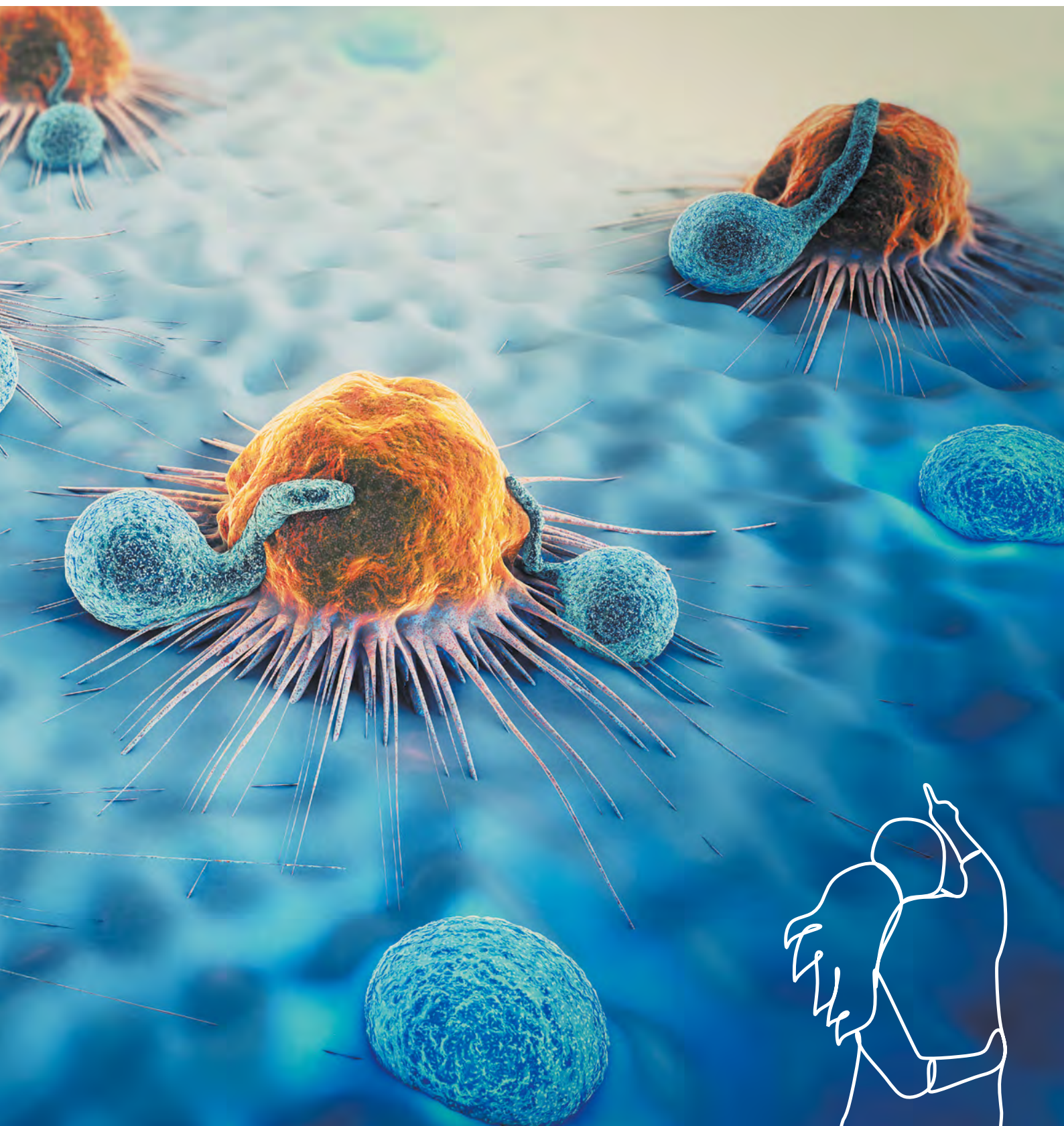


LABOR AKTUELL

ročník 23 | číslo 3 | rok 2019

Časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice



Příteli, raduj se ze života! Ani nevíš, jak už je pozdě.

Když jsem četla tato slova, bylo mi, jako by mě kopl do břicha. Přesně jsem věděla. Byla jsem na vysokohorské túře, pyšná na svůj sportovní výkon, hrdá na svou rodinu, která mne obklopovala. Svět doslova u nohou. Uvědomila jsem si, že zítra ale nemusí být nic.



Žijeme v náročném, stále se „zrychlujícím“ světě, který je však docela stabilní. Trápí nás sice termíny, úkoly nebo puberta dítěte, takže si velice dobře uvědomujeme běh času, ale neradi si připouštíme pomíjivost věcí a stavů. Nemohu sice ovlivnit, zda mne zasáhne meteorit, ale mohu ovlivnit, co po mně zůstane, a v tom je určitá naděje.

Klinická diagnostika jako vědecký obor se stala potřebou civilizovaného světa v boji o přežití. Za neutuchajícím proudem čísel odborník tuší lidské životy. Ten se narodil, ten umírá a tento to ještě neví, ale už je mrtvý. Je v moci zdravotnického personálu hodně toho změnit svou erudovaností, obětavostí a angažovaností.

Nejsou to pouze znalosti jednotlivců, ale především znalosti zaznamenané a sdílené, které popisují a formují den příští a posouvají bezpečně pacienta k uzdravení. K faktorům z nejpodstatnějších přidejme osobní angažovanost, která

dokáže mnohdy nemožné. Všechny tyto hodnoty jsou stále. A snad i tento časopis z nás buduje společenství těch, kteří chtějí vědět více, své cenné poznatky dávají k dispozici a s hlavou otevřenou pomáhají najít ta zrnka, která zvrátí nepříznivý stav na pomyslných vahách.

Věřím, že čtení tohoto čísla Labor Aktuell vám přinese podobné uspokojení, které jsem zažívala při jeho kompletaci s váženými autory. Je mi ctí prezentovat vám číslo časopisu věnované tématu onkologie a navazující na předchozí tematiku personalizované medicíny. Naleznete zde munici pro svůj každodenní boj. Buďte texty prohloubí vaše znalosti, anebo vám dají alespoň pocit soundažnosti s těmi, kteří bojují svými znalostmi a doporučeními s diagnózou Ca u pacientů podobně jako vy. A že svítá na časy, kdy ošetřující lékař při onkologickém konziliu skutečně efektivně věnuje čas každému jednotlivému a jedinečnému případu, vás doufám potěší stejně jako mě. Navazující látkou je kardiotoxická od autora k tomuto tématu z nejpovolanějších, za hranice centrálních laboratoří nás zavede sledování užitečnosti POC kardiomarkerů v ambulancích kardiologů a dozvíte se i nejnovější trendy z evropského kongresu kardiologů v Paříži. A poslední má pozvánka čtenářům patří problematice hemostázy, mimořádně zpracované do krásné přílohy, která vás naladí na testování koagulometrů v laboratorní praxi.

Jdete na každodenní procházku se psem, a druhý den tam nemusí být ani potok, ani pes, dokonce ani letitý les.

Přátelé, radujme se z každého dne, užijeme si každé chvíli!

*Kateřina Málková
šéfredaktorka časopisu*



KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY



Kardiotoxicita protinádorové terapie a současné možnosti diagnostiky
prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

4



Stanovení kardiomarkerů v kardiologické ambulanci
MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC; MUDr. Ivan Karel

11



Co víme o srdečním selhání? Výsledky výzkumu na portálu www.zena-in.cz
Klára Křížová

18



Nádorové markery v roce 2019
MUDr. Pavel Malina, Ph.D.

20



Podpora rozhodování lékařů u onkologických pacientů – NAVIFY®
Ing. Jaroslav Vohánka, Ph.D., MBA

25



Hemokoagulační kaskáda trochu jinak
MUDr. Monika Kamarytová

27

ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ



Vyšetřování rutinních koagulačních testů na přístrojích cobas t 511 a Sysmex CS-5100
Ing. Martin Pulcer, Ph.D., MBA, Kateřina Stachová

30

INOVACE KOLEM NÁS



Polymerázová řetězová reakce v průběhu třiceti let od první publikace – 9. část
MUDr. Emil Pavlík, CSc.

39



BIOTIN. Riziko interference?
Ing. Johana Novotná

43

PŘEDSTAVUJEME...



Představujeme www.labor-aktuell.cz
Ing. Kateřina Málková

45

UDÁLOSTI VE ZKRATCE



Symposium Roche na zasedání Evropské kardiologické společnosti (ESC) – září 2019, Paříž
MUDr. Tereza Rádl

49

NOVINKY NA MOJEMEDICINA.CZ



Nová interaktivní stránka o lymfomech, idiopatické plicní fibróze a další díly seriálu MEDx Talks na MojeMedicina.cz
Mgr. Veronika Bačová

53

Z KUCHYNĚ ROCHE



Tekvicovo-kokosový krém s pomarančovou kôrou
RNDr. Vladislav Cucak, Ph.D.

55

PŘÍLOHA



Koagulační kaskáda ve schématu
Mgr. Jaroslav Šebek, DiS.



Zvyšující se věk populace a nárůst kardiovaskulárních a onkologických onemocnění přináší spolu se zlepšením přežívání těchto pacientů nové výzvy pro kardiologu a onkologu. Jejich společným jmenovatelem je kardiotoxicita, která by potenciálně mohla snížit efektivitu terapie a kvalitu života těchto nemocných. Proto je nezbytné věnovat pozornost stratifikaci rizika nemocných a včasné detekci projevů kardiotoxicity.

Kardiotoxicita protinádorové terapie a současné možnosti diagnostiky

prof. MUDr. RADEK PUDIL, Ph.D.

I. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Kardiotoxicita protinádorové terapie a její včasná diagnostika se dostávají do popředí zájmu onkologů i kardiologů. Možnosti jejího předcházení a především včasná diagnostika mají esenciální význam pro zlepšené přežívání a zvýšení kvality života onkologických pacientů. Je to způsobeno několika faktory:

- stárnutí populace vede k tomu, že protinádorovou terapii podstupuje zvyšující se počet osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem nebo těch, kteří již mají v anamnéze onemocnění kardiovaskulárního systému;
- protinádorová terapie je sama schopna indukovat poškození myokardu, tato terapie je často podávána v kombinaci, čímž se zvyšuje počet potenciálně kardiotoxických patogenetických mechanismů;
- zlepšené přežití onkologicky léčených pacientů vede v pozdějším věku k častější manifestaci chronických postižení myokardu (pozdní kardiotoxicita).

Z výše uvedených důvodů se ukazuje, že včasná diagnostika projevů kardiotoxicity a identifikace pacientů se zvýšeným rizikem jejího vzniku představují nezbytná opatření.

Patofyziologie a klinický obraz projevů kardiotoxicity

V současné době je klasické rozdělení mechanismů kardiotoxicity na typy I a II

nevyhovující. Důvodů je několik: nové poznatky o mechanismu působení jednotlivých protinádorových léčiv na kardiovaskulární systém; nová data o reverzibilitě poškození; nové protinádorové léky; spektrum kardiovaskulárních účinků na myokard je široké; a v neposlední řadě je to fakt, že se jednotlivé skupiny léků a postupů mezi sebou kombinují.¹⁻⁴

Klinickou manifestaci jednotlivých typů protinádorových léčiv ukazuje tabulka č. 1.

Antracykliny

Antracykliny (např. doxorubicin, epirubicin, daunorubicin) byly představitelem prvního typu kardiotoxicity (kardiotoxicita typu I). Jsou často základním lékem v terapii solidních nádorů a hematologických maligních onemocnění i v současnosti, často se používají v kombinaci. Podle současných poznatků je mechanismus kardiotoxického působení na myokard komplexní a zahrnuje narušení funkcí udržujících integritu myocytu:

- ovlivnění jaderné DNA, vedoucí k narušení proteosyntézy myocytu;
- zvýšení produkce ROS;
- ovlivnění topoizomerázy 2: blokáda topoizomerázy 2β myocytu vede k jeho smrti;
- ovlivnění CA2+ metabolismu (porucha sarkoplazmatického retikula).

Pro hodnocení výskytu kardiotoxicity je důležitý vztah mezi dávkou a klinickou manifestací: při dosažení kumulativní dávky 200 mg/m² dochází velmi často k projevům poruchy diastolické funkce myokardu, dávka nad 400–600 mg/m² často indukuje systolickou dysfunkci. V kombinaci s ostatními léky se výskyt poškození



Klinický obraz	Protinádorová terapie
srdeční selhání	antracykliny/antrachinolony, cyklofosfamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz a proteáz
poškození koronárních tepen	antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie
poškození chlopní	radioterapie
arytmie	většina chemoterapeutik
tromboembolismus	antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen
periferní tepny / CMP	nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, metotrexát, 5-FU a paclitaxel
hypertenze	bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib
plicní hypertenze	dasatinib, cyklofosfamid, alkylující látky
peri/myokarditis	antracykliny, cyklofosfamid, cytarabin a bleomycin, checkpoint inhibitory

▲ Tab. č. 1: Klinická manifestace kardiotoxicity protinádorové terapie

myokardu zvyšuje (např. v kombinaci s cyklofosfamidem).

Mezi faktory, které jsou asociované s vyšším rizikem rozvoje kardiotoxicity, patří: rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění; samotné kardiovaskulární onemocnění; iradiace; konkomitantní terapie trastuzumabem, cyklofosfamidem, paclitaxelem.

Formy antracyklinové kardiotoxicity:

- **akutní typ:** méně častý (1 % pacientů), objevuje se ihned během/po podání preparátu, je provázen snížením kontraktility myokardu, může se objevit tachykardie (supraventrikulární i komorová), srdeční selhání, méně často akutní koronární syndrom;
- **subakutní/chronický typ:** méně častý (do 2,5 % léčených pacientů), objevuje se měsíce až rok po ukončení terapie, dominuje poškození myokardu a perikardu manifestující se srdečním selháním či perikarditidou;
- **pozdní typ:** manifestuje se po více než 1 roce, projevuje se především srdečním selháním.

HER2 cílená terapie

Příkladem je velmi často používaný trastuzumab. Tento typ kardiotoxicity se

v minulosti označoval jako typ II a předpokládalo se, že je plně reverzibilní. Mechanismus kardiotoxického působení není plně objasněn, ale předpokládá se, že v důsledku působení těchto látek dochází k poruchám řady procesů, jejichž výsledkem je porucha funkce až zánik kardiomyocytu. Svoji roli zde hraje narušení osy neuregulin-1/ErbB2, vedoucí ke zvýšené vulnerabilitě myocytu na zevní faktory. Ve vztahu k velmi často používané kombinaci antracyklinů a trastuzumabu ukazují některé práce, že trastuzumab může modulovat kardiotoxické projevy antracyklinů.

Podkladem toxického působení na myokard je vznik srdečního selhání, angioedému či arytmií.

Alkylační látky

Patří mezi ně například cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan. Předpokládá se, že patogenetickým mechanismem odpovědným za vznik kardiotoxických projevů je inhibice DNA transkripce (narušení proteosyntézy kardiomyocytu). Její výskyt stoupá s dosaženou dávkou, například po dosažení kumulativní dávky cyklofosfamidu 150 mg/kg se vyskytuje selhání levé komory u 7–28 % léčených pacientů.

Taxany

Taxany jsou inhibitory depolymerizace mikrotubulů, patří mezi ně např. paclitaxel a docetaxel. Tyto látky potencují rozvoj kardiotoxických projevů antracyklinů, velmi pravděpodobně dochází k interferenci s jejich metabolismem.

VEGF inhibitory

VEGF inhibitory jsou látky, které inhibují angiogenezi tumorů a ovlivňují VEGF signální cesty. Patří mezi ně monoklonální protilátky (bevacizumab) a také malé VEGF inhibitory tyrozinkináz (VEGF – TKi, např. sunitinib, pazopanib, axitinib a sorafenib). Často způsobují zvýšení afterloadu, který se projevuje vzestupem krevního tlaku (někdy až hypertenzní krizí), srdečním selháním, méně často mohou vést k ischemii myokardu. Výskyt nežádoucích kardiovaskulárních efektů se pohybuje mezi 10–14 %, častá je plná remise.

Inhibitory proteáz

Mezi inhibitory proteáz patří bortezomib a carfilzomib, které jsou využívány v terapii řady onkologických onemocnění. Mechanismus jejich negativního působení na myokard je přisuzován inhibici proteázového systému, který má esenciální roli v cílené degradaci mutovaných či poškozených proteinů, jež v kardiomyocytu vznikají v důsledku jeho trvalé fyziologické zátěže.

Checkpoint inhibitory

Checkpoint inhibitory představují průlom v terapii některých doposud obtížně léčitelných onemocnění (např. maligní melanom, nemalobuněčný plicní karcinom a další). Mechanismem jejich účinku je ovlivnění regulačních receptorů T-lymfocytů (PD-1, PD-1L, CTLA4),



Látka	Molekulární cíl	Indikace	Kardiotoxicita
ipilimumab	CTLA-4	metastazující myelom, metastazující Ca ledvin	perikarditida (1 %) fatální myokarditida (2 %)
nivolumab	PD-1	metastazující melanom, nemalobuněčný Ca plic, metastazující Ca ledvin	myokarditida (1 %) fatální komorové arytmie
pembrolizumab	PD-1	metastazující melanom, nemalobuněčný Ca plic, rekurentní nebo metastazující Ca hlavy a hrdla	srdeční selhání (4 %)
atezolizumab	PD-L1	metastazující nemalobuněčný Ca plic a ureterální Ca	infarkt myokardu
avelumab	PD-L1	metastazující Ca z Merkelových buněk	myokarditida
darvumab	PD-L1	neresekeabilní stadia, nemalobuněčný Ca plic	myokarditida

▲ Tab. č. 2: Přehled klinicky používaných checkpoint inhibitorů, jejich hlavní indikace a dominantní manifestace kardiotoxicity (Upraveno podle: Lyon A et al. Lancet Oncol 2018; 19: e447–58)

Současné onemocnění myokardu	Demografické a ostatní faktory
• srdeční selhání (HFrEF, HFpEF) • asymptomatická dysfunkce LK (LVEF <50 %, NP) • ICHS • chlopenní vada • arteriální hypertenze s hypertrofií LK • kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační, restriktivní) • sarkoidóza srdce • významné arytmie (FIS, VT)	• věk (pod 18 let a nad 50 let pro trastuzumab, nad 65 let pro antracykliny) • pozitivní rodinná anamnéza • arteriální hypertenze • diabetes mellitus • hypercholesterolémie
Předchozí onkoterapie	Ostatní rizikové faktory
• předchozí terapie antracykliny • iradiace	• kouření • alkohol • obezita • sedavý způsob života

▲ Tab. č. 3: Rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity (Upraveno podle: European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801, Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195)

kteří se účastní imunitní reakce proti nádorové buňce. Hlavními představiteli této skupiny protinádorových léčiv jsou ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab a pembrolizumab (PD-1), atezolizumab, durvalumab a avelumab (PD-L1). Přehled klinicky používaných checkpoint inhibitorů, jejich hlavní indikace a myokardiální toxicitu ukazuje tabulka č. 2.

Vzhledem ke své vysoké efektivitě v terapii se dostaly velmi rychle do použití v klinické praxi. Mají poměrně široké spektrum nežádoucích účinků, mezi něž patří kožní toxicita, gastrointestinální a jaterní toxicita, riziko vzniku endokrinopatií, plicní a myokardiální toxicita.⁵⁻⁷ Ačkoliv je výskyt kardiotoxicity relativně malý až střední, její projevy bývají velmi závažné.

Mezi velmi závažné projevy kardiotoxicity checkpoint inhibitorů patří:

- myokarditida, která se projevuje srdečním selháním (někdy fatálním) a komorovými arytmiemi (i život ohrožujícími), tento typ postižení má velmi vysokou mortalitu;
- perikarditida (malý výpotek až tamponáda srdeční);
- poruchy vedení vzruchů (atrioventrikulární blokády);
- postižení koronárních tepen, které se může projevit rupturou aterosklerotických plátů, akutním koronárním syndromem či vaskulitidou koronárních cév;
- vznik nezánětlivé poruchy funkce myokardu (srdeční selhání, takotsubo kardiomyopatie).

Radioterapie

Iradiace představuje v současnosti významnou součást protinádorové terapie. Poškození myokardu, ke kterému může dojít při radioterapii, se označuje jako tzv. cancer radiation-induced cardiotoxicity (CRIC). Jeho mechanismem je mikro- nebo makrovaskulární poškození, poškození endotelu, chlopní, dále je iradiace provázána rozvojem poškození koronárních tepen, dochází k fibróze myokardu a chlopní, poškozen je i perikard. Některé projevy jsou časně (exsudativní perikarditida), jindy se manifestuje až s odstupem řady let. V klinickém obraze se projevuje vznikem srdečního selhání, perikarditidy, později restriktivním poškozením perikardu, vznikem chlopenních vad (v důsledku fibrotických změn chlopenního aparátu).



Diagnostika kardiotoxicity

Základní efektivní management péče o pacienta léčeného potenciálně kardiotoxickou terapií spočívá v několika zásadních krocích:

- před zahájením terapie identifikace pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku, volba konkrétní terapie pacienta zohledňuje toto riziko (tzv. iniciační stratifikace rizika kardiotoxicity);
- surveillance kardiotoxicity s ohledem na iniciační rizikovou stratifikaci s cílem identifikovat iniciační stadia projevů kardiotoxicity a zahájit adekvátní opatření (terapie projevů kardiotoxicity, přerušení nebo úprava onkologické terapie).

Iniciační stratifikaci rizika pacientů ukazuje tabulka č. 3.

Na základě iniciační stratifikace je možné pacienty rozdělit na pacienty s nízkým středním či zvýšeným rizikem kardiotoxicity. Tomuto je následně přizpůsobena protinádorová terapie a zvolena frekvence vyšetření se zaměřením na včasné odhacení iniciačních projevů kardiotoxicity.

Diagnostické modality diagnostiky kardiotoxicity

Spektrum metod k diagnostice kardiotoxicity je široké, zahrnuje:

- **klinický obraz** – kardiotoxicita je diagnostikována zpravidla příliš pozdě;
- **elektrokardiografické změny** – jeden ze základních parametrů, které jsou hodnoceny před zahájením, ale také v průběhu terapie, reflektují ischemické změny, arytmie, velmi často jsou ale nespecifické a nekonkluzivní;
- **echokardiografická vyšetření** – poskytují informace o morfologických a funkčních změnách myokardu, chlopní a perikardu, jsou široce dostupná;
- **stanovení kardiomarkeru** – široce dostupná, mají potenciál využití při

iniciační stratifikaci rizika i diagnostice velmi časných, často subklinických změn;

- **ostatní metody** (radionuklidové metody, magnetická rezonance, zátěžové vyšetření, bioptické vyšetření myokardu a další) – mají význam ve specifických situacích.

Echokardiografie

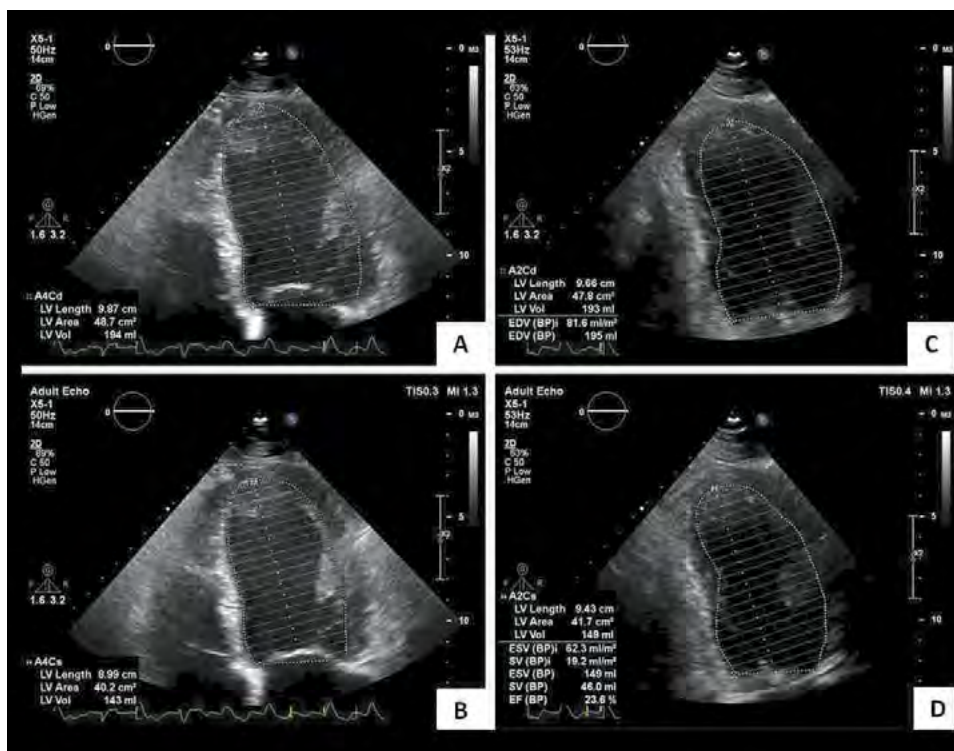
Echokardiografické vyšetření je základním vyšetřením u rizikových nemocných před zahájením léčby v rámci iniciační stratifikace rizika. V průběhu terapie je základním prvkem surveillance u nemocných podstupujících potenciálně kardiotoxickou terapii. Frekvence vyšetření je závislá za rizikovosti terapie a také na riziku pacienta.

Z parametrů, které se hodnotí v průběhu terapie, to jsou především morfologické parametry (velikost srdečních oddílů),

ukazatelé funkce myokardu levé a pravé komory, vyšetření perikardu, přítomnost plicní hypertenze.

Jedním z nejčastějších projevů kardiotoxicity je porucha funkce myokardu levé komory, která se projevuje poklesem systolické a diastolické funkce myokardu.

Porucha systolické funkce myokardu se označuje jako *cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD)* a je definována jako pokles ejekční frakce alespoň o 10 % od dolní hranice normy (normální hranice normy je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti 50 %). Pro potvrzení rozvoje systolické dysfunkce myokardu je nutná konfirmace, tj. opakovat vyšetření v odstupu 2 až 3 týdnů. Stanovení ejekční frakce je standardizované a musí být provedeno metodou podle Simpsona se stanovením ve dvou na sebe kolmých rovinách. Alternativně lze využít trojrozměrné echokardiografie. Stanovení ejekční frakce levé komory podle Simpsona ukazuje obrázek č. 1.



▲ Obr. č. 1: Stanovení ejekční frakce biplanární metodou podle Simpsona. Levý sloupec ukazuje ohraničení dutiny levé komory v diastole (A) a systole (B) z apikální čtyřdutinové projekce, pravý sloupec ukazuje ohraničení dutiny levé komory v diastole (C) a systole (D) z apikální dvojduťové projekce. Jde o pacienta se selháním levé komory srdeční po terapii antracykliny.



Obrázek č. 2 ukazuje stanovení morfolo-
gických a funkčních parametrů s využi-
tím trojrozměrné echokardiografie.

Mezi potenciálně slibné metody pat-
ří tkáňově dopplerovské modality. Je to
pulzní tkáňově dopplerovská echokardio-
grafie (analýza pohybu prstence mitrální
chlopně) a vyšetření globálního longitu-
dinálního strainu (GLS), které dokážou
odhalit i iniciální subklinická poškození
myokardu.

Echokardiografie má nezastupitelné mís-
to při hodnocení regionálních poruch
kinetiky, kdy je schopna detekovat poru-
chy kontraktility jednotlivých segmentů
myokardu a zjistit jejich rozsah.

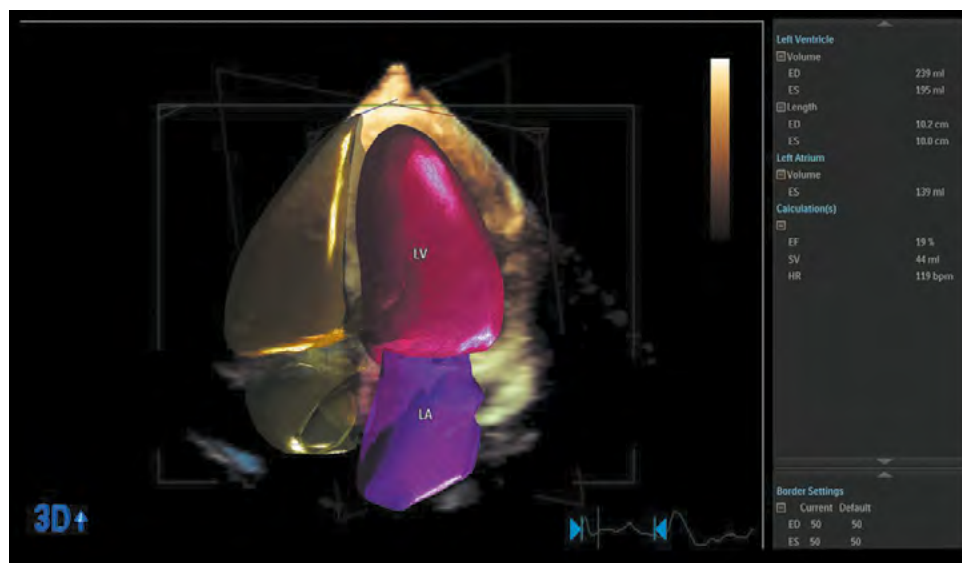
Při terapii nemocných léky potenciálně
zvyšujícími tlak v plicním řečišti pomůže
echokardiografie detekovat vznik plicní
hypertenze a poruchu funkce pravostran-
ních oddílů.

Podobně je echokardiografie nezastu-
pitelná při diagnostice akutních forem
perikarditidy či chronických postiženích
perikardu, která vedou k restriktivním
patologiím.

Kardiomarkery v diagnostice kardiotoxicity

Kardiomarkery představují velmi vý-
znamný prvek v diagnostice kardio-
toxicity. Jejich základní výhodou je ob-
jektivnost, reproducibilita, potenciál
reflektovat poškození myokardu kvanti-
tativně, jejich stanovení je v porovnání
s ostatními metodami (echokardiografie,
MR) levnější, výhodou je široká dostup-
nost a dostatek dat.

