

Zpráva ze zasedání poradního sboru odborníků na téma

## **POCT v diagnostice respiračních onemocnění mimo mikrobiologickou laboratoř**

Datum konání 22. 2. 2023

Místo konání: Hotel Novotel Praha, Kateřinská 38, Praha 2

### **Shrnutí:**

**I:** POCT respiračních infekcí je založené na PCR, ale existují přístroje využívající izotermální amplifikace DNA (vč. ID Now). Výsledek lze obdržet rychle (bez snížení kvality výsledků) – odpadají procesy spojené se zasíláním vzorku do laboratoře a výsledků zpět.

Byl uvažován model satelitních laboratoř, propojených s centrální laboratoří, která provádí dodatečné testy s cílem zajištění komplexní mikrobiologické diagnostiky. Tento systém je funkčně zaveden v jiných státech (Nizozemí, Belgie).

**II:** Česká společnost klinické biochemie se zasadila o to, aby byl PCR test na průkaz SARS-CoV-2 dostupný i v zařízeních, která mají pouze oddělení klinické biochemie. Je potřeba definovat patogeny, jejichž vyšetření by mělo být dostupné ve všech nemocnicích, přijímajících akutní pacienty. Menší okresní nemocnice nemohou provádět POCT zaměřené na jiné respirační viry či streptokoky, čímž se snižuje dostupnost péče v určitých regionech. kód 82301 (PCR testování pro SARS-CoV-2) nově umožňuje použít i jiné metody, než PCR (např. izotermální amplifikaci).

Nelze požadovat standardy GLP mimo laboratorní pracoviště – přístroj POCT má dávat spolehlivé výsledky a automatická interpretace je žádoucí. Je potřeba výsledek interpretovat v kontextu celkového stavu pacienta, a případně zajistit doplňující diagnostiku. Vykazování POCT by mělo sloužit jako orientační nástroj k indikaci dalších vyšetření. Satelitní laboratoře mohou být jak v rámci nemocnic, tak např. v rámci města (Nizozemí) či regionu (Skotsko).

**III:** Využití POCT diagnostiky v ordinaci PL může mít smysl, pokud přinese změnu v přístupu k léčbě pacienta (nikoli pro symptomatickou léčbu). Je zapotřebí definovat pacienty, které má smysl testovat (omezení nadužívání), a mít k dispozici spolehlivé a rychlé testy, za přijatelnou cenu a s měřitelnou kvalitou.

**IV:** Praktičtí lékaři jsou situací někdy nuceni používat kombinované testy, vykazované jako testy Covidové. Tento stav je nyní tolerován – na seznamu MZ ČR navíc žádný kombinovaný test uveden není. Výsledek testu je důležitý v praxi pro práci s rodiči – ujasnění prognózy a odhadu průběhu onemocnění, případně změna léčebného algoritmu.

Citlivost antigenních testů je výrazně nižší v porovnání s molekulárními testy. POCT u respiračních infekcí by mohlo vést rovněž ke zlepšení surveillance těchto onemocnění, možnost testování by měla být dostupná i v malých nemocnicích s akutními příjmy.

**V:** CRP test je dostupný v ambulancích PLDD. Dále jsou používány antigenní testy, a běžně také glukometry, pulzní oxymetry či kultivační testy Uricult k diagnostice infekcí močových cest. S ohledem na respirační nákazy by lékaři uvítali možnost využití přístrojů ke kombinované detekci více vyvolavatelů, a to nejen v sezoně respiračních infekcí (SARS-CoV-2, virus chřipky typu A/B, RSV a GAS).

**VI:** Koncept jediného přístroje k diagnostice respirační nákaz je reálný, je však složitější obsluha takového přístroje. To opět podporuje myšlenku satelitních laboratoř. Zde by však

měla být kvalifikovaná obsluha – vysokoškolsky vzdělaný pracovník. V rámci multiplexů pak má smysl spojovat vyšetření na agens, která způsobují onemocnění s podobným klinickým obrazem. POCT v ordinaci PL má naopak přínos v tom, že lékař vidí klinický obraz pacienta.

**VII:** V rámci molekulárních NAAT (nucleic acid amplification tests) metod jsou kromě PCR využívány i další metody – NEAR (IdNow), HDA, LAMP. V návaznosti na pandemii COVID-19 se objevily guidelines, které podporují testování pomocí nových metod (WHO a ESCMID). CDC doporučuje použití NAAT v diagnostice chřipky, IDSA (Infectious Diseases Society of America) podporuje používání rychlých molekulárních testů (včetně NAAT) místo rychlých antigenních testů (RIDT) u ambulantních pacientů pro zlepšení detekce viru chřipky. Společnosti IDSA a PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society) doporučují molekulární testování k průkazu infekce GAS – potvrzení pozitivního výsledku je mnohem kratší než u kultivace. CDC doporučuje testování k průkazu onemocnění způsobeného RSV, jehož klinické příznaky mohou být nespecifické a překrývat se s jinými virovými respiračními infekcemi.

ID Now je jednou z nejrychlejších metod molekulárního testování na trhu. Test na COVID-19 poskytne pozitivní a negativní výsledek do 6 min, resp. < 12 min, při diagnostice chřipky A/B a infekce způsobené virem RSV je 5 min, resp. 13 min, a při diagnostice infekce způsobené GAS 2 minuty, resp. do 6 minut. ID Now má senzitivitu v závislosti na typu agens mezi 93–100 % a specifitou 93–99 %.

**VIII:** Indikace konkrétního testu ID-Now se odvíjí od klinického obrazu pacienta (tj. obvykle není nutné sekvenční testování na všechny uvedené respirační patogeny).

