodna beta podjedinica hCG-a ili ukupni hCG. U drugom tromjesečju optimalno je koristiti 4 ili eventualno 3 biljega (bez inhibina-A). U usporedbi strategija kombiniranja testova prvog i drugog tromjesečja najbolji omjer cijene i korisnosti pokazao je kontingentni pristup u odnosu na integrirani i

S10-3

Prenatal screening of Down syndrome

Kralik Oguić S

Clinical Institute for Laboratory Diagnostics, Zagreb Clinical Hospital Centre, Zagreb, Croatia

Down's syndrome is the most common genetic cause of mental retardation. Trisomy 21 is present in approximately 92% of all cases. Prenatal diagnostics of Down's syndrome includes only invasive procedures as amniocentesis and chorionic villus sampling which carry procedure-related risk with miscarriages as the worse. In the early 90's in the last century the development of screening methods started which provided identification of pregnancies with increased risk of Down syndrome necessary to offer prenatal diagnosis.

At the same time a great progress in Down's syndrome screening is detected but also a proportion of women giving birth at older ages. It makes the estimation of efficacy of new screening methods more difficult.

First screening methods in second trimester of pregnancy (15-22 weeks) are still in use: double test (AFP and hCG), triple test (addition of unconjugated estriol) and quad test (addition of inhibin-A). Combined screening test in first trimester (11-14 weeks) came later. With different combinations of screening tests better sensitivity (95%) and lower false positive rate (2%) is achieved. Nevertheless the recommendations are various from country to country and efficacy is different depending on methods used. Some authors claim that the number of births of children with Down's syndrome is not significantly reduced and that even the number of miscarriages induced with invasive diagnostic procedures is growing. There is also a question of cost-benefit ratio of different strategies.

Comparing the data from large population studies we can conclude that the introduction of a combined risk assesment in the first trimester and its integration with second trimester results reduced the number of infants born with Down's syndrome and also the number of chorionic vilus samplings and amniocentesis. It is also proved that optimal first trimester screening test combines nuchal translucency and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) with the third marker but it is irrelevant whether is it total hCG, free beta-hCG or inhibin A, there is no difference in screening performance. Quad or triple test is the optimal choice for second trimester screening. When comparing cost effectiveness of three different strategies in combining results from first and second trimester screening (integrated test, sequential screening and contingent screening) contingent screening is the

sekvencijalni. U kontingentnom pristupu kombinirani test u prvom tromjesečju dijeli trudnice u tri grupe: visokog, srednjeg i niskog rizika. Ženama s visokim rizikom predlaže se odmah invazivna dijagnostika, nisko rizične se uopće dalje ne testiraju, a one sa srednjim rizikom se šalje na trostruki ili četverostruki test u drugom tromjesečju pa se izračunava integrirani rizik svih biljega.

Zaključno možemo reći da su metode probira sindroma Down danas vrlo djelotvorne, ali ovako velika raznovrsnost izbora i njihove kombinacije zbunjuje i trudnice i liječnike, a i nas u kliničkom laboratoriju na kojima je odluka odabira što od svega toga možemo ili moramo ponuditi.

e-pošta: skralik@kbc-zagreb.hr

S10-4

Racionalno korištenje metaboličkog laboratorija

Fumić K

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Područje nasljednih metaboličkih bolesti brzo se razvija i postavlja sve više zahtjeve pred liječnike, medicinske biokemičare, roditelje, a i cjelokupnu zajednicu koja na njih treba odgovoriti. Za sada je poznat mehanizam nastanka više od 500 nasljednih metaboličkih poremećaja kod kojih se mogu prepoznati promjene na razini metabolita, enzima ili gena. Metabolički laboratoriji za primarno i/ili selektivno traganje za nasljednim metaboličkim bolestima trebali bi odgovoriti izborom najoptimalnijih metoda i postupaka kako za otkrivanje, tako i za praćenje tijeka liječenja velikog broja takvih rijetkih bolesti. Te osobitosti određuju metaboličke laboratorije neovisno o njihovoj organizaciji. Kako bi se što racionalnije iskoristila laboratorijska oprema i stručni kadar, te tako omogućila savjesna primjena najboljih dokaza za donošenje odluka u dijagnostici i liječenju određenog bolesnika s nasljednom metaboličkom bolesti, preporuka je da jedan metabolički laboratorij pokriva potrebe stanovništva od oko 4.000.000 stanovnika.