Stanovení kardiomarkeru je velmi pří-
nosné v iniciální rizikové stratifikaci ne-
mocných, kde zvýšená hladina kardio-
markeru identifikuje nemocné s vyšším
rizikem rozvoje kardiotoxicity. Dále
v průběhu terapie, kde nárůst hladiny



▲ Obr. č. 2: Trojrozměrná rekonstrukce levostranných srdečních oddílů s využitím softwaru *Heart Model*. Pacient se srdečním selháním navozeným antracyklinovou terapií.

kardiomarkeru může odhalit iniciální
fáze rozvoje kardiotoxicity.

Zde existuje nejvíce důkazů o srdečních
troponinech a natriuretických peptidech.

Srdeční troponiny a natriuretické peptidy v diagnostice kardiotoxicity

Historie stanovení troponinů v diagnos-
tice kardiotoxicity trvá více než 20 let.
Mezi vůbec první fundamentální práce
na toto téma patří studie Daniely Car-
dinale, která v souboru 204 pacientů
lčených vysokými dávkami antracykli-
nů prokázala asociaci zvýšené hladiny
troponinu I a snížené hodnoty ejekční
frakce levé komory hodnocené echokar-
diograficky.⁸

Ve své další studii, do níž bylo zařazeno
703 pacientů lčených vysokodávkovou
chemoterapií, prokázala význam stano-
vení troponinu před zahájením terapie
a v průběhu terapie. U pacientů s ini-
ciálním a trvajícím vzestupem troponinu
byl pokles ejekční frakce nejvyšší, naopak
u pacientů s trvale nízkou hodnotou tro-
poninu nebyl zjištěn signifikantní pokles
ejekční frakce levé komory.⁹

Tato výzkumná skupina později prokáza-
la, že zvýšená hodnota troponinu v prů-
běhu léčby může být využita k zahájení
terapie ACE inhibitory s cílem odvrátit
progresi srdečního selhání.¹⁰

Později tato skupina prokázala také schop-
nost troponinů detekovat kardiotoxicitu
u 251 nemocných lčených ostatními
protinádorovými léky (herceptinem), kte-
ré byly považovány za bezpečnější.¹¹

S nástupem vysoce senzitivních me-
tod stanovení troponinů došlo k nárůs-
tu publikací využívajících stanovení hs
technik k odhalení časných forem kar-
diotoxicity. Např. Katsurada et al. u žen
s Ca mammy lčených trastuzumabem
prokázali významnou asociaci vzestupu
hladiny hsTnT u těch nemocných, kde do-
šlo k významnému poklesu ejekční frak-
ce ($11,0 \pm 7,8$ pg/ml vs. $4,0 \pm 1,4$ pg/ml,
 $p < 0,01$).¹² Podobně Kitayama H. et al. po-
tvrдили asociaci zvýšení hladiny troponinu
T stanoveného vysoce senzitivní metodou
v rozsáhlejší skupině žen s Ca mammy lé-
čených trastuzumabem.¹³

Natriuretické peptidy (BNP, NT-proBNP)
jsou základními markery poškození
funkce myokardu. Těto vlastnosti se také
využívá při diagnostice časných forem



kardiotoxicity, které jsou spojeny s poklesem funkce myokardu. Mezi základní práce patří studie Romana et al., kteří ve skupině pacientů léčených nízkými dávkami antracyklinů prokázali prognostický význam změny hladiny NT-proBNP před zahájením a v průběhu terapie.¹⁴

Podobně Skovgaard et al. ve studii provedené v souboru 333 pacientů léčených potenciálně kardiotoxickou terapií prokázali, že zvýšení natriuretických peptidů predikuje pozdější výskyt srdečního selhání a mortalitu.¹⁵ Později byla publikována řada dalších prací prokazujících potenciál stanovení natriuretických peptidů v časně diagnostice kardiotoxicity.

Nové kardiomarkery

S cílem zvýšit senzitivitu a specifitu detekce časných forem kardiotoxicity byly testovány některé další markery samostatně nebo v kombinaci v rámci tzv. multimarkerového přístupu.

Jedním z nejperspektivnějších markerů je myeloperoxidáza (MPO). V několika

dosud publikovaných studiích se v predikci rozvoje poruchy funkce levé komory stanovení MPO vyrovnalo stanovení srdečních troponinů a v případě využití multimarkerového přístupu zvýšilo senzitivitu a specifitu predikce.¹⁶

Mezi další markery, které byly testovány v diagnostice kardiotoxicity, patří masťné kyseliny vázící protein (hFABP).¹⁷⁻¹⁹

Stanovení microRNA vzbudilo velký ohlas a naděje, ale ukázalo se, že výsledky jejich stanovení nejsou konzistentní a lepší v porovnání se stanovením srdečních troponinů či natriuretických peptidů.²⁰

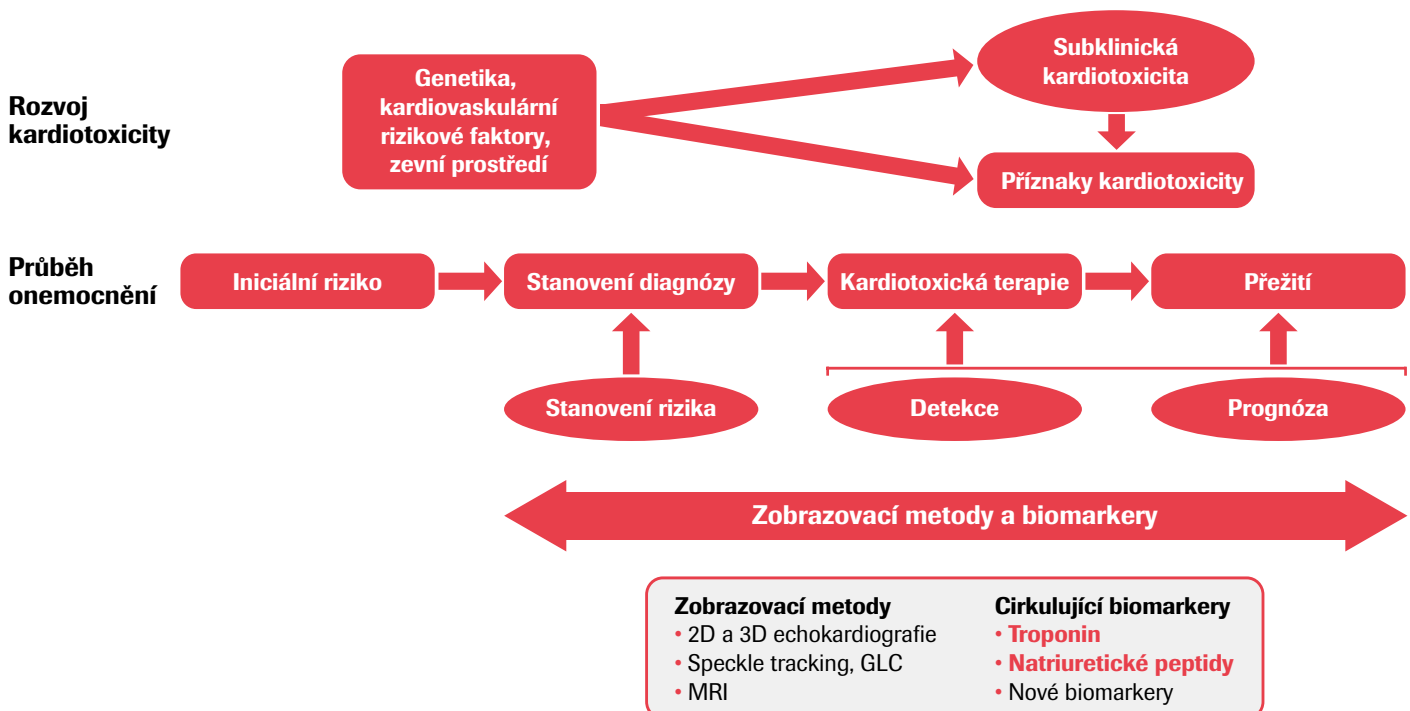
Multimodalitní přístup

Podstatou využití multimodalitního přístupu je spojení využití výhod zobrazovacích metod (echokardiografie) a stanovení kardiomarkerů v diagnostice časných forem kardiotoxicity tak, aby bylo možné zvýšit senzitivitu a především specifitu diagnostického procesu. Pro tento cíl nabízí echokardiografie parametry, které určují systolickou i diastolickou funkci

levé komory s využitím základních i pokročilých metod (2D i 3D echokardiografie, tkáňově dopplerovské metody). Vyšetření kardiomarkerů, které reflektují strukturální změny myokardu (srdeční troponiny) a funkční změny myokardu (natriuretické peptidy), bylo předmětem některých studií. Např. Sawaya et al. prokázali zvýšení úspěšnosti detekce velmi časných forem kardiotoxicity při užití kombinace globálního longitudinálního strainu (GLS) a hladiny troponinů.²¹

Závěr

Včasná detekce rizika kardiotoxicity protinádorové terapie je velmi důležitá s ohledem na zlepšení kvality života a snížení celkové mortality onkologických pacientů. V diagnostice mají klíčovou roli zobrazovací metody (především echokardiografie) a stanovení kardiálních markerů. Mezi metody, které mají velký potenciál, patří multimarkerový a multimodalitní přístup. Při managementu nemocných s kardiovaskulárním rizikem a nemocných podstupujících potenciálně kardiotoxickou terapii je





nezbytná iniciační stratifikace rizika těchto nemocných.

Roli kardiomarkerů a zobrazovacích metod ve stratifikaci rizika, diagnostice a terapii kardiotoxicity ukazuje obrázek č. 3.²²

Péče o onkologicky nemocné vyžaduje integrální přístup, který vychází z velmi úzké spolupráce onkologa a kardiologa. V současnosti se na půdě Evropské kardiologické společnosti začíná hovořit o novém oboru – kardioonkologii,

ve kterém je třeba provést edukaci všech zúčastněných a vytvořit funkční a efektivní síť vzdělaných kardiologů a onkologů. Tyto snahy podporuje Evropská kardiologická společnost i Česká kardiologická společnost.



prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

FN Hradec Králové, I. interní kardiologická klinika, Sokolská 581, Hradec Králové – Nový Hradec Králové

Kontakt: radek.pudil@fnhk.cz

Pracuje jako zástupce přednosta 1. interní kardiologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Věnuje se problematice neinvazivní kardiologie, kardiomarkerů a srdečního selhání. Kardiotoxicita je jedním z témat jeho výzkumné činnosti.

Ve volném čase se věnuje sportovnímu potápění.

LITERATURA:

1. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9): 1375-1380.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
3. Skalická H, Pudil R, Gregor P. Summary of the 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Cor et Vasa* 2017; 59:e181-e195.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016; 37(27): 2129-2200.
5. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Current cardiology reports.* 2017; 19(3): 21.
6. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): e447-e458.
7. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchick BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA, Jr., Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1749-1755.
8. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2): 517-522.
9. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002;13(5):710-715.
10. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114(23): 2474-81.
11. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nole F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(25): 3910-3916.
12. Katsurada K et al. High-sensitivity troponin T as a marker to predict cardiotoxicity in breast cancer patients with adjuvant trastuzumab therapy Springerplus. 2014; 3: 620. doi: 10.1186/2193-1801-3-620.
13. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2017; 24(6): 774-782. doi: 10.1007/s12282-017-0778-8.
14. Romano S, Fratini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105(11): 1663-8. doi: 10.1038/bjc.2011.439.
15. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PloS One* 2014; 9(5): e96736.
16. Ky B et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(8): 809-816.
17. Turan T, Agac MT, Aykan AC. Et al. Usefulness of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Myocardial Performance Index for Early Detection of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity. *Angiology.* 2017; 68(1): 52-58.
18. Horacek JM, Pudil R et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed. Pap* 2014; 158(4): 511-7.
19. Ozturk G et al. Evaluation of Cardiac Markers in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29(4): 259-62.
20. Frères P et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 102. doi: 10.1186/s12885-018-4015-4.
21. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(5): 596-603. Epub 2012 Jun 28.
22. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2016; 102(6): 425-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307894.



Cílem tříměsíčního sledování bylo určit, zda je možné zrychlit a upřesnit diagnostiku závažných kardiálních onemocnění stanovením kardiomarkerů přímo v ambulancích kardiologů na přístroji cobas h 232. Postup sledování včetně posouzení jeho optimálního využití byl navržen zástupci České asociace ambulantních kardiologů a firmou Roche.

Stanovení kardiomarkerů v kardiologické ambulanci

MUDr. HANA SKALICKÁ, CSc., FESC; MUDr. IVAN KAREL

Kardioambulance s.r.o., Praha

Úvod

Kardiomarkery jsou neodmyslitelně významnou součástí posouzení zdravotního stavu pacienta – kardiaka. Zatímco u akutních forem může včasná diagnostika bezprostředně ovlivnit život pacienta, tak u chronicky nemocných je možné rychle zareagovat léčebnou strategií a tak výrazně zlepšit prognózu. V ordinacích a zvláště u těch s větší vzdáleností od biochemické laboratoře, by okamžité stanovení mohlo výrazně zlepšit péči o pacienty.

Osloveným ambulantním kardiologům, kteří souhlasili se vstupem do sledování, zapůjčila firma Roche přístroj **cobas h 232** s přesným návodem a instrukcemi k použití. Úkolem ambulantních kardiologů bylo v průběhu tří měsíců maximálně využít tento přístroj stanovením určených kardiomarkerů u těch nemocných, u nichž by získaný výsledek mohl ovlivnit postup léčby.

Metodika

Metoda je založena na odběru žilní krve za běžných sterilních kautel přímo v ordinaci. Kapka krve je aplikována na testovací proužek, vložený do přístroje **cobas h 232**, kde dojde k automatickému vyhodnocení s možností odečíst výsledek na obrazovce přístroje.

Přístroj **cobas h 232** má v současné době možnost stanovení 5 kardiomarkerů, okamžitě klinicky využitelných. Jedná se o stanovení D-dimerů, troponinu T, NT-proBNP, myoglobinu a CK-MB. Ke každé metodě jsou používány jiné testovací sady proužků.



▲ Obrázek přístroje

Troponin T

Časné určení diagnózy akutního infarktu myokardu (AIM)

NT-proBNP

Určení diagnózy u pacientů se suspektním srdečním selháním (SS), monitorování pacientů s kompenzovanou dysfunkcí komory a stratifikace rizika u pacientů s koronárními syndromy

D-dimer

Vyloučení hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Myoglobin

Časný marker poškození myokardu

CK-MB

Pomoc při diagnostice akutního koronárního syndromu a infarktu myokardu

▲ Tab. č. 1: Portfolio kardiomarkerů, které lze vyšetřovat metodou POCT na přístroji **cobas h 232**

**Průběh a výsledky sledování**

Ke sledování byli pacienti rozděleni do 2 skupin podle vybraných testovacích metod – stanovení NT-proBNP a tropoinu T. Celý postup byl veden protokolem, který obsahoval několik základních údajů:

1. diagnóza, pro kterou byl test zvolen;
2. stadium onemocnění (urgentní, akutní, chronické);
3. použitá metoda a získaný výsledek;
4. lékařem provedené vyhodnocení testu ve vztahu ke klinickému onemocnění pacienta a ovlivnění dalšího postupu;
5. informace, o jak velkou ambulanci se jedná (počet nemocných v kartotéce) a jaká je vzdálenost od biochemické laboratoře;
6. odpověď na otázku, zda by si byl pacient ochoten test uhradit s výhodou okamžité znalosti výsledku (v době provádění testu nebyla možná žádná úhrada tohoto vyšetření pojišťovnou).

Testování probíhalo v 25 kardiologických ambulancích po dobu 3 měsíců, přičemž ambulance disponovaly 10 testovacími proužky Roche CARDIAC proBNP+ (hodnocení NT-proBNP) a 10 proužky Roche CARDIAC T Quantitative pro hodnocení na přístroji **cobas h 232**.

Pozornost byla věnována rozdílným potřebám testování v ambulancích s menším počtem nemocných v porovnání s velkými ordinacemi a také úloze vzdálenosti od biochemické laboratoře. Zařazeny byly proto kardiologické ambulance různé velikosti s ohledem na počet pacientů v databázi. V zapojených ambulancích bylo dle uvedeného počtu nemocných v databázích celkem 277 425 pacientů (kartotéky zařízení), což činí v průměru 1 097 pacientů na jednu ambulanci. Velikost ambulaní s ohledem na počty nemocných byly značně rozdílné, a to v rozsahu od 100 pacientů v případě nejmenší z ambulaní až po 42 000 pacientů ve velké ambulanci s několika působícími lékaři – kardiology.

Počet vyšetření		Muži/ženy	Prům. věk pacienta	ASS (N) vyš./hosp.	CHSS (N) vyš./hosp.
ΣI+II	168	90/78	69,11	45/13	123/9
I.	95	41/54	65,1	36/7	59/7
II.	73	49/24	81,2	9/6	64/2

▲ Tab. č. 2: Počet provedených testů NT-proBNP a velikost kardiologické ambulance daná počtem pacientů v kartotéce

Pozn.: ASS – akutní srdeční selhání; CHSS – chronické srdeční selhání; N – počet pacientů; vyš. – vyšetřených metodou cobas a dále léčených ambulantně; hosp. – vyšetřených metodou cobas a odeslaných do nemocnice. I. SKUPINA – velké ambulance (nad 5 000 sledovaných nemocných); v průměru využito 9 testů na 1 ordinaci za 3 měsíce. II. SKUPINA – malé ambulance (do 5 000 sledovaných nemocných); v průměru využito 5 testů na 1 ordinaci za 3 měsíce

Počet vyšetření		Muži/ženy	Prům. věk pacienta	ASS vyš./hosp.	CHSS vyš./hosp.	EF (%) ECHO
ΣA+B	168	90/78	69,11	45/13	123/9	42
A	91	41/50	70,56	26/5	65/2	43
B	77	49/28	67,40	19/8	58/7	41

▲ Tab. č. 3: NT-proBNP a vzdálenost laboratoře

Pozn.: vyš. – vyšetřených metodou cobas a dále léčených ambulantně; hosp. – vyšetřených metodou cobas a odeslaných do nemocnice. Soubor 168 osob. Skupina A: 91 (54,2 %), laboratoř v docházkové vzdálenosti do 500 m (obvykle v téže budově polikliniky). Skupina B: 77 (45,8 %), laboratoř ve vzdálenosti 500 m až 20 km, prům. 4,95 km. ASS – akutní srdeční selhání – klinicky. CHSS – chronické srdeční selhání u nemocných s již známým srdečním onemocněním

Ve velkých ambulancích byl indikován test častěji (skupina I: 95x; skupina II: 73x), s převahou indikace u mladších pacientů s projevy akutního SS. U větších ambulaní s větší frekvencí pacientů bylo zřejmě snadnější zařazení většího počtu nemocných v omezeném časovém rozpětí.

Malé ambulance charakterizuje spíše využití testu u starších nemocných (skupina II: průměrný věk 81,2 roku; skupina I: průměrný věk 65,1 roku), opakovaně navštěvujících ordinaci, často s projevy chronické formy onemocnění.

Výsledky se neliší od očekávání, které odpovídá rozdílu velké a malé ambulance.

V ambulancích s větší vzdáleností od laboratoře bylo provedení testu indikováno častěji, zařazeni byli nemocní vyšší věkové kategorie s vyšším zastoupením žen s chronickými projevy srdečního selhání. Není překvapením, že vzdálenost od laboratoře podstatně zvýhodňuje použití metody. Zejména u ordinací, u nichž tato

vzdálenost přesahuje 5 km, se jeví potřeba testování NT-proBNP jako nezbytná. Zdržení, které nastává cestou do laboratoře nebo převozem vzorku, může znamenat ohrožení pacienta.

Získané výsledky byly vztaženy k údajům přiložené tabulky č. 4. Několik pacientů mělo vysoké hodnoty mezi 2 500 a 9 000 pg/ml, které se zdály zarážející, věnujeme jim proto pozornost v následující diskusi. V souladu s literárními údaji se jednalo o pacienty se závažným onemocněním s nejtěžšími formami chronického srdečního selhání.

Diskuse

Vztah naměřených hodnot NT-proBNP a klinických souvislostí je **znalostí nezbytnou pro klinicky správný přístup k posuzování výsledků NT-proBNP**.

NT-proBNP je hormonálně neaktivní fragment prohormonu proBNP, který



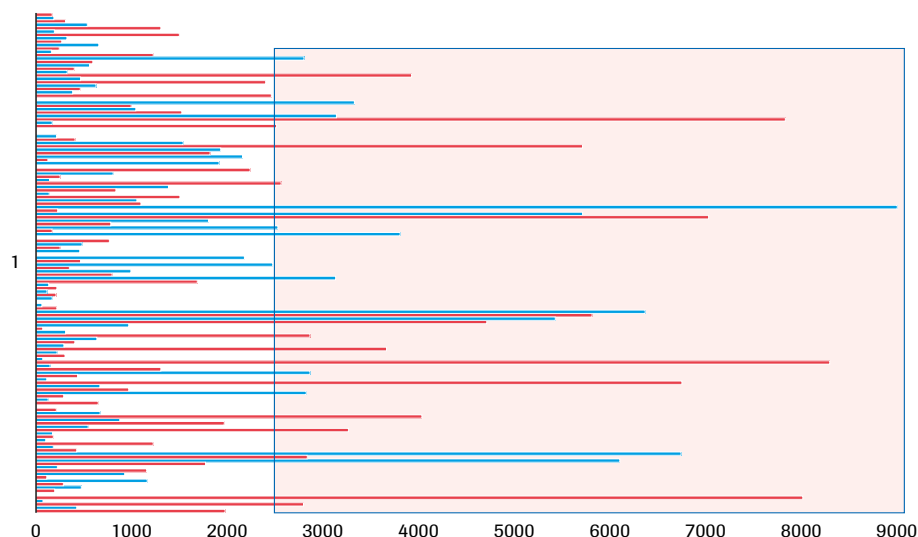
je ekvimolárně štěpen na hormon BNP a NT-proBNP. Jedná se o molekulu s vysokým významem v diagnostice, kde má z klinického hlediska totožnou efektivitu jako vlastní aktivní hormon BNP. Výhodou je delší aminokyselinový řetězec, větší stabilita molekuly, menší biologická variabilita, delší poločas eliminace a mnohem vyšší koncentrace v krevním řečišti, zejména u nemocných.

Není cílem tohoto sdělení podat plný výčet informací týkajících se kompletní patofyziologie a ovlivnění léčebného procesu u nemocných s vyšší hodnotou NT-proBNP s projevy srdečního selhání. Vzhledem k velkému počtu nemocných s projevy srdečního selhávání si však dovoluji připojit část vysvětlující značné rozdíly a zejména vysoké hodnoty NT-proBNP, neboť jsou velmi důležité ve vztahu k výslednému hodnocení a následnému léčebnému postupu.

Řada klinických situací je provázána zvýšením BNP nebo NT-proBNP, podle Phua (2005) je však třeba pečlivě analyzovat a používat specifická cut-off podle věku, pohlaví, klinické situace (renální selhání), viz tab. č. 7.

Jak postupovat při hodnocení natriuretických peptidů v klinické praxi u nemocných se srdečním selháním bylo popsáno v kardiologické literatuře velkým množstvím prací.

Poukazují na souvislost mezi srdečním selháním a zvýšenou koncentrací natriuretických peptidů v plazmě. Bylo prokázáno, že hlavním podnětem pro sekreci natriuretických peptidů je distenze myocytů srdeční stěny při selhávání srdce jako pumpy. Tento mechanismus se obecně vyskytuje u řady různých příčin postižení myokardu (ischemická choroba, hypertenzní choroba, tachykardie z různých příčin, diastolická dysfunkce, mitrální a aortální stenóza, dilatační kardiomyopatie a další), ale i u onemocnění ledvin u pacientů



▲ Tab. č. 4: Získané hodnoty všech NT-proBNP testů v průběhu 3 měsíců sledování (10x hodnoty vysoké 3 000–9 000 pg/ml)

Pozn: 138 provedených testů **jednoznačně pozitivních** (45 pozitivit provázelo ASS – hospitalizace u 13 nemocných). 11x negativní test (<60 pg/ml). 9x test technicky špatně proveden, a tudíž nehodnotitelný. V rámečku poukázáno na nalezené vysoké hodnoty NT-proBNP nad 2 500 pg/ml.

Diagnóza srdečního selhání v akutní situaci

Věk pacienta (let)	Hodnota NT-proBNP (pg/ml)		
< 50	< 300	300–450	> 450
50–75		300–900	> 900
> 75		300–1800	> 1800
Interpretace	Akutní SS nepravděpodobné	Akutní SS méně pravděpodobné, nutno zvážit jiné příčiny	Akutní SS pravděpodobné, berte v úvahu matoucí faktory
	NPV = 98 %		PPV > 92 %

Diagnóza srdečního selhání v neakutní situaci

Hraniční hodnoty NT-proBNP	< 125 ng/l SS nepravděpodobné > 125 ng/l SS pravděpodobné, berte v úvahu
----------------------------	---

▲ Tab. č. 5: Jak postupovat v otázce velkého rozpětí získaných hodnot (návod dle doporučení firmy ROCHE)

s chronickým renálním selháním a pacientů dialyzovaných.

Stanovení má tedy z hlediska vyvolávající příčiny srdečního onemocnění velmi malou specifitu. Platí ovšem, že **normální koncentrace** natriuretických peptidů v plazmě prakticky **vylučuje kardiální onemocnění** jako příčinu dušnosti. Dále platí, že stanovení natriuretických peptidů v plazmě má **vysokou prognostickou hodnotu**. U pacientů, kteří mají výrazně zvýšené koncentrace natriuretických peptidů, je obvykle až významně nízká šance na přežití v průběhu následujícího období. Hlavní význam stanovení natriuretických peptidů v plazmě tedy spočívá v jejich

vysoké negativní prediktivní hodnotě a ve schopnosti určit prognózu nemocných. Další důvody stanovení představují například posouzení stratifikace rizika, monitorování terapie, individuální úprava léčby srdečního selhání, diferenciální diagnostika kardiální a nekardiální dušnosti a vyhledávání osob s dosud klinicky nevyjádřeným srdečním selháním.

Brzy po zavedení rutinních metod stanovení natriuretických peptidů se změnila diagnostická algoritmy. Jedním z nich je algoritmus ESC (European Society for Cardiology), ve kterém je stanovení natriuretických peptidů využíváno právě pro svou vysokou negativní prediktivní

**Definice srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), s ejekční frakcí ve středním pásmu (HFmrEF) a sníženou ejekční frakcí (HFrEF)**

Typ srdečního selhání		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kritéria	1	Symptomy ± známky	Symptomy ± známky	Symptomy ± známky
	2	EFLK < 40 %	EFLK 40–49 %	EFLK ≥ 50 %
	3	–	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů Alespoň jedno další kritérium: • významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • diastolická dysfunkce	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů Alespoň jedno další kritérium: • významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • diastolická dysfunkce

Chronické srdeční selhání je spojeno s hodnotami BNP <35 pg/ml a/nebo NT-proBNP <125 g/ml.

Akutní srdeční selhání je spojeno s hodnotami BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml.

▲ Tab. č. 5: Srdeční selhání – NT-proBNP: podle doporučení ESC

Pozn.: HLK – hypertrofie levé komory; LAE – zvětšení levé síně; BNP – brain natriuretický peptid; NT-proBNP – prohormon natriuretického peptidu

hodnotu. Při podezření na srdeční selhání je stanovení natriuretických peptidů doporučeno v rámci úvodního vyšetření společně s EKG a RTG. Teprve při pozitivě nálezů je indikována echokardiografie a další diagnostické postupy. Pokud se použije stanovení koncentrace natriuretických peptidů při monitorování terapie, lze jednak optimalizovat léčbu, ale také prokazatelně ovlivnit prognózu pacienta. Terapii, která je řízena pomocí monitorování, je možné snížit počet rizikových pacientů a frekvenci dalších kardiovaskulárních komplikací.

Při hodnocení srdečního selhání se nelze obejít bez NYHA klasifikace, neboť je součástí definice srdečního selhání.

NYHA klasifikace je pojem označující velmi subjektivní, avšak neopomenutelnou klasifikaci srdečního selhání podle New York Heart Association. Klasifikuje selhání do 4 tříd:

- třída I – fyzická aktivita bez omezení, běžné denní činnosti lze provádět bez příznaků;
- třída II – mírné omezení, mírné příznaky při běžných denních činnostech;
- třída III – významné omezení fyzické aktivity, příznaky již při minimální aktivitě;
- třída IV – závažné omezení, neschopnost provádět základní úkony bez příznaků, příznaky již v klidu.

Interpretace vztahu NYHA a hladiny NT-proBNP u CHSS

NYHA funkční klasifikace	5.–95. percentil	medián
I	31–1 110 pg/ml	377 pg/ml
II	55–4 975 pg/ml	1 223 pg/ml
III	77–26 916 pg/ml	3 130 pg/ml
IV	*	*

*In a Mayo Clinic study of 75 patients with CHF, only 4 were characterized as Class IV. Accordingly, range and median are not provided.

▲ Tab. č. 6: Vztah mezi NYHA klasifikací a hladinou NT-proBNP u nemocných s chronickou formou srdečního selhávání

Toto rozdělení závažnosti projevů srdečního selhání je možné vztahovat k nálezům NT-proBNP tak, jak je uvádí tabulka č. 6.

Nárůst hodnot dosahuje stovky procent oproti referenčním hodnotám zdravých osob a je spíše exponenciální než lineární. Nález vysokých koncentrací v klasifikačních třídách III a IV není nijak překvapivý.

NT-proBNP a echokardiografie

Za významnou je nutné považovat skutečnost, že asi čtvrtina nemocných ve třídě NYHA I má již zvýšené koncentrace natriuretických peptidů v plazmě, ačkoli jejich ejekční frakce levé komory je v převážné většině vyšší než 50 %. Koncentrace natriuretických peptidů v plazmě vykazuje negativní korelaci s hodnotami ejekční frakce levé komory. Vzestup

koncentrací ANP, BNP nebo NT-proBNP při poklesu ejekční frakce má podobně jako u klasifikace NYHA spíše exponenciální než lineární nárůst. Echokardiografické vyšetření ukazuje kromě hodnoty ejekční frakce také další charakteristiky myokardu, ale na druhé straně neodhalí část pacientů s normální ejekční frakcí, která je ovšem dosažena za cenu aktivace hormonální osy natriuretických peptidů (osa srdce–ledviny). Echokardiografické vyšetření také s obtížemi diagnostikuje pacienty s diastolickou dysfunkcí. U některých typů diastolické dysfunkce jsou koncentrace BNP a NT-proBNP rovněž významně zvýšeny.