V USA bylo ID Now využíváno v době pandemie v lékárnách k testování na COVID-19. Použití ID Now se minimalizuje preanalytické a postanalytické chyby a výrazně se zvyšuje přesnost a spolehlivost vyšetření. Česká republika se během několika let stala lídrem ve využití POCT v Evropě.

**IX:** Problematiku využití POCT lze rozdělit na rovinu pacientů přicházejících do lůžkového zařízení (akutní příjmy, satelitní laboratoře v rámci nemocnic) a na rovinu pacientů v primární péči. V primární péči mohou POCT doplňovat či nahrazovat antigenní testy.

Bylo by dobré upravit/rozšířit stávající výkon, nebo vytvořit nový výkon, vhodný pro daný typ testování.

## **Seznam účastníků:**

### Panel odborníků:

MUDr. Jana Amlerová (Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP)

Ing. Jan Beneš (Komise pro zdravotnické prostředky SZP)

MUDr. Hana Cabrnchová (Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost)

prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D. (Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP)

Ing. Miroslav Jankůj, Ph.D. (Oddělení ambulantních zdravotnických zařízení VZP)

MUDr. Richard Pikner, Ph.D. (Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP)

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D. (Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP)

MUDr. Petr Šonka (Sdružení praktických lékařů)

MUDr. Jan Wolf, MBA (Oddělení zdravotnických prostředků a cenové a úhradové regulace, Odbor léčiv a zdravotnických prostředků MZ ČR)

### Abbott:

Andrzej Parys (Business Development Manager Eastern Europe)

Karolína Matoušková (ARDx Sales Representative)

Wisam Haddadin (Market Access Director, EEMEA)

Rajeeb Debray (Director, Medical and Scientific Affairs – Europe)

Maciej Ziobro (Market Access Manager)

## **Cíl poradního sboru:**

Cílem setkání bylo diskutovat

- současné možnosti molekulární POCT diagnostiky v oblasti respiračních onemocnění včetně jejich výhod a nevýhod,
- ideální způsob organizace testování a klinická doporučení pro použití těchto metod,
- regulační a úhradové aspekty.

## I.

Po úvodním slovu dr. Doležala vystoupil prof. Dřevínek se svým sdělením na téma **POCT respiračních onemocnění založené na detekci nukleové kyseliny**.

Pojem POCT (point-of care testing) označuje testování prováděné v místě péče („u lůžka“), resp. v blízkosti místa péče, jehož výsledky jsou k dispozici (téměř) okamžitě. Tyto testy provádí personál, který není vzdělán a kvalifikován pro laboratorní práci. Diagnostika založená na vyšetření DNA (jako je i POCT) cílí na předem zvolený mikroorganismus (patogen-specifické vyšetření) nebo na předem zvolené mikroorganismy (patogen-specifické vyšetření v multiplexu – těchto se využívá u syndromů, jako jsou respirační infekce, meningitidy či střevní infekce, jejichž původci vyvolávají podobnou symptomatologii).

Nejběžnější a nejdéle používané přístroje pro POCT respiračních infekcí jsou založené na metodě polymerázové řetězové reakce (**PCR**). Z těchto lze zmínit přístroj GeneXpert, který v rámci jednoho vyšetření umožňuje diagnostiku chřipky typu A i B a infekce RSV (výsledek do 20 min), infekce *S. pyogenes* (výsledek do 20 min) a chřipky typu A/B, infekce RSV a SARS-CoV-2 (výsledek do 60 min). Přístroj je schopen prokázat rovněž *M. tuberculosis* (s výsledkem do 80 min). Obdobný je přístroj Liat, který umožňuje diagnostiku chřipky typu A/B společně s infekcí RSV, případně i s infekcí SARS-CoV-2, a rovněž průkaz infekce *S. pyogenes*. Na metodě PCR je založený rovněž unikátní multiplexní systém FilmArray, který je například v rámci panelu pneumonií schopen odhalit asi 30 různých agens včetně vyšetření genů spojených s rezistencí. Tento přístroj je využíván na lůžkovém oddělení KAR ve FN Motol (přístroj obsluhují intenzivisté, k získaným výsledkům se vyjadřují mikrobiologové).

K dispozici jsou dále přístroje založené na metodě **izotermální amplifikace DNA**. Jedná se o přístroj Amplex využívající techniku LAMP (loop-mediated isothermal amplification), který umožňuje diagnostiku (pouze) infekce SARS-CoV-2 (výsledek do 25 min), nebo přístroj ID Now, jenž umožňuje průkaz infekce SARS-CoV-2 (výsledek do 25 min), *S. pyogenes* (výsledek do 6 min) či RSV (výsledek do 13 min) a diagnostiku chřipky typu A/B (výsledek do 13 min), a je tak z uvedených přístrojů nejrychlejší. Přístroje Amplex a ID Now nejsou k dispozici v multiplexovém uspořádání.

Mezi nevýhody těchto uzavřených systémů pro POCT patří relativně vysoká cena za vyšetření pohybující se od cca 600 Kč (ID Now) po cca 3 500 Kč (FilmArray), nástrahy v automatických odečtech a v interpretaci (přístroj nabízí rovnou výsledek, avšak interpretace automaticky nemusí být vždy správná) a tendence k vyslovení negativity v případě negativního nálezu (pokud test vyjde negativní, obzvláště v multiplexovém uspořádání, může vést tento výsledek lékaře k přesvědčení, že pacient je negativní, ačkoliv může být přítomno jiné infekční agens, které vyšetřovaným panelem nelze odhalit). Přístroje pro POCT jsou prezentovány jako snadné na obsluhu a zpracování materiálu, nicméně prof. Dřevínek se setkal s tím, že se změnou personálu obsluhujícího daný přístroj pro POCT došlo k nárůstu počtu nevyšetřitelných vzorků. Bylo by tedy zřejmě vhodné, aby osoby zajišťující obsluhu a údržbu přístroje měly určité základní „návyky z laboratoře“. Specifickou problematikou u POCT je pak kontrola kvality, která se v laboratořích provádí v určitých odstupech běžně.