Kontinuirana edukacija treba olakšati manje upućenim liječnicima odabir metaboličkih pretraga sa svrhom što ranijeg otkrivanja metaboličkih bolesti, što je preduvjet njihovog uspješnog liječenja i smanjenje broja nepotrebnih pretraga koje značajno otežavaju rad metaboličkog laboratorija. Naime, iako je velik broj normalnih nalaza jedna od uobičajenih karakteristika takvih laboratorija, potreb-

preferred option. In contingent screening the first trimester results are used to categorise women as high, intermediate or low risk. High risk women are offered early diagnosis, low risk women do not go second trimester testing and intermediate risk women are offered second trimester testing.

We can conclude that screening methods of Down's syndrome provided today are very effective but variety of choices is too big. It is confusing for both patients and doctors but also for us who work in clinical laboratory when we have to define which type of tests will be included in screening we can offer.

e-mail: skralik@kbc-zagreb.hr

S10-4

Rational use of the metabolic laboratory

Fumić K

Clinical Institute of Laboratory Diagnosis, Zagreb University School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, Croatia

The area of hereditary metabolic diseases develops quickly and sets even higher demands to physicians, medical biochemists, parents and the whole community that has to respond to them. Up to now we are familiar with the mechanism of development of more than 500 hereditary metabolic disorders where one can recognize changes on the level of metabolites, enzymes or genes. Metabolic laboratories for primary and/or selective search for hereditary metabolic diseases should respond with an array of the most optimal methods and procedures for detecting a disease as well as for treatment monitoring of a great number of such rare diseases. Those characteristics determine metabolic laboratories independently of their organization. In order to use the laboratory equipment and professional staff as rational as possible and thus to enable conscientious application of the best evidence for decision making in diagnostic and treatment of a certain patient with a hereditary metabolic disease, it is recommended that one metabolic laboratory covers needs of 4,000,000 citizens.

Continuous education should ease a choice of metabolic tests to less informed physicians with the aim of the earliest possible detection of a metabolic disease, what is also a precondition for a successful treatment and a decrease in number of unnecessary tests that make the work of a metabolic laboratory significantly complicated.

no je što bolje postaviti indikacije za pojedine pretrage. Jedno od načela koje bi liječnici trebali usvojiti u slučajevima kad bolesnik nije ugrožen je odabir najprije onih pretraga koje mogu otkriti lječive ili češće bolesti, pa tek ukoliko se te ne otkriju, tražiti rijetke i neliječive.

Takav način rada podrazumijeva aktivnu suradnju liječnika s medicinskim biokemičarima, što je preduvjet racionalnog korištenja metaboličkog laboratorija.

e-pošta: ksenija.fumic@zg.htnet.hr

S10-5

U traganju za idealnim pokazateljem kontrole glikemije

Vučić Lovrenčić M

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma
Vuk Vrhovac, Zagreb

Neprijeporno je dokazano da je dobra kontrola glikemije ključni preduvjet za sprečavanje razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Međutim, praćenje i procjena kontrole glikemije još uvijek su predmetom brojnih kontroverzi. Unatoč tehnološkom napretku i dobroj edukaciji, rezultati samomjerenja glukoze u plazmi koje pomoću glukometara provode oboljeli od šećerne bolesti još uvijek nisu dovoljno pouzdani. Kontinuirano mjerenje glukoze u plazmi pomoću potkožnih senzora nije široko dostupno radi visoke cijene, a interpretacija rezultata zahtijeva dodatna istraživanja utemeljena na dokazima.

Stoga je laboratorijsko mjerenje hemoglobina A1c i dalje nezaobilazni čimbenik kontrole i kliničkog praćenja šećerne bolesti. Potreba za harmonizacijom hemoglobina A1c dovela je do kontroverznog ishoda: NGSP sustav standardizacije osigurava sljedivost rezultata prema ključnim kliničkim studijama utemeljenim na dokazima gdje je utvrđena veza između razine glikemije izražene preko hemoglobina A1c i rizika za razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti; IFCC sustav standardizacije osigurava sljedivost prema referentnoj analitičkoj metodi, ali su radi specifičnosti metode rezultati značajno niži, što bi prema interpretaciji kliničkih dijabetologa moglo dovesti do pogrešaka u liječenju i ozbiljno ugroziti skrb o oboljelima od šećerne bolesti.