NT-proBNP a klinická onemocnění

Tab. č. 7 upozorňuje, jaký vzestup hodnot natriuretických peptidů můžeme očekávat u různých onemocnění.



Hodnocení dle hladiny NT-proBNP	Klinický stav nemocného	Poznámka
Značně zvýšené koncentrace NT-proBNP nad 1000 ng/l	Dekompenzované srdeční selhání	
	Sepse a septický šok	
	Plicní hypertenze	
	Akutní plicní embolizace	
	Renální selhání	
Šedá zóna NT-proBNP 250–1000 ng/l	Komorová dysfunkce	zvýšená vstupní hodnota pacientů je spojena s vysokou pravděpodobností úmrtí
	Akutní koronární syndrom	
	Nestabilní angina pectoris	
	Plicní hypertenze	
	ARDS	
	Akutní plicní embolizace	
	CHOPN s cor pulmonale	
	Renální selhání	
	Cirhóza jater	
	Subarachnoidální krvácení	v rámci rozvoje CSWS
	Hypertyreóza	
	Srdeční fibróza, aktivace srdečních fibroblastů na buňky produkující kolagen	fibroblasty jsou místem sekrece BNP
	Fibrilace síní (a pravděpodobně další arytmie)	normalizace BNP po navození sinusového rytmu
Hraniční a mírné zvýšení (BNP pod 100 ng/l), NT-proBNP pod 250 ng/l)	Hypoxie myokardu	BNP se zvyšuje jako důsledek parakrinní regulace vaskulárního tonusu (vazodilatace jako ochrana proti další ischemizaci)
	Dysfunkce endotelu	humorální faktory pro zvýšení sekrece NP zahrnují endotelin, TNF alfa, TGF beta
	Stabilní angina pectoris	
	Zvýšený objem síní a tenké atriální stěny	
	Astenie (?)	platí spíše naopak – u obézních jsou nižší koncentrace BNP (Wang, 2004)

▲ Tab. č. 7: Ovlivnění výsledku NT-proBNP klinickým stavem nemocného

Podíl onemocnění ledvin

V průběhu renálního selhání vždy dojde k ovlivnění hladin natriuretických peptidů. U renálního selhání se na tomto ovlivnění podílí zvýšená sekrece a porušená renální eliminace natriuretických peptidů. Podkladem pro zvýšení sekrece je fyziologická reakce organismu na retenci vody a iontů, koncentrace jsou ale podstatně vyšší (aditivní efekt poruchy eliminace).

Nekardiální dušnost

Pacienti s jinou než kardiální dušností mají podstatně nižší koncentrace natriuretických peptidů. Hodnoty pod rozhodovací mezí prakticky vylučují kardiální příčinu dušnosti a negativní prediktivní hodnota dosahuje 98 až 100 %.

U pacientů s kardiálními příčinami dušnosti jsou koncentrace průměrně 10× až 20× vyšší než je referenční hodnota. Zvýšené koncentrace natriuretických peptidů jsou také u diastolické dysfunkce a plicní embolizace. K podstatnému zvýšení dochází při restriktivním plnění a u hypertrofie levé komory při hypertenzi s diastolickou dysfunkcí.

Plicní embolizace je spojena se značným zvýšením BNP a NT-proBNP. Pokud hodnota NT-proBNP přesahuje zhruba dvojnásobek horní referenční meze, zkracuje se významně pravděpodobnost přežití těchto pacientů. U stenózy aorty byla prokázána těsná korelace hodnot NT-pro BNP s hemodynamickou závažností stenózy, u mitrální insuficience je významná korelace vzestupu BNP s poklesem výkonu LK a kontraktility izolovaných kardiomyocytů.

Hypertenze, diabetes mellitus a obezita

V klinických studiích je hypertenze obvykle provázena zvýšenými hodnotami natriuretických peptidů, ty jsou ukazatelem vyššího rizika i vyšší mortality nemocných.

U diabetiků se zvýšené natriuretické peptidy řadí rovněž mezi prediktory mortality, a to i u osob bez srdeční dysfunkce. Mortalita se zvyšuje zejména u osob s diabetickou nefropatií nebo mikroalbuminurií, které mají zvýšené koncentrace natriuretických peptidů (NP) v plazmě.

Fibrilace síní

Souvislost mezi objemem levé síně, fibrilací síní a koncentrací NT-proBNP je



zřejmá. Zvýšené napětí myocytů levé síně je při zvýšení objemu levé síně důvodem pro sekreci BNP. V případě fibrilace síní jsou místem syntézy natriuretických peptidů jak síňové myocyty, tak fibroblasty.

NT-proBNP u akutního a chronického srdečního selhání

Při dlouhotrvajícím objemovém zatížení provázejícím srdeční selhávání dochází k produkci velkého množství prohormonu natriuretických peptidů a současně k výraznému vzestupu hladin jejich degradačních produktů, což vysvětluje i nalezené extrémně vysoké hladiny NT-proBNP u nemocných se závažnými formami chronického srdečního selhání.

V případě projevů akutního srdečního selhávání sice obdobným mechanismem

dojde k tvorbě těchto produktů, ale v kratším čase a jejich hladiny nejsou tak vysoké – ačkoliv nejsou normální, to znamená, že nelze opomenout časový faktor rozvoje klinického onemocnění.

Prognóza

Řada studií proto prokázala vysokou prognostickou účinnost natriuretických peptidů. Při použití cut-off na úrovni zhruba čtyř- až pětásobku horní referenční meze se snižuje pravděpodobnost přežití pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. U nemocných s hodnotami BNP nebo NT-proBNP pod hodnotou cut-off je několikaleté přežití pravděpodobné z více než 90 %, zatímco u nemocných s koncentracemi nad cut-off klesá pravděpodobnost víceletého přežití hluboko pod 70 %.

TROPONIN T

Druhou testovací řadou bylo stanovení troponinu T u nemocných s podezřením na akutní koronární syndrom.

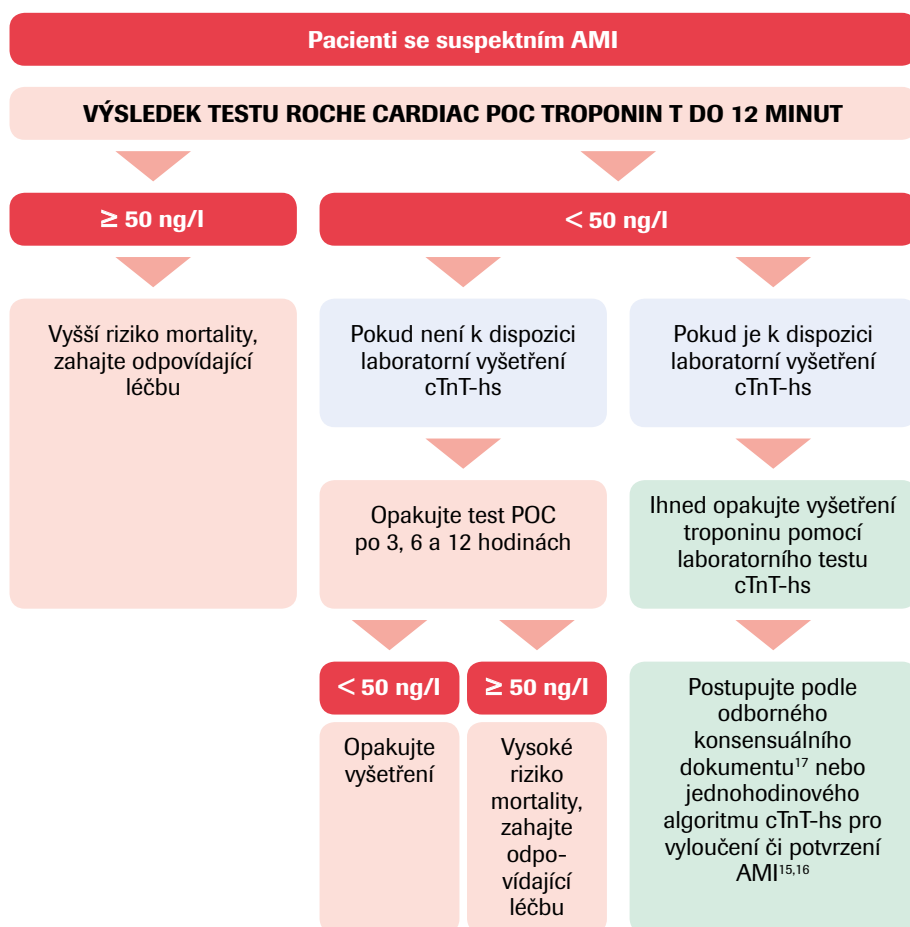
Test byl v kardiologických ambulancích proveden vždy pro obtíže vedoucí k možnému rozvoji akutního koronárního syndromu. Použití testu se ukázalo přínosné u všech nemocných s klinickou symptomatologií anginy pectoris, bez EKG změn při STEMI, tj. zejména u nemocných s chronickými raménkovými bloádami nebo nespecifickými ST-T změnami v EKG. Bylo provedeno 133 testů u nemocných s průměrným věkem 64,6 roku, s převahou mužů (žen bylo 38,3 %). 41 provedených testů bylo hodnoceno jako pozitivní s odesláním nemocného k hospitalizaci, z nich ve 39 případech byl AKS potvrzen (tj. 95% úspěšnost).

Význam tohoto rychlého testu je pro lékaře podstatný, pokud se rozhoduje o postupu u nemocných s podezřením na ischemii myokardu. Nelze však opomenout, že v ambulanci máme v rámci rozhodování k dispozici obvykle 1 hodnotu a není možné sledovat potřebnou dynamiku vývoje změn. Hodnocení v posuzování významnosti testu probíhalo v souladu s tabulkou firmy ROCHE.

Výhodou obou testů prováděných ambulantně je okamžitě získaný výsledek testu, který ovlivňuje bezprostřední rozhodování lékaře. Ukázalo se, že zejména v ordinacích s větší vzdáleností od biochemické laboratoře má toto vyšetření nezastupitelnou cenu.

Odlišně je třeba hodnotit nemocného s akutní formou, kdy získaný výsledek může bezprostředně ovlivnit i život pacienta. U chronicky nemocných je třeba rychle zareagovat léčebnou strategií s možností průběžně test opakovat. A ovlivnit tak prognózu nemocného.

Zásadní výsledek nad 50 ng/l s následující dynamikou vývoje



▲ Tab. č. 8: Hodnocení prováděné v souladu s tabulkou doporučenou firmou ROCHE



Nevýhodou je nutnost zakoupit přístroj, dokupovat testovací sady a kontrolovat správnou funkci přístroje. Výsledek musí být pečlivě vyhodnocen v návaznosti na klinické obtíže nemocného, se znalostmi výsledků „šedé zóny“ či možností ovlivnění výsledku jiným onemocněním.

Pojišťovny

V době provádění testování nebyla možnost úhrady pojišťovnami, vyšetření bylo možné uskutečnit jen cestou biochemické laboratoře. Literární údaje a zkušenosti za přispění našeho sledování vedly k návrhu řešení problému na úrovni MZ a pojišťoven. V současné době je požadavek schválen a aktuálně by měl být zařazen do číselníku od 1. 1. 2020.

Závěr

Metody bezprostředního stanovení některých kardiomarkerů – v našem případě NT-proBNP a troponin T – jsou přínosné a snadno proveditelné. Naše sledování v 25 kardiologických ambulancích ukázalo, že mají nezapustitelnou roli, neboť pomáhají lékařům v rozhodování, a to jak u obvyklejších akutních stavů, tak i u zhoršených chronicky nemocných. Do určité míry byly překvapivé extrémní rozdíly v naměřených hodnotách NT-proBNP, což bylo v souladu s dosud publikovanými znalostmi.

Důraz je třeba klást na to, aby naměřená hodnota byla podrobena pečlivé analýze zvláště v hraničních hodnotách, nikdy

nelze opomenout klinické projevy onemocnění.

Nebyl nalezen rozdíl z hlediska významu provádění testů mezi malými a velkými ambulancemi, dominuje výhoda rychle získaného výsledku. Vzdálenost od laboratoře je faktor, který touto metodou odpadá a řeší i nebezpečí z prodlení.

Toto sledování přispělo k významu testování některých kardiomarkerů v kardiologické ambulanci a podpořilo jednání se zdravotními pojišťovnami. Dovolují si poděkovat za laskavost firmě Roche, která zapůjčila přístroje **cobas h 232** a testovací sady a umožnila tak uskutečnit sledování. Poděkování patří i všem kolegům kardiologům, kteří byli ochotni se na sledování podílet.



MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC

Kardioambulance s.r.o., Praha 9, Prosecká 54, Kardiologie, Praha 9, Lovosická 40, tel. 266 010 275, www.kardioambulance.cz
Kontakt: hanaskalicka@gmail.com

Po ukončení lékařské fakulty následovala 15letá klinická praxe v IKEMu na Kardiologii, se specializací zaměřenou na klinickou a neinvazivní kardiologickou diagnostiku. Od roku 1997 vede soukromé zařízení, věnuje se klinické praxi ambulantní i problematice mezioborové. O tom svědčí základní publikace Předoperační vyšetření v ambulanci 2006 (Grada) a Manuál ambulantního specialisty kardiologa 2017 (Mladá fronta). Je členem výboru České kardiologické společnosti a plní funkci předsedkyně České asociace ambulantních kardiologů.

LITERATURA

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37 (2016): 2129-2200.

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. (ČKS).

Stengaard, C, et al. (2013). *Am J Cardiol* / 112(9), 1361-1366.

Rolfi, M, et al. (2016). *Eur Heart J*, 37(3): 267-315.

Thygesen, K et al. (2012). *Eur Heart J*, 33(20): 2551-2567.

Roche CARDIAC proBNP+. Package Insert, 2013.

Januzzi, JL, et al. (2006). *Eur Heart J*, 27(3): 330-337.

Runyon, MS, et al. (2008). *Emerg Med J*, 25(2), 70-75.

Mueller, C, et al. (2016). *Ann Emery Med*, doi: 10.1016.

Reichlin, T, et al. (2012). *Arch Intern Med*, 172(16): 1211-1218.

Thygesen, K, et al. (2012). *J Am Coll Cardiol*, 60(16): 1581-1598.

Yancy, CW, et al. (2013). *Circulation* / 128(16): e240-e327.

McMurray, JJ, et al. (2012). *Eur Heart J* / 33(8): 803-869.

Januzzi, JL, et al. (2005). *Am J Cardiol* 95(8): 948-954.

Januzzi, JL, et al. (2011). *Am J Cardiol* 107(18): 1881-1889.

Januzzi, JL, et al. (2018). *Am J Cardiol* 121(11): 1191-1200.

Luchner, A., (2012). *Eur J Heart Fail* / 14(3): 259-267.

Roche (2016). *cobas h 232 Uživatelská příručka v6.0*.



Portál www.zena-in.cz je lifestyleový deník pro ženy, který působí na českém internetu již 19 let. Jedná se o komunitní portál, jehož prostřednictvím redakce komunikuje se svými stálými čtenářkami a pracuje s nimi. Měsíční návštěvnost webu www.zena-in.cz se pohybuje kolem jednoho milionu uživatelů internetu. V rámci rubriky Zdraví např. probíhají zajímavé speciály na témata týkající se různých onemocnění. Speciál je po dobu, kdy je aktivní, komunikován na hlavní straně portálu www.zena-in.cz a čtenářky se tak jednoduše dostanou na všechny uveřejněné články, které jsou k danému speciálu publikovány. Články jsou navíc propojeny klíčovými slovy, takže jsou snadno dohledatelné i pomocí vyhledávačů.

Co víme o srdečním selhání? Výsledky výzkumu na portálu www.zena-in.cz

KLÁRA KRÍŽOVÁ

www.zena-in.cz

Jedním z důležitých speciálů bylo téma srdečního selhání. V rámci tohoto speciálu redakce připravila sedm zajímavých článků a zrealizovala výzkum mezi svými čtenářkami, aby si potvrdila, jaké mají povědomí o tomto závažném problému.

Na jednotlivých příspěvcích redakce spolupracovala s doc. MUDr. Filipem Málkem, Ph.D., MBA, vedoucím lékařem Ambulance srdečního selhání Nemocnice Na Homolce, a s doc. MUDr. Vojtěchem Melenovským, CSc., zástupcem přednosta kliniky pro výzkum a vedoucím Oddělení srdečního selhání Kliniky kardiologie IKEM.

Články čtivě a pro laika srozumitelně informovaly o problematice srdečního selhání, možnosti laboratorního vyšetření formou krevního testu NT-proBNP a o rizicích pro pacienty, pokud se nebudou léčit.

Výsledky výzkumu, do něhož se zapojilo 857 čtenářek, byly předány zástupcům společnosti ROCHE Diagnostics, která byla partnerem tématu. Výsledky byly shrnuty do jednoho z článků a publikovány. Články byly publikovány i na sociálních sítích – Facebooku Žena-in.

Upoutávky na uveřejněné příspěvky se objevily také na portálu www.seznam.cz,

se kterým Žena-in spolupracuje v rámci redakčního přebírání zajímavých článků. Portál Seznam.cz pravidelně zveřejňuje upoutávky na různé články Žena-in na své vstupní straně a ze speciálu Srdeční selhání byly takto na www.seznam.cz převzaty tři články: „Jak dopadl výzkum mezi čtenářkami?“, „Co víme o srdečním selhání?“ a „Výsledky výzkumu lékaře nepotěšily“.

Přestože je srdeční selhání velmi závažné onemocnění a zabíjí stále více lidí, povědomí o něm mezi veřejností ještě není takové, jak by si kardiologové přáli. To ostatně ukázal i výzkum na Žena-in, kterého se zúčastnilo 857 čtenářek.

Na otázky týkající se srdečního selhání odpovídaly čtenářky napříč celým věkovým spektrem, přičemž největší skupinu tvořily ty mezi 26 a 45 lety (více než 51 %).

Hned na první otázku, co je srdeční selhání, odpověděla mylně více než čtvrtina dotázaných (29 %). Respondentky se domnívaly, že jde o onemocnění podobné srdečnímu infarktu, případně o vrozenou srdeční vadu. Ostatní pak správně odpověděly, že se jedná o onemocnění srdce, které může mít více příčin.

Většina dotázaných (77 %) u další z otázek naopak správně vytušila, že počet pacientů se srdečním selháním je v České republice vysoký. Se srdečním selháním tu žije přes 200 tisíc pacientů a každý rok jich přibude dalších 40 tisíc. To jsou ovšem jen ti, o nichž lékaři vědí.

Jaké má srdeční selhání příznaky?

Bezmála polovina (45 %) respondentek přiznala, že netuší, jaké příznaky mohou na srdeční selhání ukazovat. Když pak všechny dotázané čtenářky měly vybrat z nabízeného seznamu ta onemocnění, o nichž se domnívají, že mohou vyvolat srdeční selhání (všechny odpovědi byly správné), označily nejčastěji (88 %) vysoký krevní tlak. Hned v závěsu byly

Co je srdeční selhání?

Pokud srdce není schopno zajistit takový výdej krve, aby pokrylo nároky jednotlivých orgánů, hovoříme o takzvaném srdečním selhání. Děje se tak v situacích, kdy srdce musí buď překonávat zvýšený odpor v krevním řečišti, nebo když je srdeční svalovina nějakým procesem oslabená. Krev, kterou srdce není schopno přečerpávat do oběhu, se pak městná v cévním (nejčastěji plicním) řečišti. Lidské tělo se tomu sice zpočátku snaží bránit, například zvětšením srdce, ale to vydrží jen určitou dobu. Jakmile se srdeční svalovina úplně vyčerpá, srdeční nedostatečnost (selhání) se projeví naplno.



srdeční vady (82 %) a zánět srdečního svalu, tedy myokarditida (82 %). Méně často už spojovaly toto onemocnění srdce s anginou pectoris (77 %) a prodělaným srdečním infarktem (76 %). Málokterá čtenářka pak odhadla, že srdeční selhání může souviset i s astmatem (24 %) nebo s onemocněním ledvin (20 %). Přitom se poruchy funkce srdce a ledvin vyskytují současně dokonce velmi často! Kolem 70 % nemocných s chronickým srdečním selháním trpí též selháním ledvin.

Naprostá většina dotázaných (96 %) ale správně odpověděla, že srdeční selhání může způsobit nevratné poškození srdce.

Je možné srdeční selhání včas odhalit? Skoro polovina účastnic výzkumu neví o existenci diagnostického krevního testu.

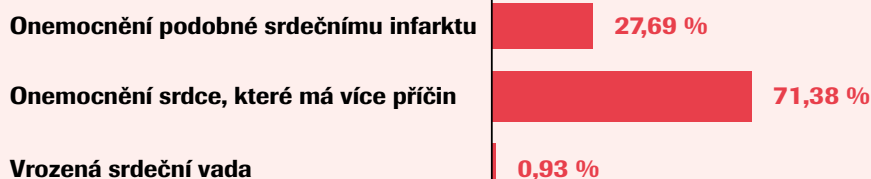
Skoro polovina účastnic (46 %) výzkumu bohužel netušila, že přítomnost srdečního selhání lze odhalit také pomocí laboratorního vyšetření, tedy za pomoci krevního testu NT-proBNP. Ten měří hladiny takzvaného natriuretického peptidu, který je uvolňován do krve v případě, že srdce začne postupně selhávat. Díky zvýšeným hodnotám NT-proBNP lze zachytit srdeční selhání již v raném stadiu, kdy příznaky ještě nejsou jednoznačné, což netušila skoro čtvrtina (22 %) čtenářek.

Většina dotázaných si mylně myslí, že selhání srdce jde vyléčit.

Velkým omylem veřejnosti je i to, že lékaři mohou srdeční selhání zcela vyléčit, což si

Srdeční selhání je:

Na otázku odpovědělo 857 účastníků



Srdeční selhání je možné zjistit také pomocí laboratorního vyšetření (vyšetření krve)?

Na otázku odpovědělo 847 účastníků



Myslíte si, že vás srdeční selhání může potkat?

Na otázku odpovědělo 852 účastníků



myslí také většina (54 %) účastnic výzkumu. Bohužel tomu tak není. Ba co víc – z celé populace nemocných se srdečním selháním zemře víc než polovina pacientů do šesti let od stanovení diagnózy.

Může srdeční selhání potkat i vás?

Existenci určité pravděpodobnosti, že by mohlo srdeční selhání potkat i je, si

přiznalo bezmála 74 % respondentek. Dalších skoro 14 % dotázaných označilo tuto pravděpodobnost dokonce za vysokou. Naproti tomu jen malou pravděpodobnost onemocnění si připustilo 13 % účastnic výzkumu. Srdeční selhání přitom může postihnout kohokoli z nás. Přestože jeho výskyt stoupá s věkem, nevyhýbá se ani mladším věkovým skupinám.



Klára Krížová

Kontakt: klara.krizova@zena-in.cz

Zakladatelka a spolujitelka internetového komunitního portálu www.zena-in.cz, který působí na českém internetu již od roku 2000. Je ředitelkou obchodního oddělení a zabývá se speciálními projekty, které propojují redakční témata s přesahem do komerční sféry. Je pro ni důležitá práce s komunitou čtenářek, a to zejména v rámci různých průzkumů, testování či speciálních eventů.



Cílem tohoto sdělení je uvést přehledně současné možnosti diagnostiky a monitorování zhoubných nádorů v klinickobiochemické laboratoři s důrazem na novinky posledních let.

Nádorové markery v roce 2019

MUDr. PAVEL MALINA, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a.s.

Úvod

Úvodem je nutno říci, co vlastně můžeme hledat při pátrání po zhoubném nádoru.

Jedná se o tyto možnosti:

1. gen (BRCA 1, 2, APC, TP53...);
2. produkt genu (většinou proteiny) – klasické solubilní nádorové markery;
3. tkáňové a buněčné markery:
 - a. cirkulující nádorové buňky;
 - b. cirkulující nádorová DNA (ct-DNA).

Nádorovým markerem rozumíme substanci přítomnou v nádoru nebo produkovanou nádorem nebo hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru. Tuto substanci lze využít k diferenciaci nádoru od normální tkáně nebo uvažovat

o přítomnosti tumoru na základě analýzy tělesných tekutin. Substanci je možné měřit kvalitativně nebo kvantitativně metodami chemickými, imunologickými nebo metodami molekulární biologie. Je však nezbytné vědět, že nezvýšená koncentrace nádorového markeru není důkazem nepřítomnosti maligního onemocnění, naopak pozitivní výsledek nemusí nutně znamenat přítomnost zhoubného nádoru.¹

Zásadním faktorem, který komplikuje využití nádorových markerů, je heterogenita nádorů. Nádory pocházejí z různých tkání, z různých buněčných typů v jedné tkáni, mají další histologické subtypy a díky různým mutacím v nádorových buňkách a dalším mutacím v dceřiných nádorových buňkách je výsledné buněčné složení velmi heterogenní. V závislosti na stupni diferenciaci či dediferenciaci jsou pak nádory agresivní, méně agresivní a neagresivní. Vzhledem k heterogenitě nádoru může být produkce nádorových markerů odlišná





u stejných histologických typů (např. 2 pacienti s karcinomem tlustého střeva, každý má jiné spektrum zvýšených nádorových markerů). Každý zhoubný nádor je unikátní a je pravděpodobně charakterizován unikátními nádorovými markery. Neexistují tedy až na výjimky (PSA a tyreoglobulin) žádné nádorově specifické ani orgánově specifické markery.²

Co se týká klasických nádorových markerů, je třeba úvodem zmínit, k čemu je možno je využívat. V úvahu přicházejí tyto oblasti:

- 1. Screening a primární diagnostika** – vzhledem k poměrně nízké diagnostické senzitivitě a specifitě není většina nádorových markerů vhodná k tomuto účelu u asymptomatických vyšetřovaných. U symptomatických nemocných nebo u skupin pacientů s vysokým rizikem vývoje nádorového onemocnění lze použít některý z nádorových markerů ke screeningu choroby.¹
- 2. Diferenciální diagnostika** – při nálezu nádoru nejasného původu či metastatického postižení může spektrum několika nádorových markerů nasměrovat lékaře k definitivní diagnóze (za doplnění zobrazovacích vyšetření a biopsie s následným histologickým vyšetřením).
- 3. Rozsah onemocnění** – vysoká hodnota nádorového markeru v séru může indikovat pokročilou fázi či generalizaci nádorového onemocnění.
- 4. Prognóza** – určení prognózy onemocnění je omezeno pouze na několik markerů: Značný význam má AFP a hCG u germinativních tumorů, určitý význam má hodnota CEA u kolorektálních karcinomů, případně $\beta 2$ mikroglobulin u myelomů.¹
- 5. Sledování průběhu choroby** – je hlavní indikací těchto vyšetření. Součástí sledování pacientů po protinádorové léčbě je monitorování remise a časná detekce relapsu. K tomuto účelu je velmi vhodné vyšetřování odpovídajících

nádorových markerů v definovaných intervalech.

- 6. Účinek terapie** – sledování účinku terapie v jejím průběhu (chemoterapie, radioterapie, chirurgická terapie, imunoterapie) pomocí nádorových markerů je významnou indikací vyšetření solubilních nádorových markerů.

Je nutno mít na paměti, že většina nádorových markerů se může zvyšovat v důsledku nenádorového onemocnění – velmi často se např. zvyšuje CA 19-9 a zejména CA 125 u pleurálních či břišních výpotků. Přehledná tabulka příčin nenádorového zvýšení viz např. v Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi.¹

Geny asociované s nádory

Co se týče genů asociovaných s nádory, spadá tato oblast do působnosti klinické genetiky či onkogenetiky, a je tedy mimo rámec tohoto sdělení. Pouze stručně zmíní základní fakta.

Mezi nejčastější hereditární malignity patří:

1. hereditární nádorová predispozice ke karcinomu prsu a ovaria (HBOC) – geny BRCA 1, 2;
2. hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom – geny MLH1, MSH2, MSH6;
3. familiární adenomatózní polypóza (FAP) – gen APC.

Rozvoj nádorů u hereditárních malignit popisuje Knudsonova teorie dvojího zásahu: Jedním zásahem je přítomnost jedné mutované alely tumor-supresorového genu s přítomností germinální mutace ve všech buňkách organismu (autozomálně dominantní dědičnost) a druhým zásahem je získaná somatická mutace vedoucí ke ztrátě heterozygoty v somatických buňkách se ztrátou funkce obou alel příslušného tumor-supresorového genu, vedoucí k rozvoji malignity.

Klasické nádorové markery

Co se týká jejich kompletního výčtu, je dostupný přehledně v tab. č. 1 – příloze Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi.¹

Kombinace relevantních nádorových markerů výrazně zvyšuje diagnostickou efektivitu. Běžně dochází při relapsu choroby k vzestupu jen některého markeru z vyšetřované palety u jednoho pacienta. Po dokončení první fáze léčby by mělo být provedeno kontrolní měření nádorového markeru nezávisle na tom, zda byla vstupní hodnota v rámci nebo mimo referenční rozmezí.²

Použitá analytická metoda by měla být uvedena spolu s výsledkem měření! Tento fakt je dán nedostatečnou standardizací a tím pádem chybějící srovnatelností metod různých výrobců. Klinický dopad to má zejména při putování onkologických pacientů mezi různými pracovišti, např. regionální pracoviště vs. Komplexní onkologické centrum.²

100% vzestup nádorového markeru vztažený na bazální hodnotu daného pacienta téměř vždy znamená 100% nádorovou specifitu, a to i v rámci referenčního rozmezí.³

V posledních letech nádorových markerů tohoto typu již tolik nepřibývá, ale z těch přínosných je třeba zmínit marker HE4, jehož použití společně s CA 125 v rámci ROMA skóre přineslo pokrok v diagnostice ovariálních karcinomů.

Nádorové markery u nádorů neznámé lokalizace

Až 20 % nemocných přijatých do nemocnice se zhoubným nádorem má pokročilé stadium choroby, 2–6 % nově diagnostikovaných nemocných se solidním zhoubným nádorem má dg. „nádor neznámé lokalizace“ (CUP = cancer of unknown



primary site). K bližšímu určení primárního nádoru napomáhají stanovené cut-off hodnoty s vysokou nádorovou specificitou 98–99 %, které jsou uvedeny v tab. č. 1.