Vlastní vyšetření u POCT trvá krátce, neboť probíhá pouze analýza vzorku a odpadají procesy, které zdržují (dodání vzorku do mikrobiologické laboratoře, jeho zpracování a předchystání, dodání výsledku). POCT tedy má smysl, pokud je „po ruce“ klinickému pracovišti a je dostupné 24 hodin denně. Z pohledu mikrobiologa smysluplné POCT nabízí vyšetření, které je jakoby v režimu statim (je žádoucí mít danou informaci rychle k dispozici)

a je jinak nedostupné (to se týká např. i odlehlých oblastí v ČR). Jak informoval prof. Dřevínek, výbor Společnosti pro lékařskou mikrobiologii (SLM) ve spolupráci s Národním institutem pro zvládání pandemií (NIZP) MZ ČR schválil postup určující, kdy je indikováno vyšetření na respirační infekce. Podle tohoto postupu by vyšetření pomocí multiplexů (standardní RT-PCR nebo POCT) zaměřených na detekci běžných agens (SARS-CoV-2, virus chřipky A/B, RSV aj.) mělo být prováděno pouze v případě, že pacient má závažné příznaky respiračního onemocnění a vyžaduje hospitalizaci, nebo se jedná o pacienta s rizikovými faktory závažnějšího průběhu onemocnění.

Z pohledu mikrobiologa se POCT jeví jako „černé skříňky“, které samy vyhodnocují (brání jiné interpretaci) a mají omezené diagnostické spektrum. Jejich snadné použití může svádět k nadužívání. Není jasné, kdo zodpovídá za údržbu přístrojů a kontrolu kvality a jak má být výkon vykazován. POCT může být také spojeno s rizikem rozpojení komplexní mikrobiologické diagnostiky (pokud se vzorek nedostane do mikrobiologické laboratoře, neprojde všemi možnými vyšetřovacími postupy, které se navzájem doplňují a určují závěrečný výstup). To by však mohl řešit **model satelitních laboratoří** (ordinace nebo lokální laboratoře používající rychlotesty), které by byly propojené s centrální laboratoří, jež provádí další vyšetření, analyzuje jednotlivé výstupy, syntetizuje je a poskytuje klinickou konzultaci. V některých evropských státech (např. Nizozemí či Belgie) je tento systém již zavedený a dobře fungující (širší vyšetřování je centralizováno do velkých mikrobiologických laboratoří, na něž jsou napojené satelitní laboratoře zajišťující rychlou diagnostiku).

## II.

Po přednášce prof. Dřevínka následovala panelová diskuse.

Jak uvedl prof. Dřevínek veškerá mikrobiologická vyšetření založená na PCR jsou vykazována **mikrobiologickou odborností** (to se týká např. i systému FilmArray využívaného na lůžkovém oddělení KAR ve FN Motol, viz výše, jehož použití musí být vykázáno mikrobiologem). Mikrobiologové (i intenzivisté) však tento postup kvitují, neboť je zajištěna kontrola, údržba a stav přístrojů. Jak dodal prof. Dřevínek, systém ve FN Motol je zároveň dobrým příkladem modelu satelitních laboratoří (jednotlivé kliniky jako satelitní laboratoře a mikrobiologie jako centrální laboratoř). Mikrobiologická laboratoř ve FN Motol neposkytuje péči mimo toto zdravotnické zařízení a nepřijímá vzorky „z venku“.

Prim. Pikner informoval, že Česká společnost klinické biochemie se v minulosti významně zasadila o to, aby byl PCR test na průkaz SARS-CoV-2 dostupný nejen ve zdravotnických zařízeních, která mají oddělení mikrobiologie, ale i v zařízeních, která mají oddělení **klinické biochemie**. Menší okresní nemocnice, které mají většinou jen jednooborovou (biochemickou) laboratoř, mohou v současné době provádět vyšetření na SARS-CoV-2, nemohou však provádět a vykazovat POCT zaměřené na jiné respirační viry či streptokoky, čímž se snižuje dostupnost péče v určitých regionech. Pacient s respiračním selháním potenciálně virové etiologie v menší nemocnici by přitom měl mít stejný přístup k diagnostickým metodám nebo nejprve projít selekcí na centrálním příjmu. Mikrobiologická laboratoř ve FN Plzeň přijímá externí vzorky, odezva je zde výrazně delší než u interních vzorků. Bylo by vhodné zamyslet se nad tím, co dělat v situacích, kdy je problémem časová dostupnost vzhledem k vzdálenosti u rizikových pacientů (pacienti s vysokým rizikem progresu do hospitalizace) a v případech, kdy je možná cílená intervence (antivirotika). Společnost pro lékařskou mikrobiologii by měla **definovat zásadní patogeny, jejichž vyšetření by mělo být dostupné ve všech nemocnicích, které přijímají akutní pacienty**. Dr. Doležal shrnul, že systém je vyladěný na

záchyt SARS-CoV-2, nereflektuje však ostatní patogeny (úhradově, ani nastavením satelitních laboratoří).

Co se týká vykazování, dr. Wolf připomněl, že **kód 82301** (detekce nukleové kyseliny SARS-CoV-2 pomocí metody PCR) není vázaný jen na odbornost 802 (lékařská mikrobiologie), ale i na další pracoviště (klinická biochemie a laboratoř lékařské genetiky).<sup>1</sup> Vyšetření však nemůže být vykazováno např. na ARO, neboť pracoviště musí mít určitou formu akreditace a být zapojeno v systému řízení kvality. Dr. Wolf zdůraznil, že u kódu 82301 se jedná pouze o metodiku PCR (nikoliv o metody podobné PCR), využití přístrojů založených na jiné metodě než PCR pod tímto kódem tedy není vykazatelné. V reakci na to prof. Dřevínek upřesnil, že kód 82301 na základě opatření VZP vydaného v lednu 2022 již nezahrnuje pouze PCR, ale i **jiné molekulární metody** včetně NEAR (nicking enzyme amplification reaction) tak, aby mohl být kód uplatňován i s příchodem nových metod včetně izotermální amplifikace (v seznamu zdravotních výkonů MZ ČR se zatím tato změna neprojevila).