Ovaj prijedor doveo je do ideje jedne temeljite revalorizacije hemoglobina A1c, na način da se pribave prošireni

Although a great number of test results presents one of the usual characteristics of such laboratories, it is necessary to set the indications for certain tests as well as possible. One of the principles that should be adopted by physicians in cases when patient's life is not in danger is first to choose those tests that can detect curable and more common diseases. Only after they are not detected one should search for rare and incurable diseases. Such way of work requires and understands active physician's cooperation with medical biochemists, what represents a prerequisite for rational utilization of metabolic laboratory.

e-mail: ksenija.fumic@zg.htnet.hr

S10-5

In search of an ideal glycemic control indicator

Vučić Lovrenčić M

Vuk Vrhovac University Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, Zagreb, Croatia

There is plenty of evidence implicating tight glycemic control as a key-postulate for prevention of chronic diabetic complications. However, monitoring and assessment of glycemic control is still controversial. Despite advances in technology and patient education, results of self-control glucose monitoring performed by the diabetic patients are still uncertain. Continuous subcutaneous glucose monitoring by the use of appropriate sensors is limited in use because of high costs, and accurate result interpretation needs additional evidence-based studies.

Thus, laboratory measurement of hemoglobin A1c remains an inevitable factor in the control and clinical monitoring of diabetes mellitus. A need for harmonization of hemoglobin A1c lead to a controversial outcome: NGSP-standardization system enabled traceability of results to the landmark clinical evidence-based studies with established correlation between glycemic control, expressed as hemoglobin A1c and risk for development of chronic diabetic complications; IFCC-reference system enables traceability to the analytical reference method, giving significantly lower results due to its specificity which, according to the interpretation of clinical diabetologists might lead to the treatment errors and serious deterioration in the care for diabetic patients.

This controversy resulted into idea of a complete revalorization of hemoglobin A1c in terms of obtaining extended evidence of its correlation with an average glycemia, wi-

dokazi o njegovoj korelaciji s prosječnom glikemijom, koji bi u konačnici omogućili izražavanje rezultata hemoglobina A1c u obliku ekvivalenata prosječne glikemije. Iako su rezultati multicentričnog istraživanja potvrdili korelaciju i osigurali dovoljno podataka za matematičku konverziju hemoglobina A1c (%) u ekvivalente prosječne glikemije (mmol/l), značajan rasap vrijednosti uočen već u kontroliranoj populaciji pacijenata uključenih u istraživanje, čine primjenu ovog modela u općoj populaciji upitnom. Stoga će tek daljnja istraživanja omogućiti odabir idealnog pokazatelja kontrole glikemije.

e-pošta: vucic@idb.hr

th an ultimate goal of expressing hemoglobin A1c results as equivalents of average glycemia. Albeit respective multicentric study results confirmed correlation and ensured enough data for the mathematical conversion of hemoglobin A1c (%) into derived average glycemia equivalents (mmol/l), a significant dispersion of values in the controlled study population made extrapolation of this model to the general population questionable. Thus, further research is needed to provide choice for an ideal indicator of glycemic control.

e-mail: vucic@idb.hr



diagnostico
skalpeli

Ljudevita Juraka 24 - 10090 Zagreb
Tel. 01 377 84 84 - Fax. 01 377 85 58
e-mail: skalpeli@skalpeli.hr - www.skalpeli.hr

HumaStar 600

Automatski analizator za kliničku kemiju

BRZ

- do 600 testova/h, maks. 770 testova/h sa ISE
- hladena komora za 48 reagensa
- 5 stalaka za 95 uzoraka, uključujući STAT
- 160 reakcijskih kiveta u dva odvojena reakcijska područja



JEDNOSTAVAN

- barkodirani Human sistemski reagensi (4 otvorena kanala)
- ISE modul za Na, K, Cl
- automatsko razrjeđivanje
- operativni program koji se temelji na Windows XP i Vista



EKONOMIČAN

- velika stabilnost reagensa u analizatoru
- reakcijske kivete za višekratnu upotrebu
- potrošnja vode: 4L/sat
- LIS sučelje



Human

Diagnostics Worldwide

Ortho Clinical Diagnostics

a *Johnson & Johnson* company

Novo!



VITROS[®] System 3600
Immunodiagnostic



Novo!

VITROS[®] Integrated 5600



MicroWell™



Intellicheck®



MicroSensor™



MicroSlide™



MicroTip™

*Vaši
nalazi
mijenjaju
živote pacijenata.*

*Iza toga
stoje naši analizatori.*

MEDITRADE H

Črnomerec 31a, 10000-Zagreb, Hrvatska
Tel. +385 1 33 89 931, Fax. +385 1 33 89 939
milka.kasal@meditrade-h.hr