Využitím těchto specifických cut-off hodnot lze zpřesnit určení primárního nádoru a nasměrovat diagnostiku k adekvátní biopsii. Pro zajímavost jsou v tabulce uvedeny hodnoty se specificitou 98 % i 99 % – jejich rozdílná hodnota, např. u CA 125–300 kU/l a 1 000 kU/l, vypovídá o tom, že i v intervalu 300–1 000 kU/l se mohou nacházet nenádorové příčiny zvýšení uvedeného markeru. Porovnání těchto dvou hodnot u různých markerů je nejen zajímavé, ale pro klinickou praxi velmi poučné.

Tekutá biopsie – stanovení volné cirkulující DNA*

Toto téma by jistě vydalo na samostatný článek, nicméně si dovoluji shrnout

pouze základní charakteristiku a přínosy této metodiky.^{5,6}

Volná cirkulující DNA, z anglického výrazu cell-free DNA (cfDNA), představuje extracelulární krátké fragmenty dvouřetězcových molekul DNA o délce 180 bp, vyskytující se v krevním oběhu a jiných tělních tekutinách člověka.⁷ CfDNA (v tomto konkrétním případě nádorové DNA také označována jako ctDNA) v krevní plazmě zdravých jedinců byla poprvé popsána v roce 1948.⁸ V roce 1977 Leon et al. popsali výskyt cfDNA v souvislosti s nádory.⁹ V periferní krvi zdravých jedinců se cfDNA vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích (10–100 ng/ml). K uvolnění fragmentů molekul DNA z buněk dochází apoptózou, tedy programovanou buněčnou smrtí.¹⁰

Vyšší koncentrace cfDNA nacházíme u stavů, jako je zánět, trauma, operační zákrok, infarkt či autoimunitní onemocnění. Zvýšené hladiny cfDNA v krevním řečišti jsou výsledkem nadměrného

uvolnění fragmentů molekul DNA, které byly způsobeny masivním úmrtím buněk či nedostatečným odstraněním uvolněné DNA z mrtvých buněk činností jater.⁶ Výrazně vyšší hladiny cfDNA, dosahující koncentrace až 1 000 ng/ml, jsou patrné především u různých druhů malignit a zejména pak u pacientů s metastázemi.⁵

Detekce nádorově specifické cfDNA, nazývaná také tekutá biopsie (liquid biopsy), se stává nadějným nástrojem pro minimálně invazivní monitoring pacientů s maligním onemocněním. Frakce DNA pocházející z nádorové tkáně se volně vyskytují v periferní krvi těchto pacientů (zejména v pokročilých stádiích nemoci). Nedávné studie také ukázaly, že cfDNA odvozená od nádorových buněk může být použita pro monitorování nádorové masy a odpovědi na léčbu u pacientů se solidními nádory, ale také u pacientů s hematologickými malignitami. Hladiny cfDNA v plazmě pacientů korelují s progresí nemoci, umožňují kontinuálně sledovat minimální reziduální chorobu,

	Specificita 98 % ^a	Specificita 99 % ²	Benigní příčiny způsobující elevaci (uvedeny cut-off hodnoty pro specificitu 98 % při daném stavu)	
CEA	> 15 µg/l	> 20 µg/l	Jaterní choroby > 20 µg/l	Selhání ledvin > 25 µg/l
CA 19-9	> 300 kU/l	> 1 000 kU/l	Jaterní choroby Výpotky > 500 kU/l	Ikterus (total bilirubin do 136 µmol/l: > 500 kU/l, nad 136 µmol/l: > 1 000 kU/l)
CA 125	> 300 kU/l	> 1 000 kU/l	Jaterní choroby Výpotky > 500 kU/l	Ascites > 900 kU/l
CA 15-3	> 100 kU/l	> 100 kU/l	-	-
CA 72-4	> 80 kU/l	> 100 kU/l	Léčba kortikoidy	Léčba acylpyrimem
AFP	> 40 µg/l	> 1 000 µg/l	Jaterní choroby > 80 µg/l	-
CYFRA 21-1	> 7,5 µg/l	> 20 µg/l	Jaterní choroby > 11 µg/l	Selhání ledvin > 19 µg/l
SCCA	> 4 µg/l	> 10 µg/l	Selhání ledvin	Kožní choroby
NSE	> 45 µg/l	> 50 µg/l	Selhání ledvin > 50 µg/l	Hemolýza
ProGRP	> 150 ng/l	> 200 ng/l	Selhání ledvin > 350 ng/l	-
S-100	> 0,3 µg/l	> 1,0 µg/l	Selhání ledvin	-
PSA	> 30 µg/l	> 50 µg/l	Prostatitida	-
HE4	> 150 pmol/l	-	-	-

▲ Tab. č. 1: Cut-off hodnoty nádorových markerů s nádorovou specificitou 98–99 % (adaptováno podle Stieber P.² a Molina R. et al.⁴)



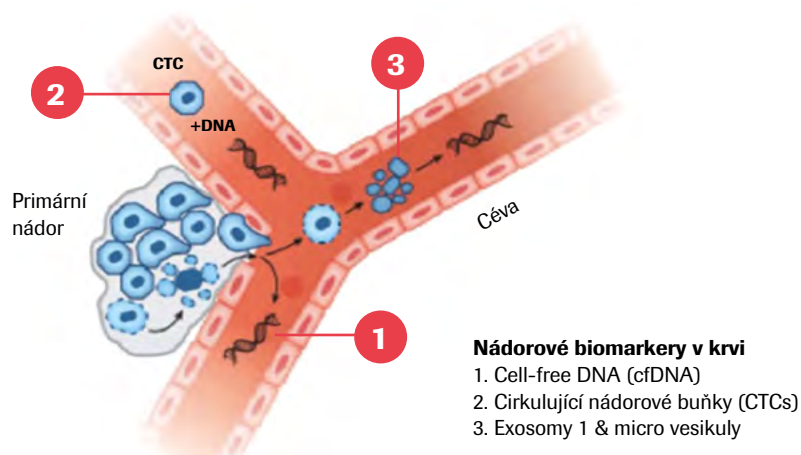
určit molekulární relaps onemocnění a zahájit tak včasnou léčbu.¹¹

Před vlastní analýzou cfDNA je třeba izolovat DNA, např. firma ROCHE nabízí izolátory nukleových kyselin MagNA Pure 24 a 96, které jsou schopny izolovat cfDNA nádorového původu ze 2 nebo 4 ml plazmy. Pro detekci mutací v omezeném počtu genů se jako nejvhodnější jeví různé varianty digitální PCR – na mikročipech či mikrokapkách nejlépe v kombinaci s metodou BEAMing, která je založena na zachycení DNA na magnetické kuličky a následné analýze pomocí digitální PCR. CtDNA může být s její pomocí detekována i v případech, kdy ji DNA ze zdravých buněk přechlívá v poměru 10 000 : 1. Technologie sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) jsou aplikovatelné na analýzu DNA v plazmě a umožňují podrobnější detekci mutací v rozsáhlejších oblastech genomu.^{12,13,14}

Nádorové markery v širším smyslu

Zde zmíním pouze kvantitativní stanovení hemoglobinu ve stolici, prováděné v rámci screeningu kolorektálního karcinomu. Jedná se o principiálně jednoduché vyšetření, které však nepochybně zachraňuje životy. Jen z vlastní zkušenosti vím o mnoha lidech, u nichž toto vyšetření provedené v naší laboratoři vedlo k odhalení zhoubného nádoru v časně fázi, což zabránilo rozvoji pokročilého novotvaru a umožnilo jeho endoskopické odstranění bez zátěže velkou břišní operací. Řada z nich, kdykoli je potkám, je nesmírně vděčná, že jsme jim toto vyšetření provedli. Opuštěte prosím trochu toho sentimentu, ale pro dokreslení významu tohoto stanovení jsem to považoval za nezbytné.

Jsem přesvědčen o tom, že vyšetření s takovýmto dopadem na osud pacientů by mělo být prováděno výhradně



Cell-free DNA (cfDNA)

Cell-free DNA nebo také cfDNA je nejvíce prostudovaným typem tekuté biopsie. V klinickém nastavení cfDNA se využívá jako selektivní marker pro výběr vhodného léku a terapie a také jako prediktor léčby, stejně tak slouží k monitoringu výskytu rezistence.



Cirkulující nádorové buňky – circulating tumour cells (CTCs)

Jiný přístup v tekuté biopsii je izolace a testování uvolněných cirkulujících nádorových buněk. Tento přístup umožňuje prognostickou předpověď klinického nastavení a zároveň umožňuje monitoring schopnosti vytvoření lékové rezistence.



Exosomy

Prozatím poslední metoda testování nádorů v krvi detekující mutaci pomocí mRNA a protein v exosomech s potenciálem detekovat translokace a genové amplifikace.

v akreditovaných laboratořích, hluboce vzdělanými pracovníky a na robustních analyzátořích – ať už jsou určeny pouze na toto vyšetření, či se jedná o aplikace na mnohakanálových biochemických analyzátořích. Nezbytnou součástí je pravidelná interní a externí kontrola kvality. V porovnání s tím je realizace tohoto vyšetření laboratorními „pololaiky“ (ať se na mě praktičtí lékaři nezlobí) na kazetkách či POCT analyzátořích (při vši účtě k jejich výrobcům) hazardem se zdravím pacientů či v lepším případě lze mluvit o vyšetření „na koleně“. POCT testy, které neposkytují kvantitativní výsledek, je nutno v současné době zavrhnout úplně.

Nová éra personalizovaných nádorových markerů

Jedním z nových přístupů k personalizované medicíně je využití tzv. personalizovaných nádorových markerů publikované prof. Diamandisem.⁷ Ten ve své práci definuje tzv. unikátní nádorový marker: Jde o marker s nízkou senzitivitou (5–30 %), ale vysokou specificitou

(>95 %). Je to analogie tzv. exceptional responders v klinických studiích. Existují tisíce publikovaných markerů splňujících tuto definici. Prof. Diamandis a kol. mají záměr vytvořit veřejnou databázi těchto markerů, vyvíjejí a validují vysoce robustní analýzy pro stovky až tisíce analytů. Už nyní některé společnosti nabízejí multiplexové ELISA analýzy pro simultánní analýzu až 1 000 proteinů v 1,5 ml séra.

Princip byl ověřen vyšetřením 1 000 molekul se vztahem k zánětu ve vzorcích pacientů s rakovinou slinivky před chirurgickým výkonem a po něm. Hypotéza: Molekuly, které dramaticky poklesnou po chirurgickém výkonu, mohou korespondovat s nádorovou masou a být slibnými nádorovými markery.

Vyšetření markeru se provádí v séru před chirurgickým výkonem a po něm, přičemž se identifikuje 3–5 personalizovaných markerů, které nejlépe korelují s nádorovou masou (nejvýraznější změna po odstranění nádoru). Tyto markery se použijí pro personalizovanou monitoraci léčby a relapsu. Pro jejich stanovení bude dedikována specializovaná „centrální“



laboratoř, do níž se budou zasílat krevní vzorky mnoha pacientů z velké spádové oblasti (desítky milionů osob).⁷

Shrnutí

Závěrem bych chtěl zmínit také technologii umělé inteligence, která v blízké době dokáže propojit a integrovat různé datové vstupy (hodnoty klasických nádorových markerů, cfDNA, zobrazovací metody, digitalizované histologické preparáty apod.) a ve výsledku pomoci lékařům v diagnostice, určení optimálního léčebného postupu a sledování.

První vlaštovkou v tomto směru je nedávno uvedený softwarový nástroj firmy ROCHE: NAVIFY Tumor Board, který poskytuje podporu pro klinická rozhodování. NAVIFY umožňuje lékařům shromažďovat takové údaje, jako jsou anamnézy pacientů, rentgenové snímky, zprávy z patologie a elektronické lékařské záznamy z různých zdrojů, a umístit je na jedné „elektronické nástěnce“. Tam je pak mohou společně procházet lékaři v jedné místnosti („onkotýmy“) i na různých místech světa pomocí vzdáleného přístupu. Tak je usnadněna integrace všech údajů a rozhodování o léčebných modalitách.¹⁶

Vyšetření nádorového onemocnění založené na tkáňové biopsii a zobrazovacích metodách budou již v blízké době vhodně doplňována také analýzou ctDNA. Tato metoda přináší řadu výhod, např. možnost častého odběru vzorků, detekce mutací v buňkách pocházejících z různých oblastí primárního nádoru i metastáz, monitorování vývoje a predikce odpovědi na léčbu. Za pomoci integrace všech výše uvedených modalit včetně klasických nádorových markerů pak bude možno individualizovat terapii jednotlivých pacientů na principu personalizované medicíny a tak dále zlepšovat naději na jejich vyléčení a zachování kvality života.



MUDr. Pavel Malina, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a.s., Karla Čapka 589, Písek

Kontakt: malina@nemopisek.cz

Vystudoval Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Hradci Králové, kde jej mezi učiteli zaujali zejména prof. Palička a prof. Zadák, což určilo jeho další směřování ke klinické biochemii a problematice umělé výživy. Po promoci nastoupil do Nemocnice Písek, od roku 2000 pracoval na Interním oddělení a od roku 2005 až dosud působí na Oddělení klinické biochemie, přičemž jej od roku 2008 vede jako primář.

Atestoval z vnitřního lékařství, klinické biochemie, klinické výživy a intenzivní metabolické péče. V roce 2015 dokončil postgraduální studium lékařské chemie a biochemie na Univerzitě Palackého v Olomouci, při kterém se věnoval zejména markerům zánětu ve vztahu k akutní pankreatitidě. Mezi další oblasti jeho zájmu patří markery poškození myokardu a nádorové markery, v klinické části pak poruchy metabolismu lipidů a umělá výživa.

Ve volném čase relaxuje s rodinou a při sportu (fotbal, cyklistika, turistika, lyžování).

LITERATURA

1. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin Biochem Metab*, 22 (43), 2014, No. 1, p. 22–39. Dostupné online <http://www.stara.cskb.cz/res/file/KB-M-pdf/2014/2014-1/KB-M-2014-1-Dopor-TM-22.pdf>
2. P. Stieber: Tumor markers – facts vs. Legends; R&D Days ROCHE, Penzberg, Oct 2015.
3. P. Stieber, D. Nagel, V. Heinemann: Tumor markers in metastatic breast cancer: High tumor specificity within the reference range. *Journal of Clinical Oncology* 24, no. 18_suppl; 10554–10554.
4. Molina R, Bosch X, Auge JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, Solé M, López-Soto A. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol*. 2012 Apr; 33(2): 463–74.
5. Kubacková V., Sedlářková L., Beše L., Al-mási M., Hájek R., Ševčíková S. Potenciál volné cirkulující DNA v diagnostice nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 251–259.
6. Ondroušková E., Hrstka R. Cirkulující nádorová DNA v krvi a její využití jako potenciálního biomarkeru nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 2): 2S69–2S74.
7. Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
8. Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; 142(3–4): 241–243.
9. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; 37(3): 646–650.
10. Anker P, Stroun M. Circulating DNA in plasma or serum, *Medicina (B Aires)* 2000; 60(5 Pt 2): 699–702.
11. Fiegl H, Millinger S, Mueller-Holzner E et al. Circulating tumor-specific DNA: a marker for monitoring efficacy of adjuvant therapy in cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(4): 1141–1145.
12. Hrstka R, Kolarova T, Michalova E et al. Development of PCR methods and their applications in oncological research and practice. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): S69–S74. doi: 10.14735/amko20141S69.
13. Wang J, Ramakrishnan R, Tang Z et al. Quantifying EGFR alterations in the lung cancer genome with nanofluidic digital PCR arrays. *Clin Chem* 2010; 56(4): 623–632. doi: 10.1373/clinchem.2009.134973.
14. Diehl F, Li M, Dressman D et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(45): 16368–16373.
15. Diamandis E. The new era of personalized cancer biomarkers, *Imunoanalytické dny, Plzeň, March 2018*. Dostupné online: <https://www.ceva-edu.cz/course/view.php?id=507§ion=1>
16. Longworth C. NAVIFY. *Labor Aktuell* 01/18, p. 39–40.

Onkologická léčba a individualizovaný přístup k pacientovi – to jsou témata neustále skloňovaná v několika posledních měsících a letech. Vzhledem k léčebným úspěchům, které můžeme u onkologických pacientů pozorovat, lze konstatovat, že je léčba stále účinnější, délka přežití onkologických pacientů se zásadně prodlužuje a hlavně kvalita života během onkologické léčby se výrazně zlepšuje. Zároveň s tím vzrůstá zásluhou důkladné analýzy dat konkrétních nádorů množství informací o pacientovi, a tak vystává potřeba podpory s rozhodováním a klinickou léčbou.

Podpora rozhodování lékařů u onkologických pacientů – NAVIFY®

Ing. JAROSLAV VOHÁNKA, Ph.D., MBA

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Dnes je běžná a správná praxe v léčbě onkologického pacienta taková, že před zahájením jakékoli onkologické léčby musí být údaje o pacientovi diskutovány během multidisciplinárního setkání specialistů (někdy nazývané tumor boardy, jindy multidisciplinární sezení, mezioborové týmy aj.). Ošetřující onkolog připravuje pro každého léčeného pacienta souhrnnou anamnézu, historii léčby, dosavadní způsob léčby, profil nádoru a jeho klasifikaci a podle doporučení onkologické společnosti navrhuje další postup léčby. Zmíněné multidisciplinární týmy se obvykle skládají z těchto specialistů: onkolog, radiolog, radioterapeut, chirurg, patolog nebo molekulární patolog, data manažer nebo zdravotní sestra. Způsob přípravy k diskusi se liší nemocnice od nemocnice, není nařízen ani

stanoven žádný základní či běžný formát, každá nemocnice si dle svých požadavků vytváří vlastní doporučené postupy prezentace. Také způsob prezentace je rozdílný. Někde se odborníci setkávají nad PPT prezentací, někde pouze onkolog přečte poznámky z papíru či bloku, jinde se otevírá dokumentace přímo v nemocničním informačním systému.

Bylo pro mne velmi zajímavé zjištění, že onkologický pacient může projít tumor boardem během jedné minuty, o jiném se naopak diskutuje třeba i půl hodiny. Záleží na komplexnosti dat, typu a lokalizaci nádoru a množství informací, které chce onkolog či radiolog projít. V tom nejjednodušším případě známe pacientovu diagnózu a existuje jasně daný postup. Pak se velmi zjednodušeně pouze přečte rodinná anamnéza, informace o nádoru, a jaký je navržený postup. Pokud k tomu nikdo nic nenamítne, udělá se zápis a případ je uzavřen. U jiného, komplexnějšího případu bylo zajímavé sledovat, jak se mezi sebou baví a doplňují odbornosti chirurg, radiolog, zdali bude lépe nejprve ozářit,

NAVIFY® Tumor Board



Bezpečnost dat pacientů



Spolupráce specialistů



Záznamy o rozhodnutích a následné péči



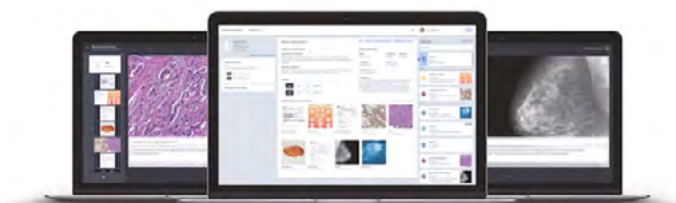
Zvýšení efektivity procesu hodnocení



Souhrnná data pacienta



Standardizace mezi jednotlivými konziliemi



počkat na zmenšení nádoru a pak operovat, nebo je to operabilní již nyní a jaké další molekulární parametry máme či jsou zapotřebí vyšetřit.

Zkušenosti lékařů a data, která se o pacientovy vedou, jsou ty nejdůležitější rozhodovací parametry pro správné, včasné a rychlé rozhodnutí. Jelikož množství informací za poslední roky vzrůstá exponenciálně, nebude do budoucna možné očekávat a po onkologovi požadovat, aby všechna nejnovější data znal. Proto se předpokládá zapojení umělé inteligence (arteficial intelligence) do rozhodovacího procesu, kombinací léčebných postupů, případně simulací úspěšnosti léčby. Roche si tento fakt uvědomuje, a proto velmi aktivně vyvíjí společně s onkology takovou platformu, která pomůže nejen rozhodovat, ale také umožní přípravu a prezentaci během tumor boardu.

Software NAVIFY® od Roche Diagnostics, určený na podporu rozhodování, se od letošního roku testuje v několika vybraných onkologických centrech v České republice s cílem nejen vyzkoušet, jak taková platforma může fungovat, ale také poskytnout zpětnou vazbu, co by centrum od takové platformy očekávalo.

Platforma NAVIFY® Tumor Board dokáže zpracovávat velmi komplexní onkologická data z různých zdrojů, od elektronického lékařského záznamu, údajů a reportů z laboratoře či patologie, obrázků různých druhů a formátů až po DICOM

obrázky z CT nebo magnetické rezonance. To vše by mělo umožnit onkologovi se lépe a hlavně rychleji zorientovat v dokumentaci pacienta. Optimální řešení by samozřejmě bylo, pokud by systém všechna potřebná data dokázal získat automaticky ze současného informačního systému nemocnice a zpracovat je do přehledného zobrazení nebo prezentace. I to jsou důvody, proč společnost Roche velmi aktivně spolupracuje s dalšími velkými hráči na trhu, jako jsou GE Healthcare, s nimiž vyvíjí zobrazovací metody a přenos dat mezi softwary. V úspěšné automatizaci a implementaci různých typů dat je rozvinuto také velmi silné partnerství se společností Accenture, která dokáže digitalizovat formáty a převádět data do parametrizovaných dat mezinárodních standardů, jako jsou HL7, FHIR a DICOM a další. Interoperabilita může být komplikovaná a naprosto zásadně závisí na jednotlivých institucích. Úzce spolupracujeme s IT odděleními a přizpůsobujeme integraci na naši platformu na základě jejich specifické IT struktury.

Ale interoperabilita není jedinou výzvou, kterou NAVIFY® Tumor Board přináší. Hlavním cílem procesu vývoje softwaru je stejnou měrou i ochrana osobních dat a zabezpečení. Roche má historicky osvědčené zkušenosti s provozováním vysoce regulovaných prostředí v oblasti léčiv a diagnostiky. Řešení NAVIFY® Tumor Board je postaveno na zabezpečené cloudové platformě, v souladu se směrnici HIPAA a GDPR, a je certifikováno

dle HITRUST a ISO 27001. Navíc byla v posledním čtvrtletí roku 2017 fa Roche jednou z devíti společností vybraných pro pilotní program FDA pro digitální zdravotní předběžnou precertifikaci softwaru, spolupráci FDA s vedoucími pracovníky v technologickém průmyslu za účelem vytvořit regulační prostředí pro digitální zdravotní péči.

Ten, kdo by měl nejvíce profitovat z výhod, jež NAVIFY® přinese, je pacient. Fakt, že správná data budou prezentována a že příprava multidisciplinárního setkání bude v nějakém standardizovaném formátu, jsou výhody pro onkologa, ale hlavním benefitem pro pacienta bude začlenění nových datových domén, jakými jsou molekulární testy a informace o pacientovi umožňující individuální klinické rozhodnutí. Platforma NAVIFY® Tumor Board má v současné době v sobě již dvě nadstavby, tzv. aplikace na podporu klinického rozhodnutí, které umožňují lékařům vidět klinické studie, do nichž by mohl být pacient zařazen (1 clinical trial match), stejně tak i nejnovější dostupné vědecké publikace (2 publication search). Pro lepší přiblížení si představte, že každý nádor má svou genetickou výbavu a na základě i rozsáhlé genetické analýzy nádoru s kombinací dalších parametrů (pohlaví, věk, typ nádoru, lokalizace, stadium) jsou tato data porovnávána s celosvětovými údaji a onkologovi se zobrazí otevřené studie, publikace, v budoucnosti i účinnost léčby či doporučené postupy.



Ing. Jaroslav Vohánka, Ph.D., MBA

Roche s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: jaroslav.vohanka@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje od roku 2007. Do konce roku 2018 vedl molekulární, tkáňovou a sekvenční skupinu.

Od ledna 2019 řídí novou divizi Roche DIS (Diagnostics Information Solutions) s cílem zavést nejnovější řešení pro onkologické multioborové týmy a pomoci jim v klinickém rozhodování. Volný čas tráví především s rodinou, na zahradě, na rybách nebo na výletech.



Hemokoagulační kaskáda je moje noční můra už od medicíny. Ne proto, že bych nechápala její podstatu a význam, ale detailní schéma celé kaskády jsem si nikdy nedokázala zapamatovat. Vždycky jsem si pomáhala různými taháky a mnemotechnickými pomůckami, které používám dodnes. Utěšuje mě, že nejsem jediná, protože při brouzdání na internetu pravidelně narážím na řadu dalších tipů, jak si snáze zapamatovat principy hemokoagulace a pořadí všech hemokoagulačních faktorů.

Hemokoagulační kaskáda trochu jinak

MUDr. MONIKA KAMARYTOVÁ
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Rozhodla jsem se, že se s vámi o některé ze svých mnemotechnických pomůcek podělím. Především, že nejsem hematolog ani odborník na hemokoagulaci, tudíž předpokládám jistou míru shovívavosti při čtení těchto řádků.

Na úplném začátku je třeba si uvědomit, že dva podobné pojmy hemostáza a hemokoagulace nejsou synonyma.

Hemostáza (zástava krvácení) je souhra tří dějů:^{1,2}

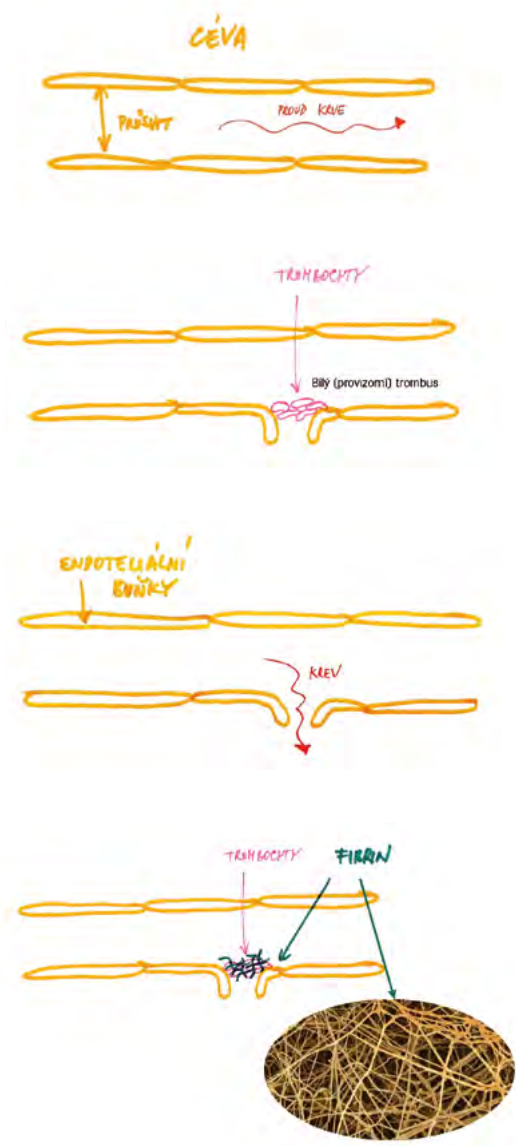
- 1) **reakce cév v místě poranění** (= vazokonstrikce);
- 2) **reakce krevních destiček** (= vznik provizorní hemostatické zátky → bílý/provizorní trombus);
- 3) **srážení krve** (= koagulace → vznik červeného/definitivního trombu).

Hemokoagulace (srážení krve) naopak představuje jen jeden z těchto dějů.

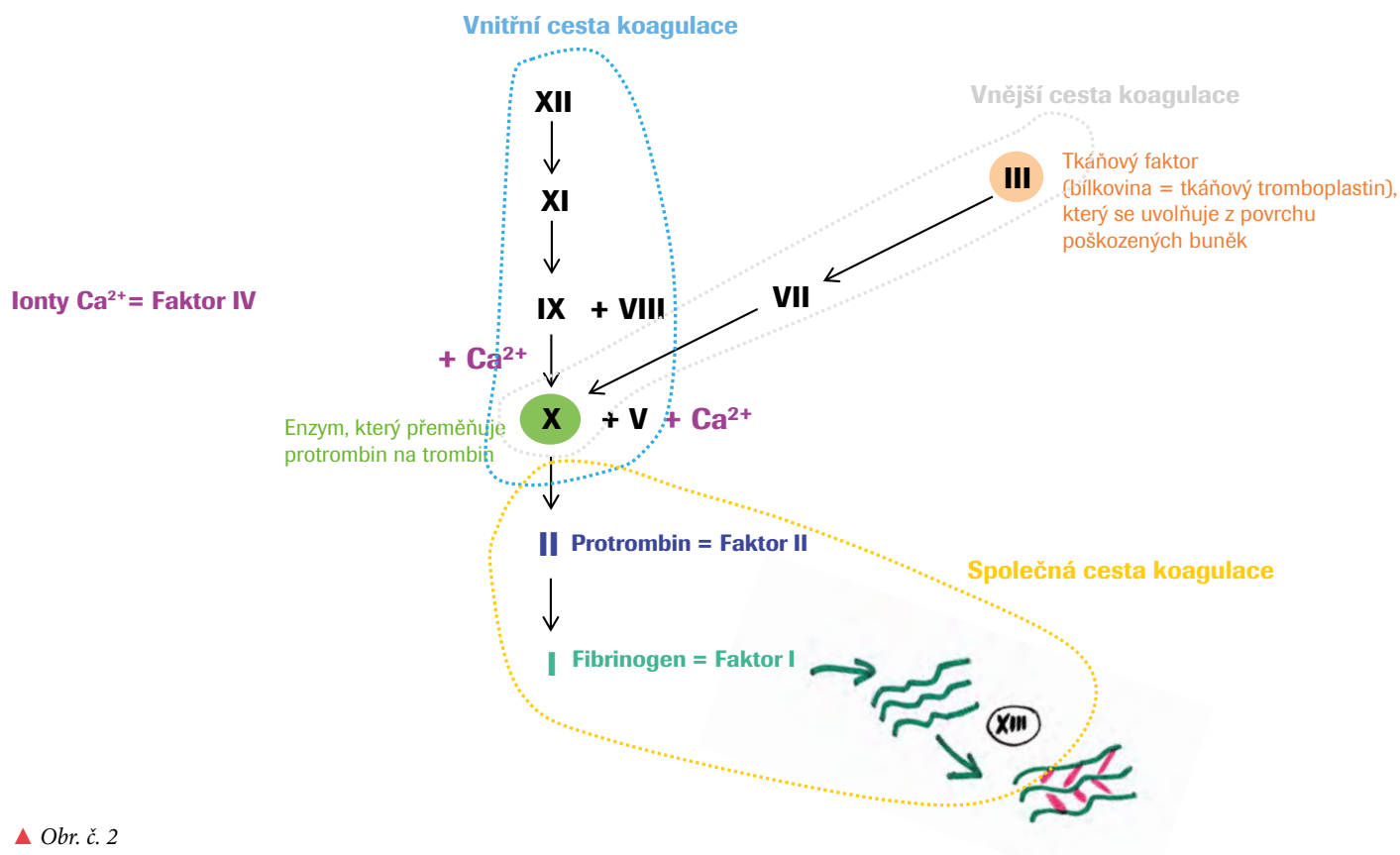
Hemokoagulace má poměrně jednoduchý cíl: vytvořit fibrin (nerozpustný vláknitý protein). V něm se zachytí krevní buňky (erytrocyty, leukocyty, trombocyty), které tak dají vznik definitivnímu červenému trombu.^{1,2} Na obr. č. 1 jsem se pokusila nakreslit zjednodušené schéma všech tří dějů.