Jak připomněl dr. Wolf, používání *in vitro* diagnostických přístrojů v ČR se řídí nařízením Evropského parlamentu IVDR (In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation) z roku 2017, které striktně definuje, co je považováno za *in vitro* diagnostiku, jak mají tato přístroje vypadat, jak se má provádět kontrola kvality aj., a zákonem č. 375/2022 Sb., jenž shrnuje a upřesňuje vybraná témata, která nejsou obsažena v IVDR. **Automatická interpretace** je v rukou výrobce, který musí zajistit, že systém zhodnocení výsledku odpovídá. Podle IVDR by se tedy odborná (např. mikrobiologická) pracoviště i přes svoji zkušenost, schopnost a ochotu neměla interpretaci výsledků zabývat. Jak dále uvedl dr. Wolf, pokud systém vykáže hodnotu, která se neshoduje s odborným posouzením dílčích hodnot, bylo by správným postupem zahájit proceduru v rámci systému vigilance (oznámení podezření na nežádoucí příhodu). Tím se záležitost dostane do mezinárodního procesu posouzení vigilance a posléze až k výrobcí, který musí vyhodnotit podezření na nežádoucí příhodu (v případě falešně pozitivního výsledku). Poněkud jiného názoru byla dr. Amlerová – je jistě nutné a žádoucí, aby se POCT diagnostika rozvíjela, zároveň je však žádoucí, aby zde byl určitý **dohled**, supervize SLM. Mikrobiologické nálezy je vždy nutné interpretovat v souvislosti se stavem pacienta, proto v případě, že výsledek POCT není v souladu s tím, co u daného pacienta očekáváme, musí následovat další diagnostika. Dle názoru dr. Amlerové by tedy POCT diagnostika neměla být zcela odtržena od standardní mikrobiologické diagnostiky, naopak by zde měla být kontinuita.

Co se týká **vykazování POCT**, dle názoru dr. Wolfa by mohlo být smysluplné, kdyby použití těchto metod hradila nemocnice ze svého s tím, že by sloužily jako orientační nástroj k indikaci dalších vyšetření založených na řádných diagnostických metodách, jež by pak zdravotnické zařízení vykazovalo pojišťovně.

Jak dále uvedl dr. Wolf, po pracovnících obsluhujících přístroje pro POCT z podstaty věci není možné požadovat „**návyky z laboratoře**“ (GLP – správná laboratorní praxe), neboť pak by již nešlo o POCT diagnostiku. Přístroje pro POCT by měly být „blbuvzdorné“ a spolehlivě použitelné odborným personálem a možnost jejich používání by neměla být podmíněna znalostí GLP. Za **kontrolu kvality** a **servis** přístrojů pro POCT zodpovídá jednoznačně výrobce (má přitom možnost svěřit ji do rukou třetí firmy), **bezpečnostně technické kontroly** (BTK) je ovšem povinno vykonávat zdravotnické zařízení. Výrobce může poskytnout metodiku či procedurální kroky, které musí v rámci BTK proběhnout, za BTK však zodpovídá zdravotnické zařízení.

Mohlo by se zdát, že z hlediska kontroly kvality a splňování compliance k IVDR se POCT diagnostika blíží antigenním testům na SARS-CoV-2, nicméně jak poznamenal dr. Šonka, antigenní testy jsou zcela bez kontroly a kvalita těchto testů je velmi různá. U přístrojů pro

POCT, které mají praktičtí lékaři ve svých ambulancích, jsou nutné BTK a probíhají rovněž **externí hodnocení kvality** (EHK) (nejméně 1x ročně). Pokud lékař nedoloží jejich absolvování, pojišťovna může odmítnout vyšetření uhradit. Na druhou stranu, jak upozornil prim. Pikner, kontrola kvality 1x ročně u je přístrojů pro POCT problematická a nemá příliš logiku, neboť každá cartridge je sama o sobě ojedinělá a nejsou zde žádné dlouhodobé šarže, kontroluje se tedy spíše funkčnost přístroje. I tyto údaje však jsou přínosné, jelikož umožňují porovnání jednotlivých používaných technologií. Ty je pak možné s odstupem času hodnotit a vyvodit doporučení do praxe. Externí hodnocení kvality u POCT probíhá stejným způsobem jako v laboratořích, a tedy nezávisle na výrobci (zajišťují ji mezinárodně akreditované společnosti).

Co se týká **modelu satelitních laboratoří**, ty mohou být v rámci nemocnic, ale i mimo ně, například v rámci města (jako např. v Nizozemí), případně i v rámci regionu (Skotsko). Důležitá je zde propojitelnost informačních systémů, aby laboratoře mohly výsledky sdílet.

### III.

Dalším přednášejícím byl dr. Šonka, který krátce pohovořil na téma **Možnosti POCT diagnostiky respiračních infekcí v moderní ordinaci praktického lékaře v ČR.**

Dr. Šonka zopakoval, že POCT představuje testování v místě poskytování péče, které přináší okamžité podklady pro klinické rozhodování. Může se jednat o laboratorní vyšetření nebo o přístrojovou diagnostiku, může být využíváno při akutních stavech i při dispenzarizaci (např. INR). POCT diagnostika zvyšuje kvalitu a bezpečnost péče, racionalizuje odesílání pacientů do sekundární péče, zvyšuje komfort pacienta i lékaře, a v důsledku tak posiluje vztah mezi pacientem a lékařem. V poslední době došlo k významnému rozšíření POCT výkonů hrazených v ambulanci PL zdravotními pojišťovnami – v roce 2021 počet těchto výkonů vzrostl na čtyřnásobek v porovnání s rokem 2007 a v přípravě je například i POCT ultrazvuk. V ordinacích PL je tedy v současnosti POCT poměrně běžné a z hlediska využití POCT se Česká republika v rámci Evropy posunula na špičku. V oblasti POCT diagnostiky respiračních infekcí mají lékaři k dispozici vyšetření sedimentace, CRP (orientační posouzení etiologie infekce), Streptest a antigenní test na SARS-CoV-2.

Využití POCT diagnostiky k určení původce u virových respiračních infekcí v ordinaci PL může mít smysl, **pokud tato informace přinese změnu v přístupu k léčbě pacienta** – např. povede k použití vhodného antivirotika u definovaného pacienta, který bude profitovat z léčby. To se týká především nemocných s COVID-19 (pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Paxlovid či Lagevrio, přičemž pacienty, u nichž je indikována léčba těmito antivirotiky, definuje mezioborové stanovisko<sup>2</sup>) či pacientů s chřipkou (přípravek Tamiflu pro rizikové pacienty, jejich definice je obdobná) a do budoucna snad i pacientů s infekcí RSV (specifická antivirotika v pokročilých fázích klinického hodnocení). Naproti tomu **nemá smysl testovat pacienta, který bude léčen symptomaticky.**

**Je tedy zapotřebí precizně definovat pacienty, které má smysl testovat** (aby nedocházelo k nadužívání), a **mít k dispozici spolehlivé a rychlé testy, za přijatelnou cenu a s měřitelnou kvalitou.**

### IV.

Po přednášce dr. Šonky následovala opět panelová diskuse.

Jak podotkl dr. Doležal, antigenní test k diagnostice chřipky v současné době není samostatně hrazen (nemá samostatný kód), PL proto používají **kombinované testy** a vykazují je jako covidové. To je podle dr. Šonky z ekonomického hlediska nevýhodné, neboť test na průkaz SARS-CoV-2 je dražší. Mimoto, lékaři by neměli vykazovat jiné antigenní testy, než jaké jsou uvedeny na seznamu MZ ČR, kde ovšem zřejmě žádný kombinovaný test uveden není. Pokud by pak pojišťovna chtěla revidovat činnost lékaře, mohl by nastat problém. Otázkou je ovšem rovněž přínos tohoto testování – pokud se u pacienta v běžné praxi prokáže chřipka, na léčebném přístupu se obvykle nic nemění (leďa pokud by si pacient chtěl zakoupit přípravek Tamiflu). Naproti tomu testování na SARS-CoV-2 má význam i z epidemiologického hlediska.

Dr. Cabrnchová oceňuje, že pojišťovny „tolerují“ používání kombinovaných testů. Jejich provádění přispívá i k získávání  **pohledu na aktuální epidemiologickou situaci**, neboť podmínkou úhrady antigenního testu je zápis výsledku do ISIN (Informační systém infekční nemoci). Výsledek testu je pro dr. Cabrnchovou důležitý i v praxi **pro práci s rodiči** pediatrických pacientů – když získají informaci, co dítěti je (a jaký průběh lze tedy očekávat), uklidní je to. Mimoto, například u dětí s onemocněním způsobeným RSV je léčebný přístup odlišný než u klasických obstruktivních bronchitid (nedoporučuje se aplikovat kortikosteroidy), možnost **průkazu RSV** pomocí antigenního testu je proto také velkým přínosem. Hodnota testů tedy spočívá nejen v tom, že jejich výsledek může vést ke změně léčebného algoritmu, ale i v tom, že napomáhá k ujasnění prognózy a odhadu průběhu onemocnění.

Prof. Dřevínek upozornil, že **citlivost antigenních testů** je výrazně nižší v porovnání s molekulárními testy (např. ID Now), otázkou tedy je, zda by i v primární péči neměly být antigenní testy vyměněny za molekulární testy, u nichž si lékaři mohou být více jisti negativním výsledkem. Výrazný rozdíl v citlivosti mezi těmito testy je i u symptomatických pacientů, u nichž měly nejlepší antigenní testy senzitivitu cca 75 % (horší testy však i jen 30–40 %), zatímco citlivost ID Now byla 100 %. Cena obou vyšetření se rovněž liší (cca 100 Kč u antigenního testu vs. cca 500 Kč u ID Now), přesto může být diagnostika pomocí ID Now výhodnější. Teoretickou možností by mohlo být také dvoukolové vyšetřování, tj. u symptomatického pacienta provedení nejprve antigenního testu, a v případě jeho negativity, provedení citlivějšího a dražšího (molekulárního) testu. Ing. Jankůj doplnil, že zavádění testování na SARS-CoV-2 (v souvislosti s dostupností cílených antivirotik) bylo poněkud živelné, neboť bylo třeba zajistit rychlé a praktické testování v ordinaci PL. Nyní však již zřejmě nastal čas k určitému posunu, a to nejen z hlediska diagnostiky infekce SARS-CoV-2, ale i dalších respiračních onemocnění. Dle názoru Ing. Jankůje spočívá přidaná hodnota POCT také v tom, že se vzorek neposílá do laboratoře.