Cíl je jednoduchý, ale vznik fibrinu naopak velmi složitý. Probíhá na podkladě velkého souboru vzájemně navazujících

enzymatických reakcí mezi molekulami bílkovin, které cirkulují v plazmě. Připomíná mi to kulečnickovou hru, kdy začáteční šťouch vyvolává kaskádu karambolů, které na sebe navazují, přičemž každý z nich je současně podmíněn tím předchozím. „Koulemi“ jsou v tomto případě jednotlivé hemokoagulační faktory, které se vzájemně postrkují, dokud na konci nevznikne molekula fibrinu.



▲ Obr. č. 1



▲ Obr. č. 2

Každá z koulí (faktorů) má své číslo a jméno.^{1,2} Hra začíná koulí s číslem 12 a končí koulí s číslem 1. Člověk by tedy očekával, že koulí (faktorů) je celkem dvanáct a že do sebe budou postupně strkat v sestupném pořadí, a to od 12 do 1. Omyl! Faktorů je celkem třináct. Navíc pokud si napíšete jejich pořadí podle toho, jak do sebe strkají, získáte tuto základní číselnou řadu: 12 – 11 – 9 – 8 – 10 – 2 – 1 (všimněte si, že chybí čísla 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 13). V základní číselné řadě věnujte zvláštní pozornost

číslu 10 (faktor X). Na něj si dávejte pozor, protože k tomu, abyste ho v této kulečnickové hře skutečně rozpochybovali, potřebujete udělat další dva speciální štouchy:

- 1) jeden velký vnější: od čísel 3 a 7;
- 2) druhý menší: od čísel 4 a 5.

Na obr. č. 2 zjednodušeně ukazují, jak se hemokoagulační faktory vzájemně „postřekují“.

U čísla 5 se také na chvíli zastavím. Faktor V může mít bodovou mutaci, tzv.

Leidenskou mutaci. Kvůli ní pak není schopen hrát zmíněnou kulečnickovou hru správně. Výsledkem genové mutace je zvýšená krevní srážlivost.³

Pokud budete hledat logiku v číselném pořadí faktorů, ušetřím vám čas. Většina faktorů získala své číslo podle pořadí, v jakém byly objeveny a následně vědeckou obcí akceptovány. Nikoliv podle toho, v jakém pořadí jeden „štouchá“ do druhého.

První byl identifikován fibrinogen, proto dostal číslo I. Po něm protrombin, proto má číslo II, a tak dále.* Nejvyšší číslo má faktor XIII (fibrin stabilizující faktor), který byl sice objeven už v roce 1948, ale vědci se nebyli schopni dohodnout na jeho čísle (říkali mu Lakiho-Lorandův faktor). Teprve v roce 2005 došlo ke konsenzu přidělit mu také číslo, aby měl „podobný dres“ jako ostatní faktory. Vstupuje tedy do celé kulečnickové hry jako poslední hráč s číslem 13, kdy v závěru koagulace stabilizuje molekulu fibrinu.^{4,5}

* Trocha historie

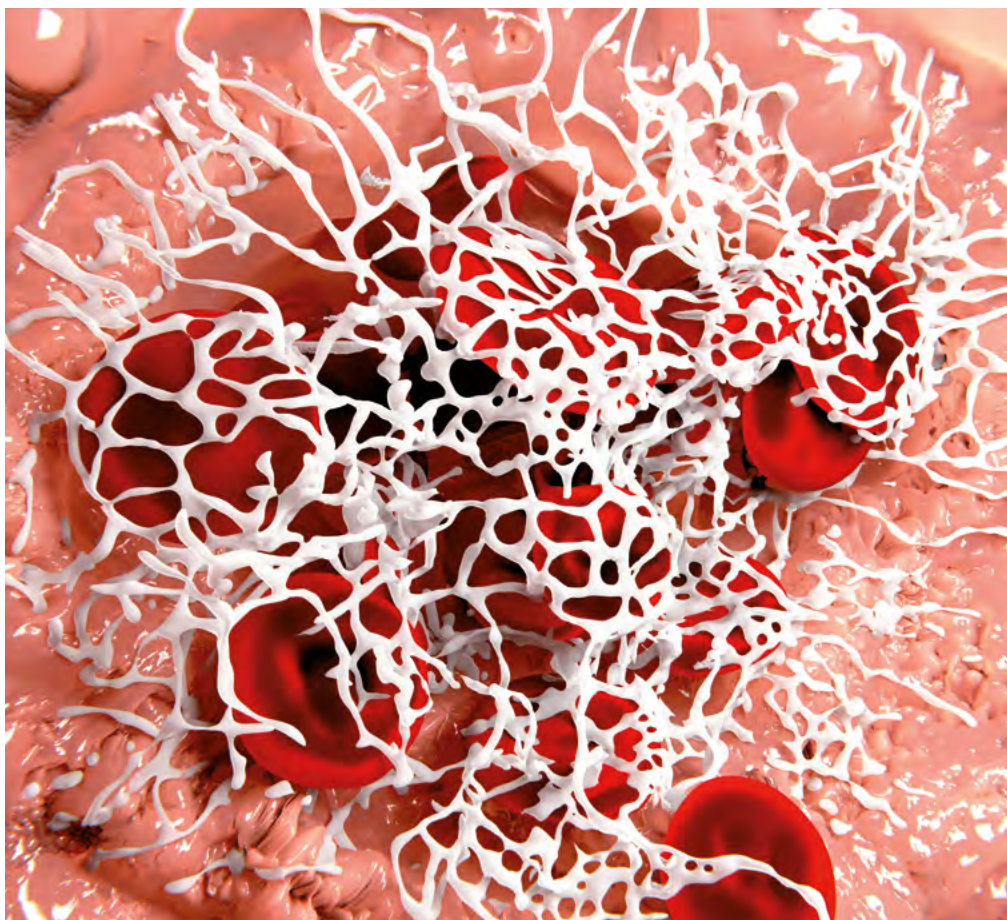
Výzkum procesu srážení krve ve zkumavce probíhá intenzivně více než 120 let. Teorii koagulace jako enzymatického děje poprvé formuloval v roce 1905 Paul Morawitz, který koagulaci vnímal jako souhru 4 faktorů: vápenatých iontů (faktor IV) a trombokinázy (faktor III), které společně působí na protrombin (faktor II) s výslednou přeměnou fibrinogenu (faktor I). Tyto hemokoagulační faktory tedy mají nejnižší pořadová čísla (1 – 2 – 3 – 4), protože byly objeveny jako první. Až s odstupem dalších 40 let přichází v roce 1944 norský lékař Paul Owren s objevem dalšího faktoru (proakcelerinu), kterému bylo přiděleno číslo 5.⁴



„Suma sumárum“ máme nyní probráno 12 faktorů. Do celkového počtu nám chybí pouze jeden, a to „koule s číslem 6“. Jedná se o faktor, který toto číslo dostal ještě před tím, než bylo objasněno, že se jedná pouze o aktivovanou formu faktoru V. Proto faktor č. 6 v hemokoagulační kaskádě nenajdete.⁶

Na závěr důležitá informace: Znamé dělení koagulační kaskády na dráhu „vnější“, „vnitřní“ a „společnou“ bylo provedeno zcela uměle, jako abstraktní vědecká koncepce pro lepší pochopení celého procesu hemokoagulace. Ve skutečnosti jsou všechny dráhy úzce propojeny a tvoří **nesmírně rozsáhlý komplexní systém**.⁷

Přiznávám upřímně, že složitost a komplexnost koagulační kaskády ve mně nadále budí značný respekt. Proto všichni kolegové a odborníci, kteří se v jejích spletech a zákrutách dokážou orientovat rychle a s lehkostí, mají můj hluboký obdiv.



MUDr. Monika Kamarytová

Roche s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: monika.kamarytova@roche.com

V diagnostické divizi společnosti Roche působí jako Clinician Promotion Manager od roku 2016. Věnuje se hlavně vzdělávání lékařů a přednáškové činnosti. Vystudovala 1. LF UK v Praze s atestací v oboru otorinolaryngologie. V současné době mezi její nejoblíbenější koníčky patří ticho, hory, malování a hra „Two Dots“.

LITERATURA:

1. Kittnar O et al. *Lékařská fyziologie*. 1. vydání. Grada, 2011.
2. Ganong William F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Galén, 2005.
3. Bertina RM. *Nature* 1994. 369(6475): 64–67.
4. Bachli E. *British Journal of Haematology* 2000, 110, 248–255.
5. Muszbek L et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5(1): 181–83.
6. Stormorken H. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003. 1: 206–213.
7. Vojáček J. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 475–479.

Za podpory firmy Roche byly vypracovány na Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky fakultní nemocnice Ostrava dvě bakalářské práce studentů Lékařské fakulty Ostravské univerzity. Výsledky první z nich byly zveřejněny v minulém čísle časopisu *Labor Aktuell* 2/2019. Druhá práce, kterou stručně shrnujeme následujícím textem, se zabývala porovnáním koagulačních analyzátorů **cobas t 511** a **Sysmex CS-5100**.

Vyšetřování rutinních koagulačních testů na přístrojích **cobas t 511** a **Sysmex CS-5100**

Ing. MARTIN PULCER, Ph.D., MBA,^{1,2} KATEŘINA STACHOVÁ²

¹ Oddělení klinické hematologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Úvod

Laboratorní diagnostika přináší pro klinickou medicínu stěžejní informace. Díky laboratorním výsledkům je lékař schopen blíže klasifikovat případnou patologii a vytvořit optimální diagnostický a léčebný plán. V současné době je na trhu k dispozici velký výběr různých typů koagulačních analyzátorů, které se liší svými výkonnostními charakteristikami a funkcemi, tj. rozsahem měření, mezí detekce, mezí stanovitelnosti, robustností, reprodukovatelností, automatickou kontrolou vzorků na HIL, funkcí propichování uzávěrů zkumavek, sofistikovaným programem QC s možností nastavení Westgardových pravidel a dalšími.

Pro běžnou klinickou praxi je důležité, aby byla zachována obecná mezipřístrojová porovnatelnost výsledků, tedy porovnatelnost výsledků napříč laboratořemi.

Tato práce se zaměřila na porovnání analyzátoru **cobas t 511** a **Sysmex CS-5100** z hlediska výkonu, principů testů, managementu reagentů a kontrolních materiálů. Cílem práce byl také pohled na preanalytickou kontrolu vzorků, opakovatelnost měření v sérii a porovnání

výsledků fyziologických i patologických patientských vzorků (u testů PT, aPTT, TT, FBG, AT a DDi). Pro oba analyzátory byla zajištěna účast v externím hodnocení kvality laboratoří (SEKK).

Použité přístroje

Koagulační analyzátor **Sysmex CS-5100** je využíván pro měření rutinních koagulačních testů na Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky ve Fakultní nemocnici Ostrava. Firma Roche Diagnostics s.r.o. půjčila bezplatně za účelem zpracování bakalářské práce koagulační analyzátor **cobas t 511**.

Na obr. č. 1 je zobrazen koagulační analyzátor firmy Roche **cobas t 511**. Jedná se o plně automatizovaný koagulační analyzátor založený na optickém principu měření, který je určen k diagnostickému použití pro analýzu koagulačních, chromogenních a imunoturbidimetrických metod ve středních či velkých klinických laboratořích.



▲ Obr. č. 1: **cobas t 511**



▲ Obr. č. 2: Sysmex CS-5100

Tento analyzátor je schopen zpracovat až 195 PT/aPTT testů za hodinu. Dle typu testů provádí měření při čtyřech vlnových délkách (408, 588, 625 a 800 nm) a na palubu lze umístit až 57 reagenčních kazet. Analyzátor jako jediný na trhu umožňuje automatickou rekonstituci reagencií díky systému reagenčních kazet, na rozdíl od konkurenčních výrobců, kteří reagentie dodávají v samostatných lahvičkách. Tento prvek výrazně minimalizuje nutnost manuálních zásahů při obsluze analyzátoru. Dalším významným inovativním prvkem je chlazený zásobník na reagentie, který je součástí analyzátoru.

Na obr. č. 2 je zobrazen koagulační analyzátor **Sysmex CS-5100**. Jedná se opět o plně automatizovaný koagulační analyzátor, který je určen k diagnostickému použití pro analýzu koagulačních, chromogenních, imunoturbidimetrických a agregčních metod ve velkých klinických laboratořích. Tento analyzátor je schopen zpracovat až 400 PT/aPTT testů za hodinu, systém umožňuje měřit při pěti vlnových délkách (340, 405, 575, 660 a 800 nm), maximálně lze analyzovat 60 parametrů a nabízí měření v normálním i tzv. mikrobežimu. Inovativní prvek tohoto analyzátoru představuje možnost stanovení agregčních i koagulačních metod pouze na jedné analytické platformě.

	PT (s)	aPTT (s)	TT (s)	FBG (g/L)	AT (%)	DDi (mg/L FEU)
cobas t 511	80 180 (E)	174 –	140 –	0,6–9,0	15–150	0,20–9,0 21 (D)
CS-5100	170 300 (E)	170 600 (E)	120 –	0,3–9,0 –	4–150 –	0,19–10 80 (D)

▲ Tab. č. 1: Pracovní rozmezí vybraných testů

PT Rec (cobas t 511)	Dade Innovin (CS-5100)	aPTT Screen (cobas t 511)	Pathromtin SL (CS-5100)
lyofilizovaná reagentie s lidským rekombinantním tromboplastinem	lyofilizovaná reagentie s lidským rekombinantním tromboplastinem a syntetickými fosfolipidy	křemičitany	křemičitany
látko neutralizující heparin	látko neutralizující heparin	směs sójových fosfolipidů	směs rostlinných fosfolipidů
kalcium	kalcium	kalcium	kalcium
stabilizátory	stabilizátory	pufry	HEPES
pufry	pufry	konzervační látky	konzervační látky
–	–	stabilizátory	stabilizátory

▲ Tab. č. 2: Složení reagencií pro stanovení PT, aPTT

Interferující látka	PT Rec (cobas t 511)	Dade Innovin (CS-5100)	aPTT Screen (cobas t 511)	Pathromtin SL (CS-5100)
bilirubin (mg/dL)	40	60	6	12
hemoglobin (mg/dL)	200	200	1 200	1 000
lipidy (mg/dL)	500	203	500	288
heparin (IU/mL)	1,0 pro UFH, 1,5 pro LMWH	2,0 pro UFH	–	–

▲ Tab. č. 3: Vliv interferujících látek na stanovení PT, aPTT

Koagulační analyzátor **Sysmex CS-5100** byl v rámci této studie veden jako referenční vzhledem k tomu, že se jedná o rutinně používaný koagulační analyzátor na OKH ve Fakultní nemocnici Ostrava.

Pracovní rozmezí jednotlivých testů jsou uvedena v tab. č. 1. Přístroj **cobas t 511** umožňuje měřit u PT základní i tzv. prodlouženou dobu měření (E). Analyzátor **CS-5100** nabízí prodlouženou dobu měření pro PT i aPTT. U vysokých koncentrací DDi nabízí oba přístroje měření po naředění plazmy (D). U ostatních porovnávaných testů je pracovní rozmezí podobné.

Firmy Roche s.r.o. (dále jen Roche) i Siemens Healthcare s.r.o. (dále jen

Siemens) nabízejí pro vybrané testy několik různých typů reagencií lišících se svým složením. Pro tuto studii byly vybrány od fy Roche tzv. screeningové reagentie. Na analyzátoru Sysmex **CS-5100** jsou dlouhodobě používány reagentie Siemens, vyhovující požadavkům OKH.

Složení reagencií pro stanovení PT i aPTT je uvedeno v tab. č. 2.

Tab. č. 3 uvádí vliv jednotlivých interferujících látek na stanovení PT a aPTT. Stabilita obou reagencií pro stanovení PT po rekonstituci je 5 dní. U aPTT pak má delší stabilitu po rekonstituci Pathromtin SL (14 dní) ve srovnání s aPTT Screen (5 dní).



Složení reagensií pro stanovení TT a FBG a vliv interferujících látek je popsán v tab. č. 4 a č. 5. Stabilita všech reagensií po rekonstituci je 5 dní.

Stanovení AT je založeno na chromogenním principu měření, reagentie AT firmy Roche využívá lidský FIIa, reagentie Innovance Antithrombin firmy Siemens lidský FXa (viz tab. č. 6). V literatuře se uvádí, že se výsledky mohou lišit v důsledku vlivu rozdílné síly vazby FIIa či FXa na AT. Reagentie pro stanovení DDi se liší typem používané monoklonální protilátky (viz tab. č. 6).

Tab. č. 7 uvádí vliv jednotlivých interferujících látek na stanovení AT a D-Di2. Stabilita všech reagensií pro oba testy je 28 dnů po prvním použití.

Metodika

Vzorky byly analyzovány na Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky ve Fakultní nemocnici Ostrava v období 12/2018–04/2019. Datový soubor obsahoval 858 patientských vzorků od fyziologických až po silně patologické. Žilní krev byla odebírána do zkumavek značky Sarstedt s 3,2% citrátem sodným. Plazma byla připravována centrifugací po dobu 7 minut při 2 500 g a následně vyšetřena na obou analyzáto-rech, tj. **cobas t 511** a **CS-5100**.

Grafické a statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí statistického softwaru MedCalc, verze 18.2.1 (Passing-Bablokova regresní analýza, Bland-Altmanův rozdílový diagram). Některé vzorky musely být vyloučeny z důvodu výrazně odlehých hodnot nebo proto, že nebyl vydán výsledek z jednoho či druhého analyzátoru. Uvedené vyhodnocení bylo doplněno o deskriptivní statistiku. Nakonec byl proveden výpočet procentuálních odchylek měření D_i (%), které byly porovnány s povolenými odchylkami měření D_{max} (%) uváděnými firmou SEKK.

TT (cobas t 511)	Thromboclotin (CS-5100)	Fibrinogen (cobas t 511)	Dade Thrombin Reagent (CS-5100)
lyofilizovaný stabilizovaný hovězí trombin (2,0–10,0 IU/mL)	lyofilizovaný stabilizovaný hovězí trombin (2,5 IU/mL)	lyofilizovaný hovězí trombin (přibližně 100 IU/mL)	lyofilizovaný hovězí trombin (přibližně 100 IU/mL)
–	–	pufr	pufr
–	–	stabilizátory	stabilizátory

▲ Tab. č. 4: Složení reagensií pro stanovení TT, FBG

Interferující látko	TT (cobas t 511)	Thromboclotin (CS-5100)	Fibrinogen (cobas t 511)	Dade Thrombin Reagent (CS-5100)
bilirubin (mg/dL)	15	6	15	6
hemoglobin (mg/dL)	200	40	1000	400
lipidy (mg/dL)	300	205	900	289
heparin LMWH (IU/mL)	–	–	1,5	0,4
heparin UFH (IU/mL)	–	–	1	0,6

▲ Tab. č. 5: Vliv interferujících látek na stanovení TT, FBG

AT cobas t 511	Innovance Antithrombin CS-5100	D-Di2 cobas t 511	Innovance D-Dimer Sysmex CS-5100
lidský FIIa	lidský FXa	latexové částice potažené monoklonálními protilátkami (F(ab') ₂ fragmenty) proti lidskému D-dimeru (mysl: 0,12 %	polystyrenové částice pokryté monoklonálními protilátkami (8D3) proti D-dimerům
MeOCO-Gly-Pro-Arg-pNA-AcOH	substrát-pNA	–	lidský sérový albumin
trombin (hovězí plazma)	hovězí sérový albumin	TRIS/HCl pufr	–
aprotinin (hovězí plíce)	aprotinin	stabilizátory	stabilizátory
heparin (prasečí sliznice)	heparin	konzervační látky	konzervační látky: amfotericin B, gentamycin
TRIS/HCl pufr	hirudin v roztoku TRIS/HCl	–	–
–	–	glutamat sodný	–
NaCl	solí	–	–

▲ Tab. č. 6: Složení reagensií pro stanovení AT, DDi

Interferující látko	Roche AT (cobas t 511)	Innovance Antithrombin (CS-5100)	D-Di2 cobas t 511	Innovance D-Dimer CS-5100
bilirubin (mg/dL)	59	60	60	12
hemoglobin (mg/dL)	1 000	1000	500	200
lipidy (mg/dL)	600	326	1 000	300
heparin (IU/mL)	–	–	5	3

▲ Tab. č. 7: Vliv interferujících látek na stanovení AT, DDi



Výsledky a diskuse

Vyhodnocení výsledků patientských vzorků

Protrombinový test vyjádřený jako mezinárodní normalizovaný poměr (PT-INR) byl stanoven celkem na 817 vzorcích. Z tohoto množství bylo pro vyhodnocení použito 799 vzorků. Hodnota indexu citlivosti (ISI) byla 0,939 u používané šarže reagentie PT Rec, resp. 0,92 pro Dade Innovin. Čím je hodnota ISI blíže jedné, tím je daná reagentie citlivější vůči mezinárodnímu tromboplastinu BCT67/40.

Tab. č. 8 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu PT-INR. Procentuální odchylky měření byly u 100 % porovnávaných dvojic výsledků menší než

deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 20\%$), viz obr. č. 4. Byla zjištěna dobrá shoda ve výsledcích PT-INR mezi analyzátory **Sysmex CS-5100** a **cobas t 511** (viz obr. č. 3), což potvrzuje i vysoká hodnota korelačního koeficientu (0,973).

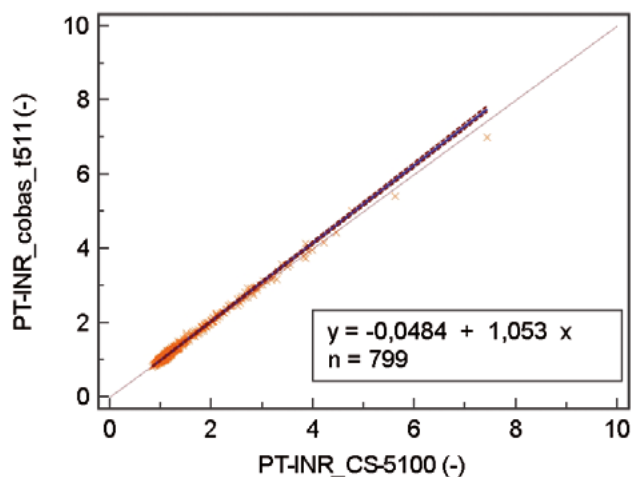
Aktivovaný parciální tromboplastinový test vyjádřený jako poměr (APTT-R) byl měřen celkem na 692 vzorcích. Z tohoto množství bylo k vyhodnocení použito 667 vzorků.

Tab. č. 9 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu APTT-R. Procentuální odchylky měření byly u 100 % porovnávaných dvojic výsledků menší než deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 20\%$), viz obr. č. 6. Byla zjištěna dobrá shoda

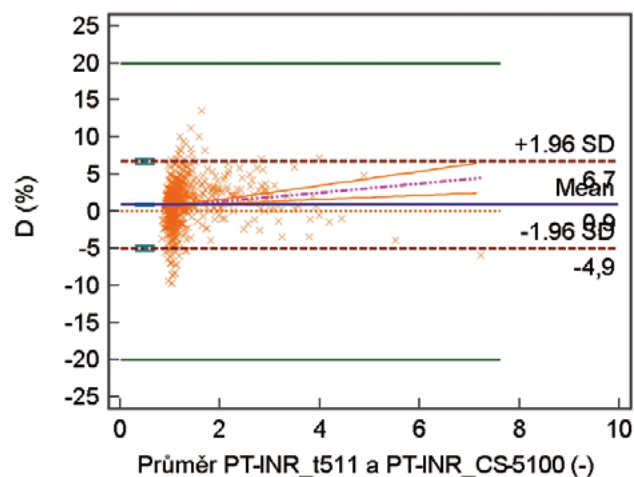
ve výsledcích APTT-R mezi analyzátory **Sysmex CS-5100** a **cobas t 511** (viz obr. č. 5), což opět potvrzuje i vysoká hodnota korelačního koeficientu (0,970).

Trombinový test vyjádřený jako poměr (TT-R) byl změřen celkem na 461 vzorcích, z tohoto množství bylo k vyhodnocení použito 450 vzorků. Passing-Bablokův diagram na obr. č. 7 ukazuje na relativně vysokou heterogenitu dat a odklon od linearitu.

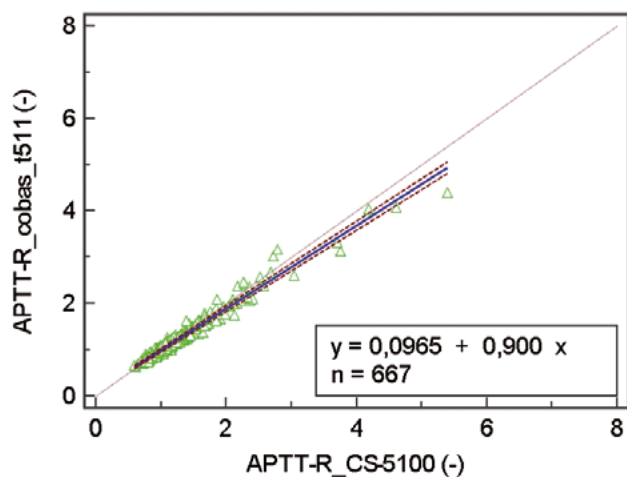
Tab. č. 10 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu TT-R. Procentuální odchylky měření byly u 95,1 % porovnávaných dvojic výsledků menší než deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 20\%$), viz obr. č. 8.



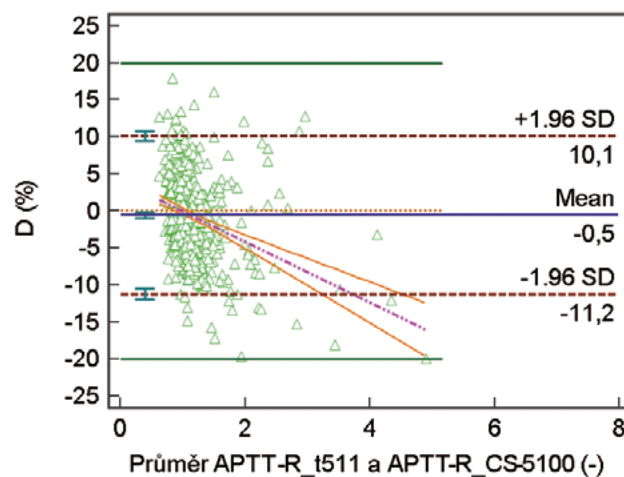
▲ Obr. č. 3: Passing-Bablokův diagram pro PT-INR



▲ Obr. č. 4: Bland-Altmanův diagram pro PT-INR



▲ Obr. č. 5: Passing-Bablokův diagram pro aPTT-R



▲ Obr. č. 6: Bland-Altmanův diagram pro aPTT-R

Rozdíly byly pravděpodobně způsobeny různými koncentracemi trombinu u používaných reagentů (**Sysmex CS-5100** obsahuje 2,5 IU/mL trombinu a **cobas t 511** obsahuje 2,0–10,0 IU/mL trombinu). Z tohoto důvodu je porovnání výsledků TT-R problematické. Heterogenitu výsledků potvrdil i relativně nízký korelační koeficient (0,516).

Fibrinogen (FBG) byl měřen celkem na 545 vzorcích, z tohoto množství bylo k vyhodnocení použito 534 vzorků (viz obr. č. 9 a 10).

Tab. č. 11 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu FBG. Procentuální odchylky měření byly u 100 % porovnávaných dvojic výsledků menší než

deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 25 \%$), viz obr. č. 10. Byla zjištěna velmi dobrá shoda ve výsledcích FBG mezi analyzátory **Sysmex CS-5100** a **cobas t 511** (viz obr. č. 9), což potvrzuje i vysoká hodnota korelačního koeficientu (0,986).

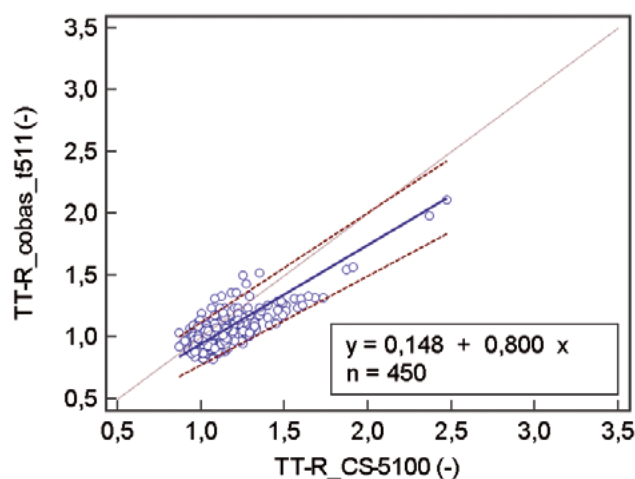
Antitrombin (AT) byl měřen celkem u 207 vzorků, k vyhodnocení bylo z tohoto množství použito 197 vzorků.