Dr. Cabrnchová zopakovala, že využití POCT u respiračních infekcí by mohlo vést rovněž ke **zlepšení surveillance** těchto onemocnění, neboť současný systém (sentinelová surveillance se zapojením spolupracujících ambulancí v počtu 2–3 na kraj) neposkytuje zcela uspokojivé výsledky. Pokud by se výsledky vyšetření sbíraly a vyhodnocovaly, (nejen odborná) veřejnost by získala rychlejší a komplexnější informace o stavu v terénu. Prim. Pikner připomněl, že možnost testování by měla být dostupná i v **malých nemocnicích s akutními příjmy**.

V.



V další části setkání vystoupila dr. Cabrnachová, která se zaměřila **POCT diagnostiku v primární pediatrické péči**.

Dr. Cabrnachová podala definici POCT jakožto klinického laboratorního vyšetření konaného blízko místa péče o pacienta a typicky prováděného zdravotnickými pracovníky, kteří nemají primární laboratorní vzdělání. POCT diagnostika v primární pediatrické péči by měla respektovat věkovou kategorii, důvody jejího používání mohou být odlišné než u dospělých (epidemiologické hledisko, uklidnění rodičů). Může sloužit opět k akutní diagnostice i k dispenzarizaci pacienta (zejména v místech s omezenou dostupností specializované péče včetně laboratorní). Žádoucí by bylo eliminovat množství přístrojů, ideálně mít k dispozici jeden přístroj pro více vyšetření (příkladem může být již zavedený přístroj sloužící ke stanovení hladiny hemoglobinu a CRP). Měly by být také vytvořeny doporučené postupy pro používání POCT metod (včetně odesílání pacientů k dalším laboratorním vyšetřením).

V ambulancích PLDD mají zřejmě největší uplatnění přístroje sloužící k vyšetření hodnoty **CRP** (existují i kombinované přístroje, které zároveň umožňují i průkaz Streptokoka typu A [GAS] či stanovení hodnoty hemoglobinu). Mají sloužit k efektivnímu předepisování antibiotik, a tím ke zlepšení léčby respiračních infekcí. Kromě přesnosti, cenové dostupnosti a snadné použitelnosti těchto přístrojů je u pediatrických pacientů výhodou i potřeba jen **malého objemu vzorku**; výsledky CRP lze také využít jako pomůcku při vysvětlování pacientovi (resp. jeho rodičům), proč antibiotika není třeba podat. Okolnosti provádění vyšetření CRP jsou uvedeny v seznamu zdravotních výkonů, kde lze nalézt i určitá doporučení pro jeho používání v praxi.<sup>3</sup>

Z hlediska diagnostiky respiračních nákaz se v ambulancích PLDD používají antigenní testy (rapid testy), z POCT založených na molekulárních metodách pak především přístroje založené na PCR (objevují se i první přístroje založené na LAMP), dále protilátkové a mikrobiologické diagnostické testy. Pro využití v primární péči jsou rozhodující rychlost detekce, přesnost metody, náklady na vyšetření, dostupnost metody a náklady na pořízení přístroje; výhodnější jsou přístroje s možností celoročního využití (elegantním řešením je např. přístroj umožňující diagnostiku klasických respiračních patogenů a zároveň stanovení hodnoty CRP).

Z dalších POCT jsou v ambulancích PLDD využívány např. glukometry, pulzní oxymetry či kultivační testy sloužící k diagnostice infekcí močových cest (Uricult), žádoucí by bylo i rozšíření spirometrů a zavedení testů umožňujících vyšetření lipidového metabolismu, diagnostiku jiných chronických onemocnění, popřípadě i různá laboratorní vyšetření (např. krevní obraz s diferenciatním rozpočtem či jaterní testy). S ohledem na respirační náказы by lékaři uvítali možnost využití **přístrojů ke kombinované detekci více vyvolavatelů**, a to nejen v sezoně respiračních infekcí (SARS-CoV-2, virus chřipky typu A/B, RSV a GAS). Jak v závěru uvedla dr. Cabrnachová, zcela ideální by bylo mít v ordinaci pouze jeden přístroj k laboratorní diagnostice a jeden přístroj k diagnostice respirační nákaz.

## VI.

Po přednášce dr. Cabrnachové opět následovala panelová diskuse.

Co se týká úhrady testů na respirační infekce u pediatrických pacientů, situace je podobná jako u dospělých – hrazen je test k detekci SARS-CoV-2 (kód 82301, viz výše), vyšetření na ostatní patogeny (virus chřipky, RSV) pak pouze v rámci kombinovaných testů. **Koncept jediného přístroje k diagnostice respirační nákaz** (viz výše) by dle názoru prof. Dřevínka

mohl být reálný, tyto multiplexy však jsou obecně složitější a náročnější na obsluhu. Pro ordinace, které jsou součástí polikliniky, by mohlo být řešením, pokud by byla k dispozici osoba, která by obsluhovala tyto multiplexové přístroje (z ekonomického hlediska by bylo rovněž výhodné, pokud by měly ordinace tyto přístroje společné, neboť jejich pořizovací cena je vysoká). To by však vyžadovalo, aby se ordinace mezi sebou domluvily, což může být v běžné praxi problém. Obsluha multiplexů by teoreticky mohla být také v rukou **satelitních laboratoří** (laboratorní řetězce), v této souvislosti však prim. Pikner poukázal na možné legislativní a technické překážky (u většiny vyšetření je vyžadován dohled vysokoškolsky vzdělané osoby, laborant smí samostatně provádět jen vyšetření glykemie, moči a sedimentu).

Nadšení pro multiplexové přístroje mírnil také dr. Wolf, který upozornil, že s každou složitostí v systému významně narůstá riziko chyby. Dle názoru prof. Dřevínka tak mohou maximum (resp. optimum) představovat přístroje jako GeneXpert, jenž v rámci jednoho vyšetření umožňuje diagnostiku chřipky typu A/B, infekce RSV a SARS-CoV-2 (**triplex**), které je smysluplné testovat v komunitě. Dr. Amlerová poznamenala, že v rámci multiplexů **má smysl spojovat vyšetření na agens, která způsobují onemocnění s podobným klinickým obrazem**. Dr. Wolf doplnil, že POCT diagnostika v ordinaci PL má mnohem větší smysl, neboť lékař vidí klinický obraz pacienta (zatímco laborant má obvykle k dispozici pouze kód diagnózy podle MKN), a když si jej pak spojí s výsledkem vyšetření, získává více než jen dvě informace.

## VII.

Poslední přednášející byla dr. Haddadin, která se zabývala **možnostmi testování respiračních nákaz**.

Dr. Haddadin zopakovala, že v rámci molekulárních NAAT (nucleic acid amplification tests) metod jsou využívány jednak metody založené na PCR, a jednak metody založené na izotermální amplifikaci, jako jsou NEAR (nicking enzyme amplification reaction, příkladem této metody je právě **ID Now**), HDA (helicase dependent amplification) či LAMP (loop-mediated amplification). Tyto metody poskytují výsledky rychleji než PCR, a mohou tak být výhodnější, často však nejsou součástí systému úhrad a doporučení, která se zaměřují především na PCR. V návaznosti na pandemii COVID-19 se objevily guidelines, které **podporují testování pomocí nových metod** – například v doporučení WHO a ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) se uvádí, že NAAT jsou referenčním standardem diagnostiky infekce SARS-CoV-2. Centrum pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC) zahrnuje do svých doporučení použití NAAT v diagnostice chřipky a společnost IDSA (Infectious Diseases Society of America) nabádá lékaře k používání rychlých molekulárních testů (včetně NAAT) místo rychlých antigenních testů (RIDT) u ambulantních pacientů za účelem zlepšení detekce infekce virem chřipky. Podobně společnost IDSA a PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society) doporučují molekulární testování k průkazu infekce GAS, neboť doba potřebná k potvrzení pozitivního výsledku je zde mnohem kratší než u kultivace. Organizace CDC rovněž doporučuje testování k průkazu onemocnění způsobeného RSV, jehož klinické příznaky mohou být nespecifické a překrývat se s jinými virovými respiračními infekcemi. Antigenní testy na RSV dosahují vysoké citlivosti pouze u dětí, proto mají být preferovány metody, které mají vysokou citlivost u všech skupin pacientů. Podle WHO a Organizace spojených národů (UN) se mají provádět taktéž testy k diferenciaci diagnostice a vyloučení koinfekce COVID-19, které mohou odhalit pacienty s rizikem horšího průběhu a komplikací. Na základě těchto doporučení došlo

v mnoha zemích k diskusím a k následnému vytvoření specifických postupů pro management respiračních infekcí a koinfekcí včetně molekulární diagnostiky.

Centralizovaná diagnostika pomocí laboratorních PCR testů a kulturační vyšetření trvá určitou dobu (výsledky zpravidla nejsou k dispozici dříve než za 24 hodin), což může být pro některé pacienty významně ohrožující, a v důsledku opožděného stanovení diagnózy a zahájení léčby může docházet i k úmrtí pacientů. Naproti tomu při využití molekulárních metod jako ID Now, která je **jednou z nejrychlejších metod** molekulárního testování na trhu, je doba do získání výsledku mnohem kratší (při diagnostice COVID-19 je doba do pozitivního a negativního výsledku 6 min, resp. < 12 min, při diagnostice chřipky A/B a infekce způsobené virem RSV je 5 min, resp. 13 min, a při diagnostice infekce způsobené GAS je dokonce 2, resp. 6 minut), což umožňuje rychlou terapeutickou intervenci, zkrácení doby strávené na pohotovosti, a v důsledku i zlepšení prognózy pacienta. Včasná diagnostika je zvláště významná u COVID-19 a chřipky, kde může být bez rychlého stanovení diagnózy promeškána možnost zahájit adekvátní cílenou léčbu v krátkém 2–5denním optimálním terapeutickém časovém okně. ID Now je zároveň velmi přesné a spolehlivé vyšetření se **senzitivitou** pohybující se v různých studiích v závislosti na typu agens v rozmezí 93–100 % a specificitou v rozmezí 93–99 %.

Dr. Haddadin připustila, že ne každý musí být testován pomocí ID Now – vyšetření by mělo být vyhrazeno pro pacienty, u nichž je zapotřebí konfirmační test za účelem změny léčebného přístupu (viz výše). Uvedla rovněž, že testování pacientů s podezřením na COVID-19 nebo chřipku pomocí ID Now je úspornější ve srovnání s vyšetřením RT-PCR prováděným v laboratoři.

## VIII.

Po přednášce dr. Haddadin pokračovala panelová diskuse.

Prof. Dřevínek připomněl, že přístroj ID-Now není k dispozici v multiplexovém uspořádání, pokud tedy výsledek vyšetření vyjde zpočátku negativní a přikročí se k sekvenčnímu testování dalších patogenů (virus chřipky A/B, RSV, GAS), náklady na vyšetření se zvyšují v porovnání s provedením jediného vyšetření pomocí multiplexu (PCR). Rovněž poznamenal, že není k dispozici přímé porovnání antigenního testu na **GAS** a vyšetření GAS pomocí ID Now z hlediska senzitivity a závěr provedeného hodnocení NICE (National Institute for Health and Care Excellence) týkajícího se nákladové efektivity obou typů vyšetření byl neprůkazný. V současné době tedy není jasné, které z vyšetření k průkazu infekce streptokokem typu A by mělo být preferováno (zcela jinak je tomu u virových infekcí, kde byla jednoznačně dokumentována vyšší senzitivita molekulárních testů).