Tab. č. 12 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu AT. Procentuální odchylky měření byly u 99,49 % porovnávaných dvojic výsledků menší než deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 25 \%$). Dobrou shodu ve výsledcích AT mezi analyzátory **Sysmex CS-5100** a **cobas t 511** (obr. č. 11) potvrzuje i vysoká hodnota korelačního

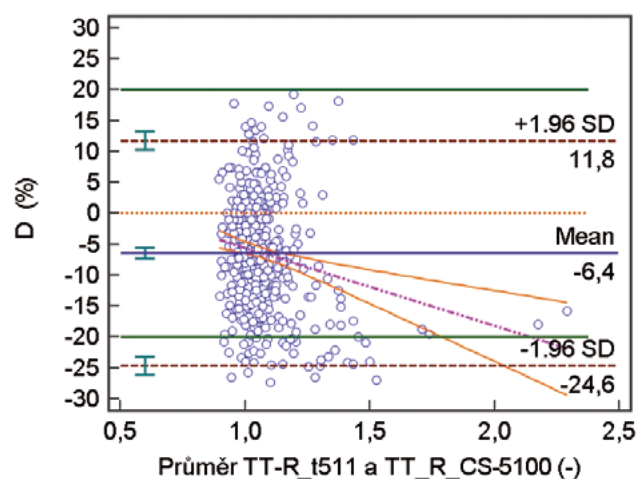
koeficientu (0,924). I přes rozdíly ve složení reagentů (Roche FIIa vs. Siemens FXa) není stanovení AT klinicky ani statisticky ovlivněno.

D-dimery (DDi) byly měřeny celkem na 288 vzorcích, k vyhodnocení bylo z tohoto množství použito 276 vzorků. Passing-Bablokův diagram na obr. č. 13 ukazuje na patrný odklon od linearity s rostoucí koncentrací DDi.

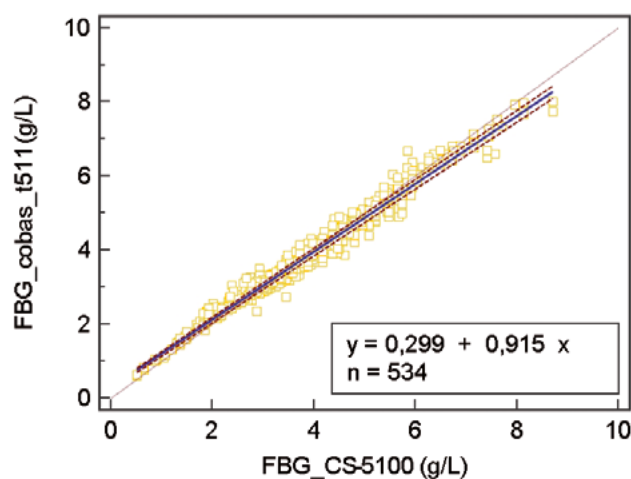
Tab. č. 13 popisuje deskriptivní statistiku a regresní analýzu výsledků DDi. Procentuální odchylky měření byly u necelých 37 % výsledků ($N = 101$) větší než deklarovaná hodnota ($D_{MAX} = 27 \%$). Korelace výsledků není u stanovení DDi optimálním řešením jako u předešlých



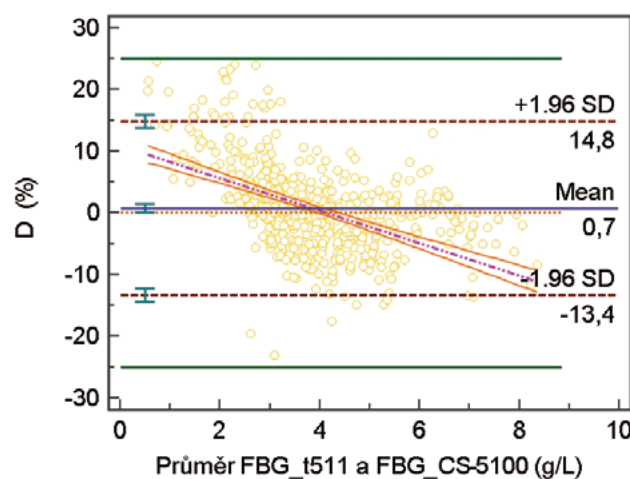
▲ Obr. č. 7: Passing-Bablokův diagram pro TT-R



▲ Obr. č. 8: Bland-Altmanův diagram pro TT-R



▲ Obr. č. 9: Passing-Bablokův diagram pro FBG



▲ Obr. č. 10: Bland-Altmanův diagram pro FBG



PT-INR (-)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	799	799
Medián	1,09	1,09
SD	0,60	0,60
MIN	0,81	0,84
MAX	7,01	7,43
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	-0,04842	
95% IS úseku	-0,06000 až -0,03661	
Směrnice B	1,0526	
95% IS směrnice	1,0424 až 1,0625	
Korelační koeficient	0,973	

▲ Tab. č. 8: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza PT-INR

aPTT-R (-)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	667	667
Medián	1,02	1,02
SD	0,39	0,43
MIN	0,64	0,59
MAX	4,41	5,39
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	0,09931	
95% IS úseku	0,08000 až 0,1164	
Směrnice B	0,8966	
95% IS směrnice	0,8788 až 0,9167	
Korelační koeficient	0,970	

▲ Tab. č. 9: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza aPTT-R

TT-R (-)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	450	450
Medián	1,01	1,07
SD	0,130	0,165
MIN	0,82	0,87
MAX	2,11	2,47
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	0,1480	
95% IS úseku	0,05167 až 0,2328	
Směrnice B	0,8000	
95% IS směrnice	0,7222 až 0,8889	
Korelační koeficient	0,516	

▲ Tab. č. 10: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza TT-R

FBG (g/L)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	534	534
Medián	3,68	3,73
SD	1,33	1,44
MIN	0,61	0,50
MAX	8,01	8,71
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	0,2993	
95% IS úseku	0,2523 až 0,3432	
Směrnice B	0,9149	
95% IS směrnice	0,9013 až 0,9283	
Korelační koeficient	0,986	

▲ Tab. č. 11: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza FBG

AT (%)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	197	197
Medián	83	83
SD	20,67	21,10
MIN	18	16
MAX	139	155
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	1,3667	
95% IS úseku	-1,0000 až 5,3333	
Směrnice B	0,9667	
95% IS směrnice	0,9167 až 1,0000	
Korelační koeficient	0,924	

▲ Tab. č. 12: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza AT

DDi (mg/L FEU)	cobas t 511	Sysmex CS-5100
Deskriptivní statistika:		
N	276	276
Medián	0,58	0,74
SD	2,94	3,75
MIN	0,20	0,19
MAX	20,80	29,96
Passing-Bablokova regresní analýza:		
Úsek A	0,01478	
95% IS úseku	-0,005091 až 0,03652	
Směrnice B	0,7717	
95% IS směrnice	0,7422 až 0,8045	
Korelační koeficient	0,966	

▲ Tab. č. 13: Deskriptivní statistika a Passing-Bablokova regresní analýza DDi

metod. Lze využít možnost srovnání, zda je výsledná hodnota testu DDi hodnocena jako pozitivní či negativní dle cut-off hodnoty (0,50 mg/L FEU pro oba analyzátory). Podle tohoto srovnání pod cut-off hodnotou bylo 34 % (N = 93) výsledků z analyzátoru **Sysmex CS-5100**, resp. 44 % (N = 122) výsledků z analyzátoru **cobas t 511**. Porovnání výsledků DDi je obecně problematické z důvodu rozdílného typu používaných protilátek v reagentcích, nicméně zjištěný korelační koeficient (0,966) je relativně vysoký.

Opakovatelnost měření v sérii

Jedním z dalších cílů práce bylo porovnání hodnot variačních koeficientů mezi analyzátory v rámci tzv. opakovatelnosti měření v sérii.

Pro účely tohoto porovnání byl použit vybraný fyziologický vzorek, který byl postupně změřen na obou analyzátorech šestkrát po sobě (N = 6). Průměrné hodnoty výsledků (X), velikosti směrodatných odchylek (SD), variační koeficienty (CV) a přípustné variační koeficienty udávané výrobcí (CV_{MAX}) jsou uvedeny v tab. č. 14.

Vypočítané variační koeficienty (CV) všech sledovaných parametrů splňují při měření za podmínek opakovatelnosti v sérii limity dané výrobcí obou analyzátorů (CV_{MAX}).

Nejistota měření

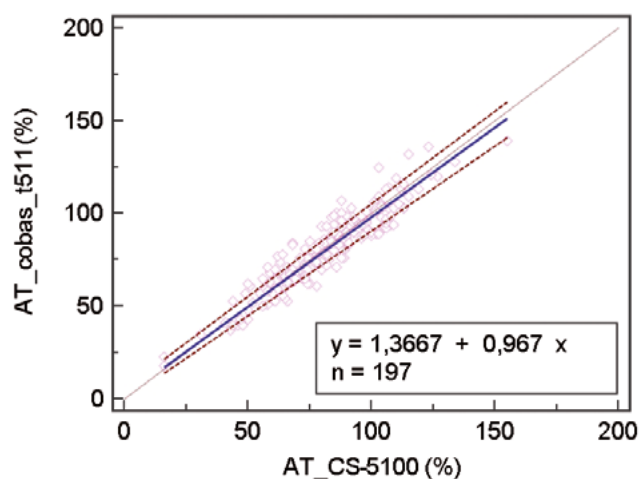
Pro výpočet rozšířených kombinovaných nejistot měření byly použity výsledky

analýz firemních atestovaných kontrolních materiálů firmy Roche (Con N, Con 1) a Siemens (Control N, DDIM 1) a kontrolních materiálů cyklu HKG4/18 (B) firmy SEKK, resp. DD4/18 (A) firmy Ecat.

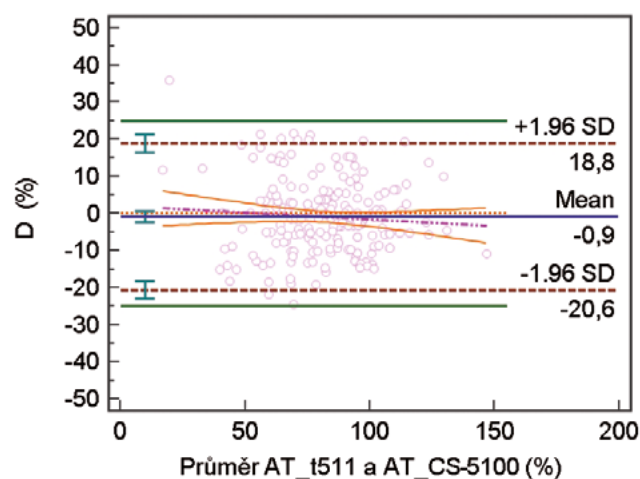
Výsledky byly vyhodnoceny v softwaru SLP. Všechny vypočítané hodnoty rozšířených kombinovaných nejistot jsou menší než limitní hodnoty D_{max} dle SEKK (tab. č. 15).

Externí hodnocení kvality

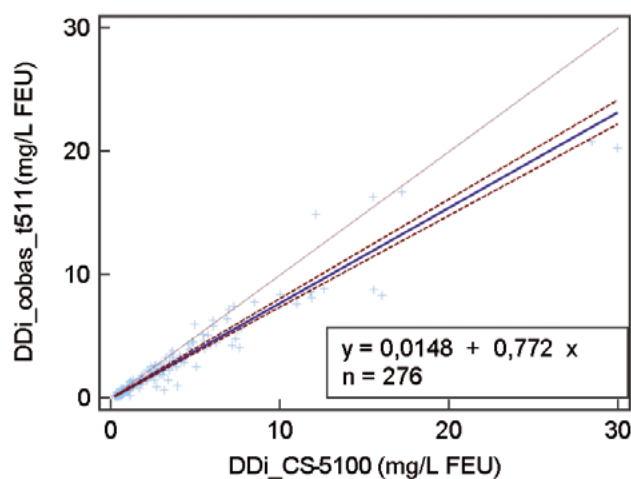
Na obou přístrojích byly proměřeny vzorky externího hodnocení kvality cyklu Hemokoagulace – HKG1/19 firmy SEKK. Výsledky byly hodnoceny v rámci stejnorodých skupin uspořádaných podle použitých reagentcií. Vzhledem



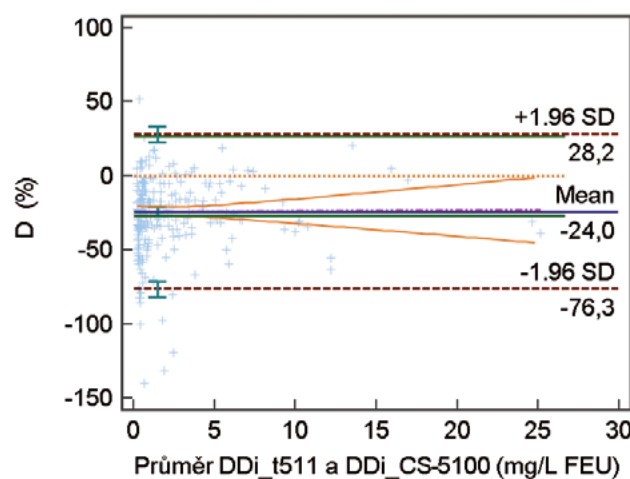
▲ Obr. č. 11: Passing-Bablokův diagram pro AT



▲ Obr. č. 12: Bland-Altmanův diagram pro AT



▲ Obr. č. 13: Passing-Bablokův diagram pro DDi



▲ Obr. č. 14: Bland-Altmanův diagram pro DDi



Parametr	Sysmex CS-5100				cobas t 511			
	X	SD	CV (%)	CV _{MAX} (%)	X	SD	CV (%)	CV _{MAX} (%)
PT (INR)	0,98	0,01	1,19	2,40	0,99	0,002	0,15	0,50
APTT (s)	31,6	0,23	0,71	0,90	29,75	0,08	0,28	0,70
APTT (R)	0,99	0,01	0,90	–	0,97	0,002	0,25	–
TT (s)	17,12	0,13	0,78	–	21,78	0,12	0,54	1,60
FBG (g/L)	2,90	0,03	0,89	5,90	3,06	0,04	1,15	1,40
AT (%)	113,6	1,01	0,89	3,70	115,0	0,63	0,55	2,10
DDi (mg/L FEU)	0,39	0,01	1,92	4,30	0,28	0,01	4,37	5,60

▲ Tab. č. 14: Opakovatelnost měření v sérii vybraných parametrů

	Deklarovaná hodnota referenčního materiálu EHK	U _c (%) (cobas t 511)	U _c (%) (Sysmex CS-5100)	D _{max} dle SEKK (%)
PT-R (-)	1,00	5,02	8,99	20
APTT-R (-)	1,04	6,96	4,79	20
TT-R (-)	0,90	11,40	6,63	20
FBG (g/L)	2,91	11,14	10,31	25
AT (%)	99,90	13,89	8,53	18
DDi (mg/L FEU)	0,436	15,58	12,23	27

▲ Tab. č. 15: Rozšířené kombinované nejistoty

k tomu, že je potřeba minimálně 5 členů ve skupině, nebyly pro analyzátor **cobas t 511** hodnoceny testy APTT (APTT-R) a TT (čas, ratio). Certifikát prokazující úspěšnost výsledků byl získán pouze pro

fibrinogen, antitrombin, protrombinový test (INR), protrombinový test (ratio). Systému EHK se zúčastnil i analyzátor **Sysmex CS-5100**, který byl úspěšně hodnocen ve všech testech.

Celkový přehled výsledků porovnávaného analyzátoru **cobas t 511** včetně certifikátu a osvědčení o účasti viz obr. č. 15, 16 a 17.

Závěr

I přes rozdílné složení reagentů a specifické provozní možnosti obou koagulačních analyzátorů **cobas t 511** a **Sysmex CS-5100** byla zjištěna velmi dobrá mezi-
přístrojová porovnatelnost výsledků PT, aPTT, FBG a AT. Závěry statistického a grafického vyhodnocení svědčí o vysoké korelaci mezi výsledky, a to i v oblastech velmi patologických hodnot. Mezi

SEKK R219+1
SEKK s.r.o., Divize EHK, Za Pasádí 1609/530 02 Pardubice, Česká republika
Poskytovatel akreditovaného systému č. 7084 akreditovaný ČIA dle ČSN EN ISO/IEC 17043
Podrobnosti o přístroji a resultu akreditace naleznete na http://www.sekk.cz

OSVĚDČENÍ O ÚČASTI

Cykly EHK: HKG1/19 - Hemokoagulace
Stop termín (završení cyklu EHK): 15.03.2019
Ověření garant: Česká hematologická společnost ČLS J.E.P.
Referenční laboratorní pro metodu hemokoagulace
Účastník: Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické hematologie
17. listopadu 1790/5, 768 02 Olomouc IČ: 00847989
Ing. Martin Poláček, Ph.D.

Osvědčujeme, že výše uvedený účastník se zúčastnil cyklu externího hodnocení kvality pro následující analyzátor:

APTT - poměr
Fibrinogen
Antitrombin
Protrombinový test (INR)
Protrombinový test (ratio)
Thromboplastin čas (INR)
Thromboplastin čas (ratio)
Thromboplastin čas (ratio)

Toto osvědčení platí do 15.03.2020.

Ing. Martin Poláček
Ředitel společnosti SEKK

SEKK R219+1
SEKK s.r.o., Divize EHK, Za Pasádí 1609/530 02 Pardubice, Česká republika
Poskytovatel akreditovaného systému č. 7084 akreditovaný ČIA dle ČSN EN ISO/IEC 17043
Podrobnosti o přístroji a resultu akreditace naleznete na http://www.sekk.cz

CERTIFIKÁT

Cykly EHK: HKG1/19 - Hemokoagulace
Stop termín (završení cyklu EHK): 15.03.2019
Ověření garant: Česká hematologická společnost ČLS J.E.P.
Referenční laboratorní pro metodu hemokoagulace
Účastník: Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické hematologie
17. listopadu 1790/5, 768 02 Olomouc IČ: 00847989
Ing. Martin Poláček, Ph.D.

Osvědčujeme, že výše uvedený účastník se zúčastnil cyklu externího hodnocení kvality pro následující analyzátor:

Certifikace provedení výsledků

Fibrinogen
Antitrombin
Protrombinový test (INR)
Protrombinový test (ratio)

Toto certifikát platí do 15.03.2020.

Ing. Martin Poláček
Ředitel společnosti SEKK

SEKK R219+1
SEKK s.r.o., Divize EHK, Za Pasádí 1609/530 02 Pardubice, Česká republika
Poskytovatel akreditovaného systému č. 7084 akreditovaný ČIA dle ČSN EN ISO/IEC 17043
Podrobnosti o přístroji a resultu akreditace naleznete na http://www.sekk.cz

VÝSLEDKOVÝ LIST (kvantitativní výsledky)

Cykly EHK: HKG1/19 - Hemokoagulace
Stop termín (završení cyklu EHK): 15.03.2019
Ověření garant: Česká hematologická společnost ČLS J.E.P.
Referenční laboratorní pro metodu hemokoagulace
Účastník: Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické hematologie
17. listopadu 1790/5, 768 02 Olomouc IČ: 00847989
Ing. Martin Poláček, Ph.D.

Parametr	Učastník	Referenční hodnota	Učastník	Referenční hodnota	Učastník	Referenční hodnota	Učastník	Referenční hodnota
APTT - poměr	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Fibrinogen	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Antitrombin	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Protrombinový test (INR)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Protrombinový test (ratio)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Thromboplastin čas (INR)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Thromboplastin čas (ratio)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Toto osvědčení a výsledky jsou platné pouze pro účastníky, kteří jsou zapsáni v seznamu účastníků.

Toto osvědčení platí do 15.03.2020.

Ing. Martin Poláček
Ředitel společnosti SEKK

▲ Obr. č. 15: Osvědčení o účasti EHK analyzátoru **cobas t 511**

▲ Obr. č. 16: Certifikát EHK analyzátoru **cobas t 511**

▲ Obr. č. 17: Výsledkový list EHK analyzátoru **cobas t 511**

výsledky TT a DDi byla zjištěna nižší míra mezipřístrojové porovnatelnosti. U TT je toto pravděpodobně způsobeno rozdílnými koncentracemi trombinu (2,5 IU/mL vs. 2,0–10,0 IU/mL) a u DDi odlišným

typem monoklonálních protilátek proti D-dimerům. Zjištěné rozdíly mezi analyzátory, které jsou popsány v tomto článku, mohou být přínosné pro personál laboratoří, aplikační specialisty a také

vývojáře obou firem. Bylo prokázáno, že analyzátor cobas t 511 splňuje požadavky na kvalitní a přesnou laboratorní diagnostiku.



Ing. Martin Pulcer, Ph.D., MBA

Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava a Katedra biomedicínských oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity, 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba

Kontakt: martin.pulcer@fno.cz

V roce 2005 nastoupil do hematologické laboratoře v Městské nemocnici Ostrava, kde strávil více než 10 let v oboru laboratorní hematologie a transfúzní služba. Od roku 2016 pracuje jako primář Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky ve FN Ostrava.

Svůj volný čas věnuje především svým třem dětem a manželce. Mnoho času na koníčky už nezbývá, přesto se příležitostně věnuje rybolovu na vodních nádržích a ze sportovních aktivit v létě zejména tenisu a v zimě lyžování.

LITERATURA

- PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfúzní lékařství II*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3460-6.
- MATÝŠKOVÁ, Miloslava, Jiřina ZAVŘELOVÁ a Ingrid HRACHOVINOVÁ. *Hematologie pro zdravotní laboranty: Krevní srážení*. 2. díl. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-701-3278-7.
- PECKA, Miroslav. *Laboratorní hematologie v přehledu: Fyziologie a patologie hemostázy*. 3. díl. Český Těšín: FINIDR, 2004, 237 s. ISBN 80-86682-00-5.
- BAIN, Barbara J., Imelda BATES, Michael A. LAFFAN and S. Mitchell LEWIS. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2012, 653 s. ISBN 978-070-2034-084.
- PENKA, Miroslav, Eva KRAHULCOVÁ a Miloslava MATÝŠKOVÁ. *Hematologie: učební text pro PSS*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1994, 110 s. ISBN 80-701-3162-4.
- KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. 4. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-2977-0.
- ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, Karolínium, 2009. ISBN 978-80-7262-372-3.
- Automated Blood Coagulation Analyzer CS-5100 Návod k použití*. Japonsko: Sysmex Corporation, 2014.
- cobas t 511 coagulation analyzer User Guide. Roche Diagnostics, 2017.
- VONDRÁČKOVÁ, Lucie. *Nové koagulometry: cobas t 511 a cobas t 711*. Labor Aktuell [online]. Praha: Roche, Diagnostics Division, 2018, 18(01), 22-23 [cit. 2019-01-16]. ISSN 1214-7672. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2018/LA0118/Analyzatory_cobas.pdf.
- MedCalc – version 18.2.1. Passing Bablok. b.r.
- MedCalc – version 18.2.1. Bland-Altman plot. b.r.
- Přehled přijatelných rozdílů v procentech pro kvantitativní zkoušky EHK. In: SEKK [online]. Pardubice: SEKK spol. s r.o., 1995 [cit. 2019-04-07]. Dostupné z: <http://sekk.cz/>.
- PECKA, Miroslav a Milan BLÁHA. *Praktická hematologie: laboratorní metody*. 1. Český Těšín: Infiniti art, 2010. ISBN 97880-903871-9-5.
- PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfúzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3460-6.
- LIPPI, Giuseppe, Gian SALVAGNO, Matteo GELATI, Giovanni POLI, Davide GIAVARINA a Emmanuel FAVALORO. *Analytical Assessment of the New Roche cobas t 711 Fully Automated Coagulation Analyzer*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis [online]. 2019, 45(03), 308-314 [cit. 2019-04-08]. DOI: 10.1055/s-0038-1676578. ISSN 0094-6176. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1676578>.
- FLIEDER, Tobias, Tatjana GRIPP, Cornelius KNABBE and Ingrid BIRSCHMANN. *The Sysmex CS-5100 coagulation analyzer offers comparable analytical performance and excellent throughput capabilities*. Practical Laboratory Medicine [online]. 2016, 6, 38-47 [cit. 2018-10-16]. DOI: 10.1016/j.plabm.2016.09.002. ISSN 23525517.
- KITCHEN, Steve, Ulrich GEISEN, Janos KAPPELMAYER, et al. *Evaluating the analytical performance of four new coagulation assays for the measurement of fibrinogen, D-dimer and thrombin time*. International Journal Of Laboratory Hematology [online]. 2018 [cit. 2018-10-16]. DOI: 10.1111/ijlh.12896. ISSN 1751553X.



V polymerázové řetězové reakci dnes vidíme jednu z mnoha možných laboratorních vyšetřovacích technik. Její využívání ve zdravotnictví je běžné – avšak uvážlivé – převážně tam, kde může nabídnout zvláštní přínos nebo je z nějakých důvodů nenahraditelná. Nadužívání brání regulační opatření orgánů financujících zdravotnictví. Ne proto, že by šlo o technologii neúměrně nákladnou, nýbrž kvůli nutnosti financovat další moderní postupy stále se rozvíjejících medicínských oborů. Je prostě hodně toho, co jsme se během odborné kariéry jedné generace naučili vyhledávat, diagnostikovat a léčit.

Polymerázová řetězová reakce v průběhu třiceti let od první publikace – 9. část

MUDr. EMIL PAVLÍK, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN v Praze, Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva FBMI ČVUT Kladno

Projevilo se to v poměrně výrazném prodloužení střední délky života a především ve zvýšení kvality života ve stáří. Mimo jiné je toho důkazem i obsah uplynulých 22 ročníků tohoto časopisu. Na druhé straně to samozřejmě přináší zvyšování podílu seniorů v populaci a s ohledem na jejich vyšší potřebu lékařské péče i zvyšování nákladů na tuto péči. Dalším významným konzumentem jsou děti a handikepovaní spoluobčané. V solidárních pojišťovacích systémech financování zdravotnictví jde vesměs o tzv. státní pojištění, jejichž pojistné je hrazeno ze státního rozpočtu. Pokud tyto platby nejsou pravidelně úměrně valorizovány, nastávají problémy dlouhodobě vedoucí k podfinancování rezortu. V debatách zákonodárců s odborníky se občas objevuje názor, že problémy s financováním

zdravotní péče jsou prakticky všude, protože nároky odvětví se neustále zvyšují. Pak by ale bylo vhodné veřejnosti jasně říci, že zdroje jsou omezené a nelze profinancovat vše. Takto odvážný politik se však dosud nenašel, a – nehlédě na proklamace a předvolební sliby – pokud si nepřije spáchat politickou sebevraždu, nenajde se zřejmě ani v budoucnu.

Mladí kolegové již nepovažují PCR za něco zvláštního, neboť pro ně představuje jednu z mnoha technik, jejichž principy museli znát již v průběhu prvních ročníků studia. Berou ji tedy za stejnou samozřejmost, jakou pro naši generaci byly například metody založené na reakcích antigenů a protilátek. V rutinní diagnostice se používají dodnes, stejně jako molekulárně biologické techniky včetně PCR, a nejinak tomu bude i v budoucnu.

Nemohu se však zbavit dojmu, že společnost F. Hoffmann-La Roche mohla z investice do vlastnictví patentů k této technologii za určitých okolností vytěžit více. Nechci tím nijak zpochybňovat výsledky, kterých bylo dosaženo, ani zásluhy Roche na vývoji této technologie a zejména na jejím zavedení do rutinní praxe.

DR. KARY BANKS MULLIS

* 28. 12. 1944 Lenoir, North Carolina; † 7. 8. 2019 La Jolla, Newport Beach, California
V průběhu přípravy tohoto článku přišla z kalifornského Newport Beach velmi smutná zpráva: 7. srpna 2019 tam zemřel Dr. Kary Banks Mullis, tvůrce konceptu polymerázové řetězové reakce a nositel Nobelovy ceny za chemii z roku 1993. Bylo mu 74 let. V osobě Karyho Mullise ztrácí světová věda geniálního vynálezce s vynikajícím smyslem pro netradiční postupy při řešení problémů ve výzkumu i nekonformní osobnost s originálními názory, které se nebál publikovat. Čest jeho památce!



▲ Obr. č. 1: Novostavba Roche Building One je novou dominantou Basileje

Stopa, kterou firma zanechává v historii, je a bude nezpochybnitelná a nesmazatelná. Navíc skutečnost, že mi byla dána možnost se částečně podílet na podpoře marketingu technologie PCR a nahlédnout tak do zákulisí a seznámit se s částí činnosti nadnárodního koncernu, byla pro mne zdrojem obrovských zkušeností, z nichž ve své odborné a pedagogické činnosti čerpám dodnes. Ale o tom podrobněji až v závěru tohoto seriálu.

Cesta na vrchol

Cíl vybudovat silnou diagnostickou divizi s vedoucím postavením na světovém trhu diagnostik, který si vedení společnosti stanovilo na přelomu tisíciletí, byl nepochybně splněn. Holding F. Hoffmann-La Roche AG je v současné době největším farmaceuticko-biotechnologickým výrobcem na světě, působí v oblasti onkologie, imunologie, infekčních onemocnění, oftalmologie a neurověd a zaměstnává 94 447 pracovníků (údaj z konce roku 2018). Má dnes pouze 2 divize – Roche Pharmaceuticals a Roche Diagnostics, stále však klade

důraz na koncept komplexního „disease managementu“, tak jak byl v počátcích připraven pro HIV/AIDS a hepatitidy B a C, a to i v jiných oblastech, než jsou infekční onemocnění – např. nádorová onemocnění nebo diabetes. Zejména u onkologických onemocnění je uplatňován koncept personalizované zdravotní péče, který byl čtenářům LA CS podrobně představen v minulém čísle časopisu. Koncepty jsou neustále doplňovány a rozvíjeny početnými inovacemi a věty „We Innovate Health Care“ a „Doing Now What Patients Need Next“ se staly hlavními firemními hesly.

Celý proces pochopitelně nebyl, není a nebude zadarmo. Kromě úsilí vedoucích pracovníků podílejících se na strategii růstu vyžaduje značné investice a proto je třeba vytvářet finanční zdroje. Firma nové strategické vizi obětovala i některé evidentní výhody, které měla v minulosti, a to „multisektorálnost“, díky níž mohla vyrovnávat momentální ztráty v jednotlivých divizích a připravovat významné akvizice tak, aby o nich konkurence neměla do poslední chvíle ani potuchy, jak tomu bylo v roce 1997 v případě

Boehringer Mannheim. Divize Vitamins byla odprodána v roce 2002 za 1 miliardu 750 milionů EUR nizozemské společnosti Koninklijke DSM. V roce 2004 následoval prodej 50% podílu v divizi Public Health německému koncernu Bayer AG, tentokrát za 2 380 000 000 EUR. Přířícem do pokladny byl i prodej licencí pro výrobu oseltamiviru, antivirotika proti chřipce (Tamiflu), dalším zájemcům v roce 2005. Na druhé straně nelze opomenout fakt, že s postupným ukončováním platnosti patentové ochrany PCR ubýval výrazně objem financí plynoucích z licenčních poplatků ostatních komerčních uživatelů.

Početné akvizice si vyžádaly zdroje v řádu desítek až stovek miliard CHF. Za posledních dvacet let získal holding Roche do vlastnictví 37 společností různé velikosti od start-upů až po zavedené výrobce s významným podílem na trhu. Nejpočetnější akvizice proběhly v letech 2010 a 2014. Přesto se ve zveřejněných hospodářských bilancích holdingu položka zisku udržuje meziročně na přibližně stejné úrovni. V letech 2011 až 2018 rozdíl nepřesáhl 10 %. Pro ilustraci uvádím dva případy, u nichž jsou hodnoty transakcí známy: dlouhodobý zájem o americkou společnost Genentech Inc. vedl nejprve v roce 1999 k získání kontrolního balíku akcií (investice 14 miliard USD), v roce 2009 pak Roche získává za necelých 47 miliard USD zbývající akcie tohoto významného výrobce protinádorových léčiv. Diagnostická divize byla posílena v roce 2008 převzetím společnosti Ventana Medical Systems, Inc., za 3,4 miliardy USD. V následujícím roce 2009 bylo investováno téměř 9 miliard CHF. Jako příklad další úspěšné investice z poslední doby lze uvést Kapa Biosystems, Inc., která zaměstnává 4 000 pracovníků v USA a Jihoafrické republice. Společnost založená v roce 2006 je významným výrobcem proteinů pro vědecké účely, potřebných mj. pro novou generaci sekvenování. Na tento technologický proces se v rámci holdingu specializuje Bina Technologies,



získaná v prosinci 2014. Poslední oznámenou akvizicí (srpen 2019) je startupová farmaceutická společnost založená v roce 2013 ve Filadelfii K. Highovou a J. Marrazzoem za účelem komerčního vývoje genové terapie hemofilie.



▲ Obr. č. 2: Budova RMS v Pleasantonu – „patentová chodba“

Investice do areálu v Basileji

Současně s mohutnými investicemi do výše uvedených součástí, které přivedly společnost F. Hoffmann-La Roche na pozici světového lídra biofarmaceutické výroby, byla v roce 2008 vypracována strategie rozvoje areálu sídla firmy na Grenzacherstrasse v Basileji, včetně výstavby nových administrativních budov, odpovídajících významu investora. Projekt byl zadán projekční kanceláří architektů Jacquese Herzoga a Pierra de Meurona a v prosinci 2009 byl představen veřejnosti. 18. 9. 2015 byla tato seismicky odolná, 175 metrů vysoká 41podlažní nová dominanta města slavnostně otevřena. Investice za 550 milionů CHF s podlahovou plochou 76 000 m² nabízí kanceláře pro 1 900 zaměstnanců, komunikační zóny, posluchárnu pro 500 lidí a stravovací provoz. Postupně dochází

k přestavbě celého areálu, v roce 2016 byla dokončena první ze tří nových budov zaměstnaneckého a servisního střediska – budova č. 10, v následujícím roce pak budova logistiky. V roce 2018 byla dokončena budova 98 pro In vivo Research, což je komplexně vybavené centrum pro testování nových léků na zvířatech. Momentálně se staví budovy 8 a 11 spolu s požární zbrojnicí. Dokončení je plánováno na rok 2020. Došlo již také k demolici původních budov na místě budoucího Centra inovací (budovy 4, 5, 6 a 7), v němž má být od roku 2022 prostor pro práci 1 700 výzkumníků. V sousedství budovy 1 vznikne do roku 2023 205 metrů vysoké padesátipodlažní dvojče – budova 2, jejímž uvedením do provozu se přestavba areálu, umožňující až 50% nárůst původních 11 000 zaměstnanců, uzavře.

Návštěva Roche Molecular Diagnostics v Pleasantonu, Ca

V jednom z předchozích dílů (LA CS 3/18) jsem popisoval uvedení automatu COBAS® AMPLICOR™ na trh, jež bylo spojeno s PCR sympoziem v hotelech Renaissance a Golden Tulip Barbizon Palace v Amsterdamu v říjnu 1995, s tím, že šlo o velmi zdařilou marketingovou podporu. Tato akce zahájila pořádání pravidelných PCR konferencí sponzorovaných Roche každé 2 roky v hotelu Kurhaus v Scheveningenu (Den Haag), na nichž byly jednak představovány novinky ve vývoji technologie, jednak prezentovány zákaznické zkušenosti formou přednášek a posterů. Pro zákazníky bylo přínosem setkání s výzkumnými a vývojovými pracovníky Roche Molecular Systems a Roche Diagnostics, firma tím získala cennou zpětnou vazbu a podněty pro další vývoj. Tato tradice vydržela déle než 15 let.

O tom, že heslo „Customers's Opinion Matters“ není v případě Roche jen planou proklamací, jsem se během své

spolupráce s touto společností přesvědčil mnohokrát. Když jsem byl v roce 2009 pozván společně s MUDr. Hanou Zákouckou ze Státního zdravotního ústavu v Praze k návštěvě Roche Molecular Diagnostics v kalifornském Pleasantonu, byl jsem přece jen poněkud překvapen. Po téměř dvanáctihodinovém leteckém transferu s přestupem v Curychu jsme přistáli na letišti v San Franciscu, kde nás očekával MUDr. Tomáš Petr, který nás dovezl do Pleasantonu. Jde o sedmdesátitisícové město v alamedském okrese, v oblasti označované jako San Francisco South Bay Area, od hladiny Sanfranciského zálivu jej dělí 106 výškových metrů a patnácti kilometrová vzdálenost. Město leží na původní trase první americké transkontinentální železnice, má velmi



▲ Obr. č. 3: Každé patentované řešení připomíná jedna deska z ušlechtilého dřeva s osvědčením

dobré dopravní spojení a výbornou infrastrukturu. Proto je sídlem řady významných společností jako Oracle, Safeway, Kaiser Permanente, Ellie Mae, Thermo Fischer Scientific, Thoraces-Abbott, Hitachi High Technologies America a dalších. Pravidelně se objevuje na předních místech v žebříčcích The Best Place to



Live a má nejvyšší průměrný příjem ro-
din z měst do 250 000 obyvatel v USA.
Jedinou nevýhodou jsou vysoké letní tep-
loty pohybující se od května do října mezi
29–45 °C. Sídlo Roche Molecular Dia-
gnostics je moderní, architektonicky
zdařilá, účelně zařízená budova, poskytu-
jící příjemné pracovní prostředí. Strávili
jsme zde v zasedací místnosti jeden celý
pracovní den, kdy se před námi střídali
vedoucí jednotlivých vývojových skupin
s prezentacemi dosavadních výsledků
svých současných projektů. Naším úko-
lem bylo vyjádřit se k těmto projektům
z pohledu zákazníka/uživatele. K naše-
mu překvapení bylo předvedeno něko-
lik nově vyvíjených analyzátorů, z nichž
na každém zatím fungoval pouze jeden,
maximálně 2 testy. Portfolio se tedy té-
měř nerozšiřovalo. Nešlo nezeptat se,
zda by nebylo výhodnější rozšiřovat spíše
nabídku diagnostických testů než nabídku
analyzátorů. Odpověď zněla, že dle
současné obchodní politiky firmy jsou
analyzátory uživatelům v naprosté většině
zapůjčovány, takže je to snad jedno.
Dotyčného jsem chápal, byl to technik,
inženýr, vychovávaný k tomu, aby kon-
struoval stroje, což bylo jeho ambicí. Pro-
blém byl, že takových bylo v RMD více
a vesměs obtížně chápali, že v laboratoři
jde i o místo a proto je zákazníci oceňo-
vána možnost maximálního diagnostic-
kého využití přístroje. Takže uživatelsky
ideální je přístroj jeden, na němž lze dělat
všechno a pokud možno se nemusí čekat
na ukončení předchozích testů, což spl-
ňuje např. COBAS AmpliPrep. Dokud
v RMD byly dostatečné finanční zdroje,



▲ Obr. č. 4: Celý areál Roche na Grenzacherstrasse projde do roku 2023 významnou přestavbou na moderní administrativní, vědecké a vývojové centrum

k nimž výrazně přispívaly licenční po-
platky, popsaná činnost vývojářů nepřed-
stavovala problém. Když ale po skončení
prodloužené patentové ochrany techno-
logie PCR skončila i platnost licenčních
smluv, chybělo náhle v ročním rozpočtu
RMD 250 milionů USD. A bylo třeba roz-
hodnout, co dokončit a co pro nedostatek
financí zastavit.

Když jsme nazítří navštívili diagnostic-
ké laboratoře a krevní banku v areálu
Stanfordovy univerzity, zjistili jsme, že
místem v laboratoři se zde šetří dokonce
více než u nás a ekonomická návratnost
jakýchkoli investic je pečlivě zvažována.

A to má zmíněná diagnostická laboratoř
zajištěn pravidelný přísun vzorků z polo-
viny území Kalifornie.

Na následujícím European Meeting on
Molecular Diagnostics konaném v říjnu
2009 v Scheveningenu jsem s uspokojení-
m zjistil, že naše připomínky z ryze uží-
vatelského pohledu nezůstaly nepovšim-
nuty. Zástupce RMD zde oznámil práci
na nové platformě mikrodestičkového
typu se stripy, na niž budou postupně pře-
vedeny všechny stávající molekulárně bio-
logické diagnostické testy a připravovány
nové. Cílem do budoucna je i dosažení
určité míry kompatibility s konkurencí.



MUDr. Emil Pavlík, CSc.

Akademický pracovník, Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Studničkova 7, Praha 2. Odborný asistent katedry zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze se sídlem Sportovců 2311, Kladno. Vedoucí lékař Sérologické laboratoře Ústavu lék. biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha.

Kontakt: epavl@lf1.cuni.cz, pavliemi@fbmi.cvut.cz

Absolvent FVL UK v Praze 1980, obor Všeobecné lékařství, atestace z lékařské mikrobiologie II. stupně 1998, licence ČLK pro vedoucího lékaře-primáře 2000, CSc., v oboru Genetika 2001, školitel PGS v doktorském studijním programu FBMI.



BIOTIN. Riziko interference?

Ing. JOHANA NOVOTNÁ

redakce časopisu

Co je to biotin?

Biotin neboli vitamin B7 je ve vodě rozpustný vitamin, známý také pod názvem vitamin H. Z chemického hlediska se jedná o kondenzát močoviny a thiofenu se zbytkem kyseliny valerové. Starší název vitamin H má písmeno v názvu odvozeno od německého slova Haut (kůže), protože extrakty obsahující tuto látku účinně působily na kožní léze.¹



Kdo a proč užívá biotin?

30–60 µg/den



Multivitamin

Doporučená denní dávka.
Pro krásu vlasů, nehtů a pokožky.

5 000–10 000 µg/den



Doplňky stravy

Více než 125násobek doporučené denní dávky. Avitaminóza je vzácná.

>10 000 µg/den



Experimentální léčba

Speciální péče v celém klinickém i laboratorním procesu.

Jaké dávkování může způsobit interferenci?

Doporučená denní dávka biotinu v České republice je 50 µg/den. Biotin se vyskytuje ve velmi širokém spektru potravin, ale obvykle v nízké koncentraci. Nejbohatším zdrojem jsou kvasnice, játra a ledviny (až 100 µg/100 mg), vaječný žloutek (20 µg/100 mg), sója a obiloviny (1–4 µg/100 g), u obilovin v závislosti na stupni vymořené.

Je známo, že všechny typy interferencí mohou vést k chybné klinické diagnóze, nicméně doposud bylo reportováno jen velmi málo případů, které by prokazatelně měly příčinu v obsahu biotinu ve vzorku. Naše vlastní zkušenost s více než 2 miliardami testů celosvětově provedených v roce 2018 na platformách Elecsys® potvrzuje výsledky rešerše. Všechny reportované případy se vyskytly u pacientů na terapii extrémně vysokými dávkami biotinu.³

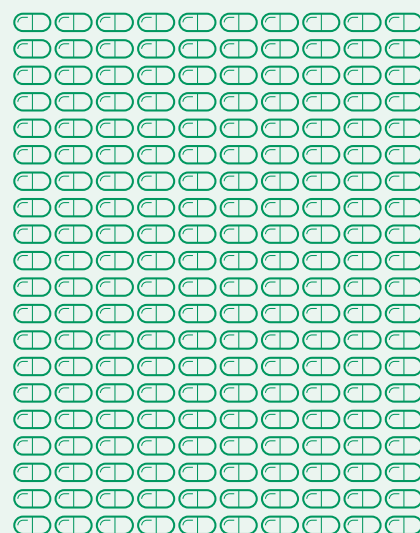
Uvědomujeme si, že odstraňování zdrojů laboratorních chyb je prioritou každé laboratoře. Z těchto důvodů jsme dospěli k rozhodnutí navýšit interferenční limity biotinu u našich metod. Tato mimořádná vylepšení nejen umožní rychlejší vydávání výsledků pro pacienty přijímající extrémně vysoké dávky biotinu, ale zvýší i bezpečnost a důvěryhodnost laboratorních výsledků.

První inovované postupy byly zavedeny během roku 2019 a my vás budeme i nadále pravidelně informovat o všech detailech týkajících se aktualizací jednotlivých metod.



30–60 µg = běžná dávka biotinu obsažená v jedné dávce multivitaminu.
Nezpůsobuje žádné riziko interference.

5 000 µg = 100násobně zvýšená doporučená denní dávka biotinu.
Může způsobit interferenci.





Interference

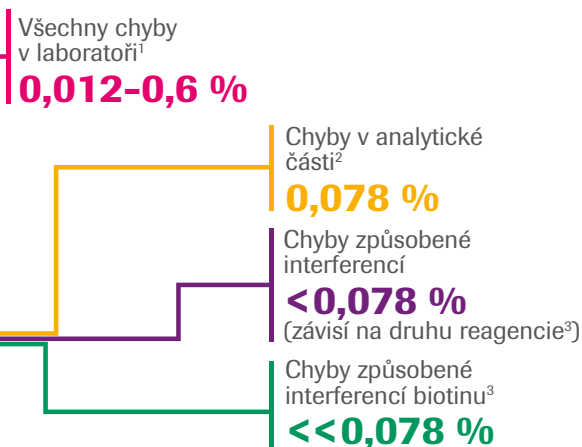


Obvyklá denní dávka
30–60 µg
žádné riziko



100x denní dávka
více než 5 000 µg
potenciální riziko

Chybné výsledky způsobené různými interferencemi jsou pouze malou částí všech laboratorních chyb. Biotin způsobuje méně než 0,078 % laboratorních chyb.



Z více než 2 bilionů testů provedených na platformě Elecsys® bylo prokázáno pouze 7 případů interference způsobené biotinem.

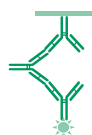
Během striktního, konzervativního hodnocení rizika bylo prokázáno, že interference způsobená biotinem může ovlivnit výsledky pouze v
1 z 10 000 000³
případů.



Chyby způsobené biologickou variací¹
1 z 1 000



Chyby způsobené analytickou nepřesností stanovení³
1 z 10 000



Chyby způsobené HAMA interferencí⁶⁻⁹
3-5 z 10 000

LITERATURA

1. Steven W. Polyak ; Anne Chapman-Smith. *ENCYCLOPEDIA OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, FOUR-VOLUME SET, 1-4*. Příprava vydání Lennarz, W.J., Lane, M.D. [s.l.]: [s.n.] Kapitola Biotin.
2. Převzato z <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92147.aspx>, Informační centrum bezpečnosti potravin, Ministerstvo zemědělství.
3. Roche CIR data on file, status January 2019.
4. Ricos et al, *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 175-184.
5. Elecsys Method Sheet.
6. Kricka L, 1999, *Clin Chem* 45: 7, 942-956.
7. Bjerner J et al, 2002 *Clin Chem* 34, 613-621: 0.05%.
8. Ward G et al 1997, *Am J Clin Pathol*, Vol 108, 417-21.
9. Levinson & Miller 2002, *ClinChem Acta* 325, 235(1-2): 1-15.

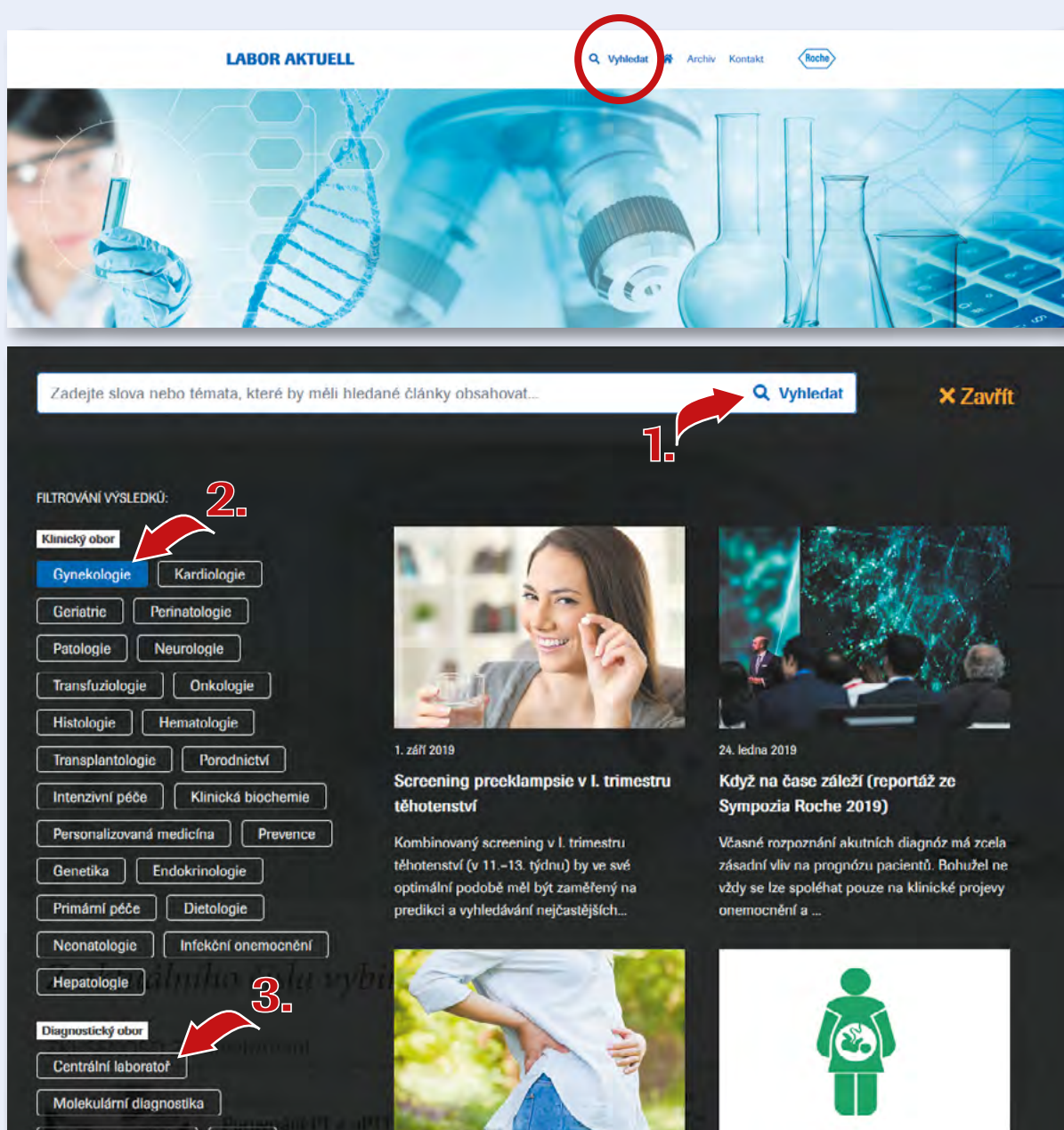


Mnozí z vás jistě zaznamenali, že se v posledních letech časopis Labor Aktuell, který s železnou pravidelností vychází již 23 let, dočkal nového grafického kabátu, nových rubrik, zacílení jednotlivých čísel a díky zájmu autorů i stále zajímavějších článků z nejrůznějších odvětví in vitro diagnostiky. To ale není všechno. S velkou radostí vám nyní představuji další etapu života tohoto časopisu – digitální.

Představujeme www.labor-aktuell.cz

Ing. KATEŘINA MÁLKOVÁ

redakce časopisu



▲ Obr. č. 1: Vyhledávání na webu 1–4



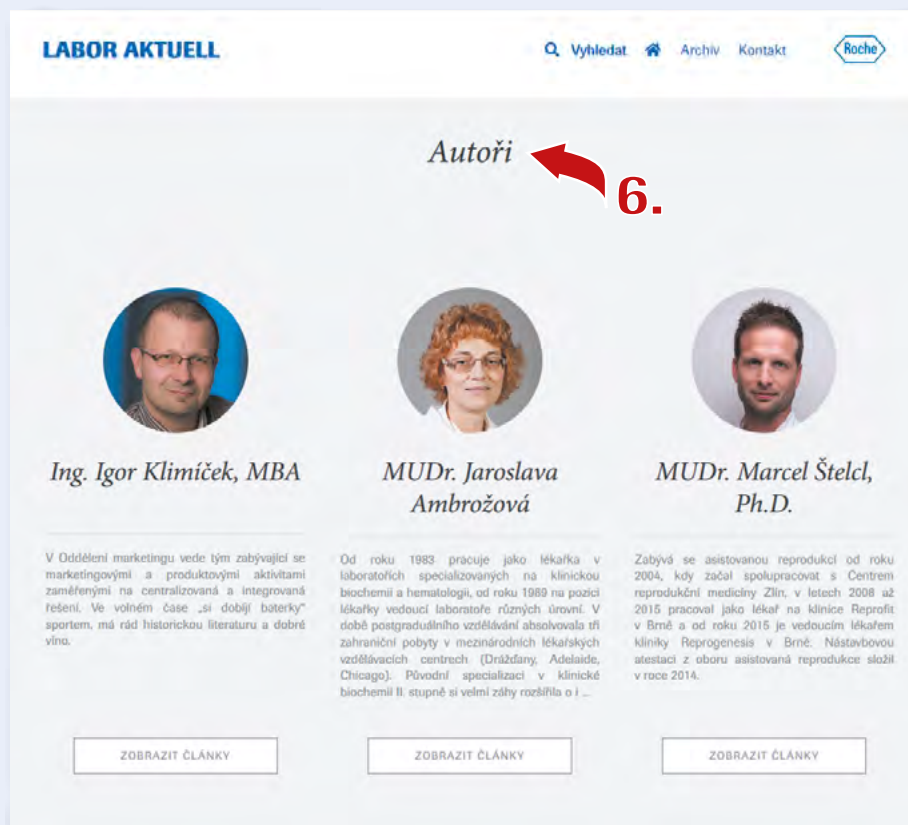
Co nás vedlo k tomuto nápadu? Především potřeba vyhledávání.

V časopise vychází množství velice zajímavých a inspirativních textů, avšak jednotlivá čísla jsou tematicky heterogenní. Ne každého čtenáře zajímá do detailů široké portfolio produktů Roche, na které články zpravidla odkazují, a čas trávený u časopisu může využít lépe i tím, že si vybere, co jej konkrétně právě teď zajímá. A proto považujeme za nejdůležitější funkci nového webu možnost sofistikovaného vyhledávání. Zde jsou následující možnosti, které popisují okolní screen-shoty:

1. **fulltextové vyhledávání** podle jakéhokoliv slova/pojmu, viz obr. č. 1;
2. vyhledávání podle **klinického oboru** – články jsou již zaříděné, např. gynekologie, viz obr. č. 1;
3. vyhledávání podle **diagnostického oboru**, např. molekulární diagnostika, viz obr. č. 1;
4. vyhledávání **kombinací** 2 + 3, přičemž funkce pracuje tak, že poskytuje součet množin, nikoliv jejich průnik;
5. vyhledávání v **archivu** celých čísel do roku 2014, viz obr. č. 2;
6. vyhledávání dle **autora** – pokud srovnáte až dolů na stránce Home, naleznete zde medailonky autorů a můžete si přečíst pouze články daného autora, viz obr. č. 2.

Bylo pro nás důležité zjistit, jak a v které oblasti jsme publikačně aktivní. Získat takový přehled přes několik let vydání je i pro redakční radu velice zajímavé. Analytika webu nám zase dá vědět, které články jsou jak navštěvované, a poskytnou okamžitý obrázek o čtenosti obsahu a nezbytnou zpětnou vazbu, která je u tištěného časopisu jen obtížně myslitelná.

Web je velice jednoduchý a intuitivní, a tak doufám, že pro vás bude po chvíli klikání a objevování další orientace snadná.



▲ Obr. č. 2: Vyhledávání na webu 5–6



LABOR AKTUELL

Vyhledat
Archiv
Kontakt
Roche

Odeslat

Přihlaste se k odběru našeho newsletteru

Nechte si zaslat upozornění na nové číslo nebo rovnou celý časopis na Váš e-mail

10.

PRIHLÁSIT K ODBĚRU NEWSLETTERU

Aktuální číslo

Labor Aktuell 02|19

9. STÁHNOUT V PDF

8. ZOBRAZIT AKTUÁLNÍ ČÍSLO

Chcete mít tištěnou verzi časopisu? Zażádejte si o ni.

7. CHCI TIŠŤENOU VERZI ČASOPISU

Roche

Vítejte v sekci Registrace

Děkujeme za Váš zájem o Roche Diagnostics!

Vyplňte prosím následující údaje. Po odeslání formuláře obdržíte na svoji e-mailovou adresu automaticky e-mail s předmětem „Vítejte v Roche Diagnostics“.

V tomto e-mailu můžete své přihlášení k odběru novinek potvrdit a vybrat typy e-mailů, které od nás chcete dostávat.

Jméno*

Příjmení*

Emailová adresa*

Captcha: Zadejte prosím tato čísla:* **32410**

Potvrzuji

Roche Diagnostics Česká republika (adresa: Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5) odpovídá za zpracování Vašich osobních údajů. Vaše data použijeme k tomu, abychom Vás informovali o nadcházejících událostech, odborných novinkách a novinkách o našich produktech na základě Vašeho souhlasu a výběru. Další informace o zpracování Vašich údajů a o tom, jak uplatňovat svá práva, naleznete v našich Informacích o zpracování osobních údajů: https://www.roche.cz/cs/informace-o-zpracovani-osobnich-udaj0.html#/html#souhlas_la



▲ Obr. č. 5: Registrace, krok 2.: Náhled e-mailu s odkazem na registrační centrum

▲ Obr. č. 6: Registrace, krok 3. Dokončení registrace. Náhled potřebných osobních údajů

Abychom využili digitální prostředí naplno, nabízíme vám i další možnosti:

7. můžete požádat o zařazení do databáze „papírových“ čtenářů;
8. zobrazit si aktuální číslo;
9. stáhnout celé aktuální číslo v PDF formátu, např. pro čtení offline, viz obr. č. 3.

A co dál?

Registrace k odběru časopisu Labor Aktuell probíhá elektronicky. Pokud se zaregistrujete, můžete se přihlásit k odběru newsletteru, viz obr. č. 3, bod 10

na předchozí straně. Vzhledem k přísným pravidlům pro ochranu osobních údajů musíme veškeré kontakty nově verifikovat elektronicky, a tak začínáme od nuly.

Co to znamená? Po kliknutí na přihlášení k odběru se objeví vyskakovací okno, kde je třeba vyplnit jméno, příjmení, e-mailovou adresu a opsat bezpečnostní kód, viz obr. č. 4.

V krátké době po odeslání formuláře tlačítkem „Potvrzuji“ přijde na uvedenou adresu e-mail s odkazem na registrační centrum, viz obr. č. 5.

Pokud kliknete na tlačítko „ZDE“, otevře se v prohlížeči nová záložka centra registrace. Tady prosím zadejte osobní údaje a vyberte typy e-mailů, které si přejete odebírat, viz obrázek č. 6. Zaškrtnutím souhlasu a následným potvrzením je registrace dokončena. HURÁ!

V zápatí každého dalšího newsletteru pak naleznete opět odkaz do centra registrace, kde můžete upravit své údaje nebo změnit nastavení zaslání. Samozřejmostí zůstává možnost kdykoli se z odběru odhlásit.

Za redakci časopisu vás srdečně zvou k návštěvě a těším se na vaše ohlasy!





Moderní kardiologie se bez sledování laboratorních biomarkerů v čele s troponinem a natriuretickými peptidy již neobejde. Vyhodnocování těchto parametrů se používá nejenom k diagnostice akutních koronárních syndromů (AKS), ale i k monitoraci chronických potíží a nastavení správné dlouhodobé terapie. Využitelnosti biomarkerů napříč různými klinickými situacemi byla věnována značná část programu také na letošním výročním zasedání Evropské kardiologické společnosti (ESC) v září 2019 v Paříži.

Symposium Roche na zasedání Evropské kardiologické společnosti (ESC) – září 2019, Paříž

MUDr. TEREZA RÁDL

Aplikace jednohodinového (0/1) a tříhodinového (0/3) algoritmu hsTnT

„Častou chybou v používání biomarkerů je jejich vzájemné zaměňování. Stejně jako koncentrace NT-proBNP neodpovídá koncentraci BNP, je rozdílná i koncentrace a interpretace různých typů troponinů, ať už troponinu T (TnT) nebo I (TnI). Zcela nové možnosti potom nabízí vysoce senzitivní metody 5. generace (hsTnT). Vhodnost jejich použití k diagnostice AKS v hodinovém protokolu potvrdila randomizovaná klinická studie RAPID TnT,“ uvedla aktuální data Dr. Cynthia Papendick z Royal Adelaide Hospital v Austrálii. Výsledky studie RAPID TnT byly zároveň s informacemi o kongresu ESC 2019 publikovány v časopise Circulation.