V reakci na připomínku prof. Dřevínka dr. Haddadin uvedla, že indikace konkrétního testu se odvíjí od klinického obrazu pacienta (tj. obvykle není nutné sekvenční testování na všechny uvedené respirační patogeny). Zopakovala, že výhodou ID Now (a obecně POCT) je rychlost vyhodnocení a onen „uklidňující prvek“ (rodiče dětského pacienta odcházejí domů se znalostí výsledku namísto nejistoty a zdlouhavého čekání do druhého dne). Co se týká ohlasů a **zkušeností s těmito přístroji**, například ve Spojených státech byly využívány v době pandemie v lékárnách k testování na COVID-19. V rámci Evropy jsou zkušenosti s těmito přístroji v primární péči z Německa či Spojeného království, kde lékaři oceňují především rychlost, s jakou obdrží výsledek. Podobně na Středním východě a v Japonsku lékaři oceňují rychlost výsledku a možnost rychlého rozhodnutí o dalším postupu. Dle názoru dr. Doležala

bude využití těchto přístrojů záležet mj. na organizaci primární péče – vyšší využití lze očekávat tam, kde jsou ambulance koncentrovány v institucích (jako např. v UK), a nižší naopak tam, kde jsou ambulance rozptýlené (jako je tomu i v ČR). Na druhou stranu, jak připomněl doc. Seifert, Česká republika se během několika let stala lídrem ve využití POCT v Evropě (Česká republika je například jedinou zemí, která využívá test na okultní krvácení ze stolice v primární péči).

Dr. Debray zdůraznil, že při použití ID Now se minimalizují preanalytické a postanalytické chyby a výrazně se zvyšuje přesnost a spolehlivost vyšetření – pokud tedy výsledek vyjde negativní, lékař může s jistotou dané onemocnění vyloučit (jak dodal prof. Dřevínek toto se týká virových infekcí, viz výše).

## IX.

Závěrem dr. Doležal shrnul, že problematiku využití POCT lze rozdělit na **rovinu pacientů přicházejících do lůžkového zařízení** (akutní příjmy, satelitní laboratoře v rámci nemocnic) a na rovinu pacientů v primární péči. V prvním případě POCT diagnostika jistě dává smysl, výhodou je rychlost vyšetření a dostupnost výsledku ve chvíli, kdy má lékař pacienta stále v ordinaci – POCT přináší urychlení a možnost vyhodnotit klinický stav pacienta v kontextu molekulární diagnostiky. Jak uvedl prim. Pikner, bylo by vhodné, aby se změnila formulace kódu 82301 v seznamu výkonů MZ ČR, tj. aby do tohoto kódu byly zahrnuty i jiné metody než PCR (což již bylo dohodnuto s VZP). Ideální by bylo, kdyby se kód rozšířil i na testování RSV, případně chřipky A/B a GAS. Naproti tomu dr. Wolf by spíše navrhoval vytvoření nového kódu (registračního listu), čímž by se předešlo i používání stále stejných cen, které jsou uvedené v registračních listech. Měl by být rovněž odstraněn požadavek na specializované pracoviště, jenž v tuto chvíli brání efektivnímu využití metody v režimu POCT (jak uvedl Ing. Jankůj, mělo by se jednat o mezioborový výkon). Dle názoru prof. Dřevínka by nebylo vhodné vytvářet registrační listy pro jednotlivé metody (kódů by pak bylo velmi mnoho – dle výrobce a platformy), spíše by se mělo jednat o kódy zastřešující metodu, a to i za cenu aproximace cen. Řešením by mohla být také kombinace se ZUM.

Co se týká **primární péče**, POCT mohou doplňovat či nahrazovat antigenní testy, výhodou je zde především zvýšená přesnost vyšetření. Je nutné definovat cílové populace, u kterých by testování bylo smysluplné, tj. u nichž by mělo dopad na další léčebný postup (efektivní nasazení specifické terapie, viz výše). Otázkou je, zda by POCT diagnostika měla být dostupná v jakékoliv ordinaci PL či PLDD, nebo zda by měla být někam soustředěna. Dr. Šonka v této souvislosti poznamenal, že někteří lékaři mají nasmlouvány i méně časté výkony, jako je vyšetření troponinu T, BNP nebo D-dimerů pomocí POCT – je tedy na uvážení lékařů, zda se jim tyto přístroje vyplatí (roli hrají náklady, dostupnost a možnost provedení vyšetření jinde aj.). Ponechal by tedy lékařům v tomto určitou svobodu (individuální domluva s pojišťovnou). Ing. Jankůj zopakoval, že bude důležité pečlivě definovat skupinu pacientů, u kterých se bude vyšetření provádět (pokud by se test prováděl u všech pacientů, bylo by to neufinancovatelné). Podle doc. Seiferta se lékaři opět vrátí k empirické léčbě, přesto se budou objevovat případy pacientů, u nichž bude provedení testu vhodné. Definovat cílovou populaci, u níž bude indikováno testování, by měly nejspíše mezioborové panely, které vede obvykle Společnost infekčního lékařství (takto bylo definováno např. i Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu COVID-19<sup>2</sup>). Dr. Cabrnchová opět připomněla možnou úlohu a přínos POCT diagnostiky v primární péči v rámci surveillance respiračních nákaz (rychlé monitorování epidemiologické situace), ačkoliv ta je primárně úlohou Státního zdravotnického ústavu. Jak

na závěr informoval dr. Wolf, očekává se, že bude zavedeno hodnocení zdravotnických technologií (HTA) u zdravotnických prostředků (mezi něž spadá i *in vitro* diagnostika), což mi mohlo napomoci rozšíření POCT diagnostiky i v oblasti respiračních infekcí.

Zapsala: MUDr. Jana Fabiánová

### **Literatura**

1 <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/82301>

2 <https://www.cisweb.cz/files/mezioborove-stanovisko-k-pouziti-antivirotik-2022-07-14.pdf>

3 <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/02230>