Bolest na hrudi patří k vůbec nejčastějším důvodům návštěvy urgentních příjmů a akutních ambulancí. Vzhledem k možným fatálním následkům přehlédnutí AKS je pravidlem spíše příliš extenzivní než podceněná diagnostika. V Austrálii připadá na jeden skutečný AKS 24 pacientů, u nichž byl výsledek biochemických testů negativní. To samozřejmě zatěžuje zdravotnický systém jak finančně, tak organizačně. „Na jedné straně přitom stojí akutní infarkt myokardu s ST-elevacemi (STEMI), na straně druhé

potom jasná alternativní příčina bolesti na hrudi, například poranění. Všechny případy mezi tím mohou provázet diagnostické rozpaky a samotné klinické znaky často bývají zavádějící. Biomarkery nepochybně potřebujeme, používány by ale měly být na základě protokolů založených na přesných datech,“ upozornila Dr. Cynthia Papendick. „Dosud používané australské algoritmy počítaly se dvěma odběry srdečních troponinů v rozmezí tří hodin, respektive u některých pacientů je indikován třetí odběr po šesti hodinách. Výhodou nové 5. generace hsTnT je vyšší negativní prediktivní hodnota, a tedy vyšší jistota bezpečného propuštění pacienta, naopak pozitivní výsledek se objeví dříve, tudíž může být dříve zahájena i účinná terapie. Ačkoliv je esej hsTnT jediným používaným testem ve veřejných nemocnicích v Jižní Austrálii, dosud s ní klinici neuměli zcela pracovat. Test sice poskytuje schopnost detekovat koncentraci TnT už od 3 ng/l, v přechodném období přechodu z testů 4. generace bylo ale rozhodnuto, že lékaři budou dostávat zaslepené výsledky až do výše předchozí detekční hranice testu, tedy 29 ng/l. Důvodem byla obava, že dojde k neindikovanému nárůstu invazivních zákroků s možným poškozením pacienta. Tato situace nás ovšem přivedla k myšlence připravit randomizovanou klinickou studii, v níž budou mít klinici u poloviny pacientů k dispozici právě zaslepené

koncentrace troponinu a u poloviny dostanou i při koncentracích pod 29 ng/l jeho absolutní hodnotu. Každá skupina přitom bude léčena na základě jiného algoritmu,“ přiblížila východiska tohoto klinického hodnocení Dr. Papendick.

Prospektivní randomizovaná klinická studie RAPID TnT hodnotila non-inferioritu hodinového protokolu s hsTnT ve srovnání se standardním tříhodinovým protokolem, založeným na masovém hsTnT, který napodoboval výsledky metod 4. generace. Studie RAPID TnT se zúčastnilo celkem 3 288 pacientů. Mezi vylučovací kritéria patřilo jasné objasnění příčiny bolesti na hrudi, ať už kvůli STEMI na vstupním EKG nebo potvrzené alternativní příčině. Po natočení vstupního EKG byli nemocní randomizováni k jednomu ze dvou algoritmů. Standardní protokol počítal s odběrem troponinu při přijetí a po třech hodinách, s možností odběru třetího vzorku po šesti hodinách s tím, že k přijetí pacienta vedla koncentrace TnT vyšší než 29 ng/l v kterémkoliv vzorku. Naopak oba negativní vzorky a vymizení bolesti na hrudi vedly k propuštění buď do ambulantní



▲ Dr. Cynthia Papendick



odborné péče, nebo do péče praktického lékaře. Při experimentálním hodinovém protokolu byl odebrán vzorek při přijetí a po jedné hodině. Přijetí do nemocnice (rule-in) bylo podmíněno úvodní koncentrací nad 52 ng/l nebo rozdílem koncentrací mezi oběma odběry nad 5 ng/l. Rovnou propuštění (rule-out) byli pacienti s úvodní koncentrací pod 5 ng/l nebo ti, u nichž byla úvodní koncentrace nižší než 12 ng/l a rozdíl mezi oběma odběry nepřesahoval 3 ng/l. Všichni ostatní byli ponecháni na oddělení urgentního příjmu ke krátké observaci s odběrem třetího vzorku hsTnT po 4 hodinách od přijetí. Primárním sledovaným parametrem studie RAPID TnT bylo úmrtí nebo infarkt myokardu (IM) v období 30 dnů od úvodní návštěvy.

Průměrná doba mezi odběry v experimentálním sledování dosáhla 1,0 hodiny, v kontrolním sledování potom 3,1 hodiny. Na základě hodinového protokolu bylo okamžitě přijato 8,3 % pacientů a rovnou propuštěno 72,1 %, současně krátce sledováno bylo 18,7 % pacientů. V kontrolní

prediktivní hodnotu (99,6 %) pro úmrtí nebo IM během třicetidenního období. „Zavedení hodinového algoritmu do klinické praxe přinese bezpečné zrychlení péče a snížení náporu pacientů na oddělení urgentního příjmu. Pacienti, kteří skutečně AKS mají, se dostanou dříve k účinné terapii. Z hlediska schopnosti detekovat IM jsou ale pravděpodobně oba postupy srovnatelné, další data nicméně přinese analýza po dvanácti měsících,“ doplnil kolegyni hlavní investigátor studie **prof. Dr. Derek Chew, Ph.D.**, z Flinders Medical Centre v Adelaide v Austrálii.

Použití biomarkerů při monitoraci chronické antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní (FiS)

Prof. David Morrow, M.D., M.P.H., z Brigham and Women's Hospital v Bostonu v USA se opřel zejména o vlastní data ze studie ENGAGE-AF (TIMI 48). „Biomarkery se v kardiologii tradičně

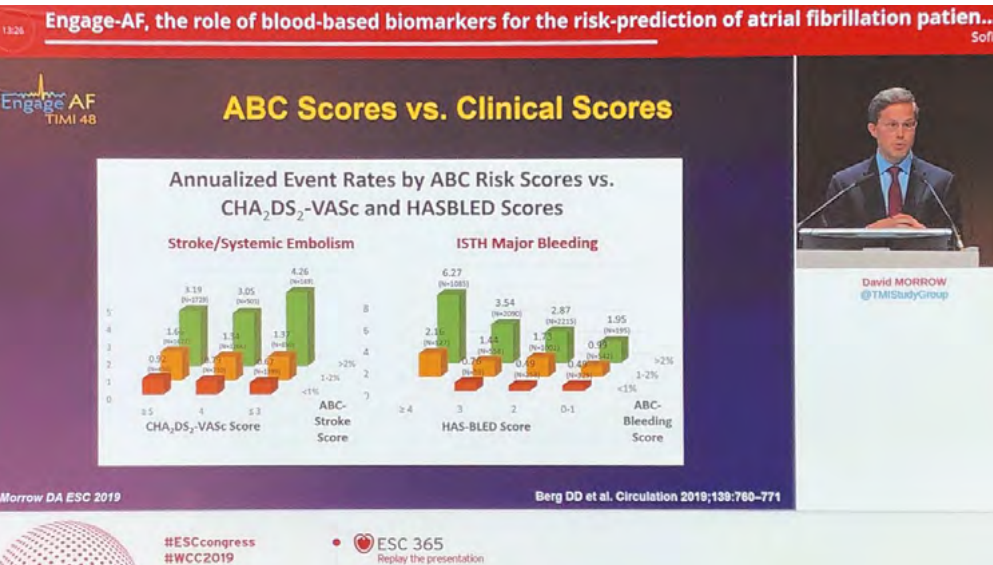
zdravotnických zařízení dosud rutinně nestanovuje, ale v budoucnu se očekává jeho rozšíření do klinické praxe. GDF-15, tedy Growth Differentiation Factor-15, je cytokinin s pleiotropním účinkem, který je produkován řadou orgánů. Fyziologicky se jedná o modulátor stresové odpovědi s protizánětlivým a antiapoptotickým efektem. GDF-15 rovněž zabraňuje aktivaci integrinu a tím zpomaluje agregaci trombocytů. Vyšší koncentrace GDF-15 jsou spojeny s prodlouženým časem krvácení. Koncentrace GDF-15 v krvi odráží kumulativní míru systémového zánětu a oxidačního stresu v organismu a zvyšuje se během celé řady kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Zvýšená koncentrace GDF-15 predikuje vyšší kardiovaskulární a nádorovou morbiditu a mortalitu a současně zvýšené riziko krvácení při antitrombotické a antikoagulační léčbě,“ sdělil prof. Morrow.

Rozhodnutí o nasazení antikoagulační léčby u pacientů s FiS je v současné době založeno výhradně na stratifikaci rizika pomocí skórovacích systémů (nejčastěji CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED), kdy je riziko ischemie porovnáváno s rizikem krvácení. Diskriminační hodnota takto nastavených skórovacích systémů je však poměrně nízká. Možnost navyšení prediktivní hodnoty skórovacích systémů pomocí biomarkerů uvádí jako jedna z prvních studie RE-LY publikovaná v časopise Circulation v roce 2012, která sledovala vztah mezi koncentrací TnI a NT-proBNP a incidencí kardiovaskulárních příhod. V jejím průběhu bylo randomizováno celkem 6 189 pacientů s FiS. Nemocní byli stratifikováni do kvartilů podle koncentrace TnI a NT-proBNP. Ukázalo se, že riziko ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) dobře korelovalo s koncentrací obou biomarkerů. „Riziko bylo zároveň porovnáváno ve vztahu ke skóre CHA₂DS₂-VASc a bylo zjištěno, že i u nemocných, u nichž bylo skóre rizika nízké (0–1), se vyskytovala skupina s vysokou koncentrací troponinu nad 0,04 ug/l, která měla



větvi bylo přijato 33,4 % a propuštěno 66,5 % pacientů. IM byl potvrzen u 4,0 %, respektive 3,6 % pacientů, jiná kardiologická diagnóza byla doložena u 25,9 %, respektive u 26,6 % sledovaného souboru. **Z hlediska primárního parametru byla potvrzena non-inferiorita algoritmu 0/1 k algoritmu 0/3.** Sledované události se vyskytly u 1,04 % a 0,98 % pacientů ($p = 0,006$). **Hodinový protokol s hsTnT vykazoval velmi vysokou negativní**

používaly především k diagnostice akutních příhod v čele s infarktem myokardu. V poslední dekádě ale dochází k jejich využití při odhadu kardiovaskulárního rizika a k monitoraci nasazené chronické terapie. Hodnoty NT-proBNP se běžně používají zejména pro hodnocení závažnosti srdečního selhání, dále se sleduje vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP) a troponinové testy. Novějším markerem je GDF-15, který se ve většině



▲ prof. David Morrow, M.D., M.P.H.

výsledné riziko iCMP vyšší než většina pacientů s CHA₂DS₂-VASC >3. Analogicky existovala rovněž skupina s nízkou koncentrací troponinu pod 0,01 ug/l, která dle CHA₂DS₂-VASC >3 vykazovala vysoké riziko iCMP, ale jejich reálné roční riziko se pohybovalo kolem 2 % za rok. Podobně ve studii RE-LY dopadla také analýza pro riziko závažných krvácení, ve které se ukázala zejména závislost mezi koncentrací NT-proBNP a incidencí krvácivých epizod. Rozdělení nemocných do tercilií dle koncentrace GDF-15 bylo potom provedeno ve studii ARISTOTLE, a byla zde současně prokázána závislost mezi koncentrací biomarkeru a rizikem krvácivých příhod,“ popsal výsledky prof. Morrow. „Na základě výše uvedených dat bylo sestaveno **aktualizované skóre stratifikace rizika ABC** (Age, Biomarkers, Clinical History), které kombinuje biochemické a klinické parametry. ABC skóre poskytuje **odhad rizika ischemických příhod na základě předchozí CMP, věku, koncentrace hsTnT a NT-proBNP a krvácivých příhod na základě předchozího krvácení, věku a koncentrace hsTnT, GDF-15 a hemoglobinu,**“ doplnil k problematice prof. Morrow.

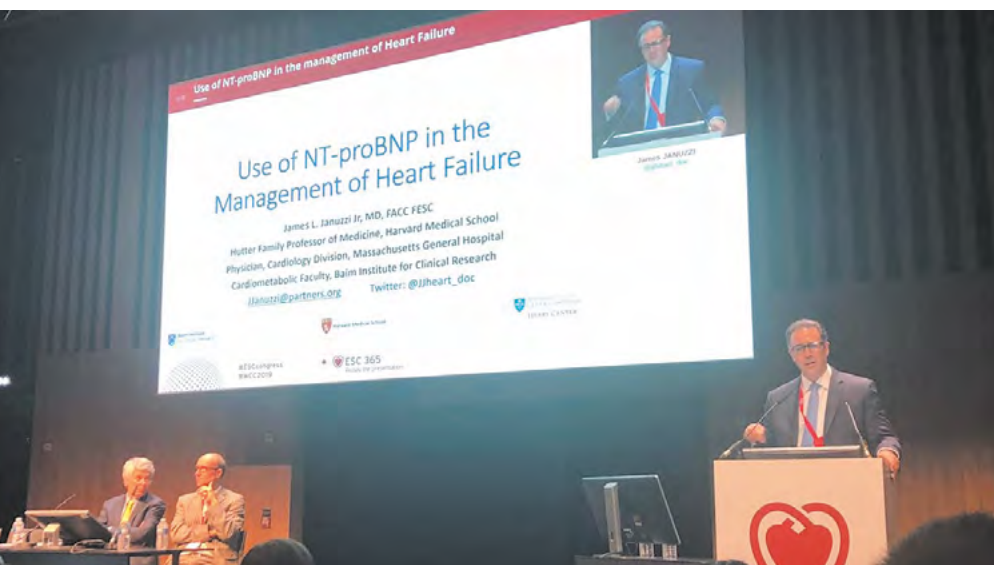
Prof. Morrow také představil data své kohorty ze studie ENGAGE-AF (TIMI-48), jejíž součástí byla i validace

obou ABC skóre. Sledování zahrnovalo celkem 21 105 pacientů s fibrilací síní a CHA₂DS₂-VASC >2. Pacienti byli randomizováni buď k léčbě edoxabanem ve dvou různých dávkách (30 a 60 mg), nebo k podávání warfarinu. Práce vyhodnotila, že z hlediska účinnosti, tedy redukce iCMP a systémové embolie, byla vysoká dávka edoxabanu superiorní a nižší dávka vůči warfarinu byla non-inferiorní. Z hlediska bezpečnosti ve smyslu incidence závažných krvácivých příhod byl edoxaban vždy superiorní s tím, že nižší dávka byla bezpečnější než vyšší. „ABC skóre by tak mohlo vést nejenom k vlastnímu rozhodnutí, jestli antikoagulační léčbu zahájit, ale mohlo by v budoucnu také pomoci rozhodnout o dávkování NOAC na základě individuálního rizika krvácení a ischemie, respektive identifikovat rizikové pacienty, u nichž by NOAC měla být preferována před warfarinem,“ upozornil prof. Morrow. „Součástí ENGAGE-AF bylo rozdělení nemocných do tercilií podle koncentrace hsTnT, NT-proBNP a GDF-15. Incidence ischemických i krvácivých příhod byla nejvyšší ve třetím tercilu u všech uvedených biomarkerů. Užití ABC-skóre bylo signifikantně superiorní oproti CHA₂DS₂-VASC i HAS-BLED z hlediska diskriminační hodnoty testů. Skóre s užitím biomarkerů zpřesňuje skórovací systémy založené pouze na klinických

datech. Ve velkých randomizovaných klinických studiích se potvrdila možnost jejich kvalitní kalibrace. Síla ABC skórovacích systémů spočívá především v identifikaci nemocných, kteří mají riziko vyšší než riziko předpokládané pouze na základě klinických parametrů. Data pro použití biomarkerů v tomto kontextu jsou natolik přesvědčivá, že se doporučení pro jejich použití u pacientů s FiS k upřesnění rizika iCMP a krvácení dostalo i do ESC guidelines z roku 2016,“ shrnul prof. Morrow.

NT-proBNP v managementu srdečního selhání

Prof. James Januzzi, M.D., z Harvard Medical School a Massachusetts General Hospital v Bostonu v USA uvedl: „NT-proBNP je stejně jako každý jiný biomarker nutné používat nikoliv izolovaně, ale v celkovém klinickém kontextu. První data z klinické praxe pro jeho použití v diagnostice srdečního selhání jsou asi 15 let stará. Populace pacientů se srdečním selháním se ale od té doby značně změnila, je obecně starší, oběžnější, častěji se jedná o chronické pacienty a častěji souběžně trpí FiS. Proto vznikly dohady, že by dosud používané cut-off hodnoty již nemusely být relevantní. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli provést studii ICON-RELOADED. Ta sledovala pacienty s dušností na urgentních příjmech. Primárním sledovaným parametrem byla pozitivní prediktivní cut-off hodnota 450, 900 nebo 1 800 pg/l dle věku pro diagnózu akutního srdečního selhání a zároveň negativní prediktivní hodnota pro vyloučení této diagnózy. Akutní srdeční selhání bylo potvrzeno u 19 % z celkového počtu 1 461 sledovaných pacientů. Pozitivní prediktivní hodnota testu byla 53,6 %, 58,4 % a 62,0 %. Negativní prediktivní hodnota pro cut-off 300 pg/ml potom dosáhla 98,0 %. V podstatě tak lze usuzovat, že pacienti se zvýšenou koncentrací NT-proBNP by měli být dále vyšetřováni, při jeho koncentraci pod 300 pg/ml je ale akutní srdeční selhání prakticky vyloučeno.“



▲ prof. James Januzzi, M.D.

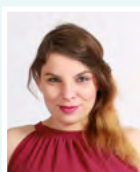
NT-proBNP má samozřejmě významnou roli v úvodní diagnostice srdečního selhání, kromě toho ale může být také použito pro monitoraci hospitalizovaných, respektive jako nástroj pro vyhodnocení možného propuštění. Souvislostem mezi koncentrací NT-proBNP při propuštění pacientů s akutním srdečním selháním z nemocnice a rizikem nežádoucích příhod zahrnujících úmrtí a rehospitalizaci z důvodu srdečního selhání během půlročního období po propuštění se věnovala metaanalýza Salah K. et al., která byla publikována v časopise Heart v roce 2014. Nemocní v ní byli rozděleni do kvartilů s tím, že se potvrdila jasná korelace nejenom mezi koncentrací biomarkeru a rizikem, ale i mezi mírou snížení jeho koncentrace a rizikem. Lepších výsledků dosahovali pacienti, u kterých se během hospitalizace povedlo snížit koncentraci NT-proBNP alespoň o 30 %. „Obecně je tak optimální co nejrobustnější snížení koncentrace NT-proBNP během hospitalizace, ideálně alespoň

o jednu třetinu. Pokud není dostupná výchozí hodnota pro porovnání, uvádí se jako **cílová žádaná koncentrace při propuštění pod 4 000 pg/ml**. Pacienti, kteří dostatečného snížení nedosáhnou nebo jim koncentrace NT-proBNP naopak vzroste, by měli být po propuštění pečlivěji sledováni, protože jsou ve významně zvýšeném riziku jak rehospitalizace, tak úmrtí,“ komentoval prof. Januzzi.

V ambulantním sektoru lze NT-proBNP použít jako prognostický marker u pacientů s chronickým srdečním selháním. „Podle amerických guidelines se doporučuje měřit NT-proBNP u stabilních ambulantních nemocných 1x za tři měsíce. V recentní práci, kterou náš tým právě publikoval v časopise Journal of the American College of Cardiology, jsme léčili soubor pacientů se srdečním selháním pomocí intenzifikovaného terapeutického režimu po dobu 90 dní. Pacienti, kteří na tuto intervenci zareagovali poklesem NT-proBNP, vykazo-

vali podstatně nižší celkovou mortalitu ($HR = 0,34$; $95\% CI = 0,15-0,77$; $P = 0,009$) i riziko kompozitu kardiovaskulární mortality a hospitalizace z důvodu srdečního selhání ($HR = 0,26$; $95\% CI = 0,15-0,46$; $P < 0,001$). Kromě toho je již v předchozí literatuře dobře popsán vztah mezi poklesem koncentrace NT-proBNP a reverzí srdeční remodelace, úpravou ejekční frakce, normalizací objemu levé komory a zlepšením kvality života. **Čím větší pokles koncentrace biomarkeru se podaří dosáhnout, tím lepší prognózu pacienti mají s tím, že ideálně by měli dosáhnout stabilní koncentrace NT-proBNP pod 1 000 pg/ml.** Pokud se to nedaří nebo koncentrace stoupá, je namístě intenzivnější sledování a terapie,“ připomněl prof. Januzzi.

Prof. Januzzi se ke konci svého sdělení krátce zastavil u použití biomarkerů v rámci **primární prevence srdečního selhání**. V tomto kontextu zmínil klinickou studii STOP-HF z roku 2013. „Nemocní s minimálně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem v ní byli při vyšetření u praktického lékaře randomizováni buď ke standardnímu sledování, nebo k hodnocení koncentrace BNP jednou ročně. Již při mírném zvýšení jeho koncentrace nad 50 pg/ml jim byla v experimentální větvi nabídnuta komplexní léčba rizikových faktorů. Po osmiletém sledovaném období byla v experimentální větvi signifikantně nižší prevalence systolické dysfunkce levé komory i incidence hospitalizací pro srdeční selhání. **NT-proBNP by tak do budoucna mohlo být používáno k odhadu rizika u zcela asymptomatických osob,**“ uzavřel přednášku prof. Januzzi.



MUDr. Tereza Rádí

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.



V létě a začátkem podzimu jsme se na MojeMedicina.cz věnovali dvěma závažným diagnózám: ne Hodgkinským lymfomům a idiopatické plicní fibróze. Připravili jsme také další díly MEDx Talks. Nenechte si je ujít.

Nová interaktivní stránka o lymfomech, idiopatické plicní fibróze a další díly seriálu MEDx Talks na MojeMedicina.cz

Mgr. VERONIKA BAČOVÁ

Roche s.r.o., Pharma Division

Mezinárodní den lymfomu

Nádorová onemocnění krve jsou celosvětově pátou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Jednou



z nejčastějších forem je právě lymfom. Mezinárodní den lymfomu připadá na 15. září. Je to den určený osvětě o této hematologické diagnóze a na MojeMedicina.cz/lymfomy jsme při této příležitosti připravili několik stránek a zajímavostí o lymfomech.

Andrea je mladá aktivní žena a matka. Když jí lékaři diagnostikovali folikulární lymfom, byla v šoku. S pomocí superhrdinů Mikiho a Roni se začne s nemocí blíže seznamovat a i to jí pomáhá v úspěšné léčbě. Jak její příběh dopadne, se dozvíte v původním novém

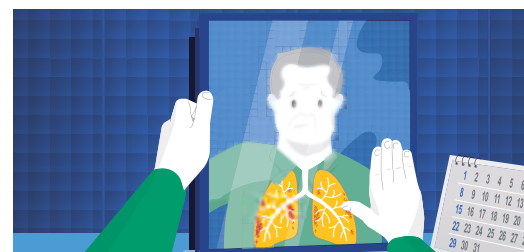


českém komiksu Medikomiks: Lymfom na MojeMedicina.cz: www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/Medikomiks/medikomiks_lymfom.html.

Lymfom je společný název pro více než 90 souvisejících nádorových onemocnění, která vznikají v buňkách imunitního systému. Dělíme je do dvou skupin, a to na Hodgkinské a neHodgkinské. Na MojeMedicina.cz najdete kromě základních informací i rozdíly mezi dvěma nejčastějšími podtypy neHodgkinského lymfomu (folikulární a difúzní velkobuněčný B-lymfom) a historii této diagnózy od „objevení“ po nejnovější přístupy k léčbě. Více na: www.mojemedicina.cz/lymfomy.

Idiopatická plicní fibróza

16.–22. září proběhl Týden idiopatické plicní fibrózy (IPF). Lidé měli v této době možnost se nechat bez objednání a doporučení lékaře vyšetřit na plicních ambulancích. Včasný záchyt je u IPF důležitý, protože při rychlém nasazení léčby má pacient šanci na delší a kvalitnější život.



Idiopatická plicní fibróza (IPF) je totiž závažné a nevratné onemocnění nejasné příčiny, které vede k postupnému jizvení plicní tkáně a způsobuje trvalé poškození plic. Postihuje asi 5 milionů lidí na celém světě, v ČR se výskyt odhaduje na 1 nemocného na 100 tisíc obyvatel.

Toto onemocnění se projevuje příznaky podobnými jiným plicním a kardiovaskulárním nemocem, a tak bývá často při stanovení diagnózy zaměňováno s jinými nemocemi nebo nedignostikováno vůbec. Stránky www.mojemedicina.cz/ipf proto slouží nejen k osvětě veřejnosti, ale i praktických lékařů. Právě oni hrají důležitou roli při rozeznání symptomů a rychlém odeslání pacienta na další vyšetření.

MEDx Talks o smrti, odvaze a přijímání sebe sama

V dalších dílech MEDx Talks vás seznámí se svým příběhem spisovatelka a bloggerka Veronika Hurdová, které zemřel manžel, když čekala třetí dítě. O odvaze v medicíně pak hovoří prof. David Cibula a zamýšlí se přitom nad tím, co současná česká medicína potřebuje a v jakých oblastech musejí být čeští lékaři odvážní. Herečka Vlastina Svátková se svěří s tím, jak našla sama sebe, student Marek Blažíček vypráví o myšlenkové svobodě, kterou mu dává roztroušená skleróza, a spisovatelka Věra Fina o tom, jak povzbuzuje onkologické pacienty a bojuje za jejich práva.

„Smrt svého muže jsem přijala,“ Veronika Hurdová alias Krkavčí matka

Miluje les, nohy v teple a svého muže, který na ni čeká v nebi. Děsí ji pobytové



▲ Veronika Hurdová

zájezdy, snahy o škatulkování a nesmířliví lidé se zavřenými hlavami. Doma má tři děti, po nocích píše knihy a blog Krkavčí matka. Jak se vyrovnala s náhlou smrtí manžela a do toho zvládla porodit třetí dítě? Poslechněte si inspirativní vystoupení spisovatelky a bloggerky Veroniky Hurdové: bit.ly/VeronikaHurdova.

„Česká medicína potřebuje velkou dávku odvahy,“ prof. David Cibula

Jak spolu souvisí medicína a odvaha? Musí být lékař při své každodenní práci odvážný? A při jakých úkonech a činnostech je zapotřebí nejvíce odvahy? Na tyto otázky odpovídá vedoucí Onkogynekologického centra při Všeobecné fakultní nemocnici v Praze prof. David Cibula: bit.ly/DavidCibula.

„Jediný, kdo mi může pomoci, jsem já sama,“ Vlastina Svátková

V pubertě prý byla rebelkou se třemi náušnicemi a přesvědčením, že nechce děti. Její touhou bylo dosáhnout něčeho opravdu velkého. Ovšem život je plný

kotrmelců. Dnes má tři syny, překonala bulimii, píše knihy a věnuje se herectví. Jak se jí podařilo nalézt sebe samu a najít vnitřní svobodu? Jak našla své vnitřní hranice a co to pro ni znamená? Sledujte: bit.ly/VlastinaSvatkova.

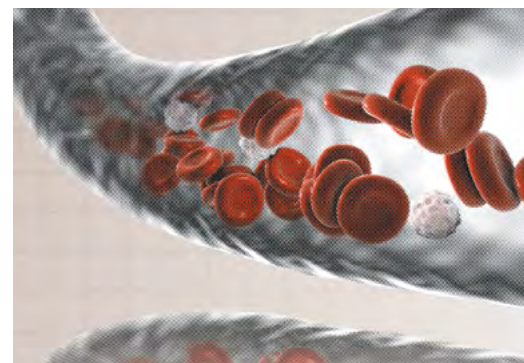
„Roztroušená skleróza mi dala myšlenkovou svobodu,“ Marek Blažíček

Je mu 23 let, je sečtělý a má smysl pro humor. Věnuje se mnoha činnostem, např. hudbě, psaní nebo studiu. Jeho divoké tempo nezpomaluje ani roztroušená skleróza, která mu byla diagnostikována začátkem roku 2018. Nemoc mu prý dodala určitý druh myšlenkové svobody. Poslechněte si vyprávění Marka Blažíčka: bit.ly/MarekBlazicek.

„Každý den je dar,“ Věra Fina

Na začátku příběhu bylo splnění dětské přání napsat knihu. Když byla kniha skoro dopsaná, přišlo vážné onkologické onemocnění. Tehdy si uvědomila, že každý den je dar. Svými činy a slovy povzbuzuje ostatní onkologické pacienty a bojuje za jejich práva. O tom hovoří Věra Fina: bit.ly/VeraFina.

Všechna videa najdete na www.medx-talks.cz.



Mgr. Veronika Bačová

Roche s.r.o., Pharma Division

Kontakt: veronika.bacova@roche.com

V Roche má na starosti vše, co se týká digitální komunikace směrem k veřejnosti. Především vytváření obsahu a správu webových stránek mojemedicina.cz a roche.cz. Spravuje také Facebook a Twitter MojeMedicina a YouTube kanál společnosti. MojeMedicina.cz a sociální sítě podávají interaktivní a srozumitelnou formou informace o diagnózách, vyšetřeních a typech léčby. Roche tak pomáhá lidem lépe se připravit na vyšetření, porozumět své nemoci anebo se dozvědět o nových způsobech léčby.



S príchodom jesene odštartovala polievková sezóna, ktorá je práve v plnom prúde. Vari žiadne iné ročné obdobie nie je typické tým, že si ľudia doprajú čas chytiť lyžicu a len tak si užívajú rýchle ľahké obedy či večere s hustou polievkou v miske.

Tekvicovo-kokosový krém s pomarančovou kôrou

RNDr. VLADISLAV CUCAK, Ph.D.

ROCHE Slovensko, s.r.o., Diagnostics Division



Tekvicové polievky sú na zozname mojich jesenných a zimných obľúbených jedál a tento rok sa chcem s vami podeliť so zdravým receptom na hustú tekvicovo-kokosovú polievku. Klasickú smotanu, ako to býva v našej kuchyni zvykom, som vymenil za kokosovú smotanu. Výsledkom je jedno skutočne príjemné jedlo plné chuti s jemnými náznakmi exotiky. Vďaka jednoduchej zámene ingrediencií môže byť táto polievka nielen vegetariánska, ale aj vegánska.

Najstráviteľnejšou zeleninou sú dyňovité plody ako patizón, cukina, všetky druhy tekvice či baklažán (lilek). Osobne som ešte nepočul o človeku, ktorý by mal na tieto potraviny intoleranciu. Tekvice sú najväčšie bobule. Najväčšie tekvice dosiahli váhu okolo 100 kg. Doterajším svetovým rekordom je 440 kg vážiaca tekvica, ktorú vypelstoval jeden japonský roľník. Je pochopiteľné, že z dopravných dôvodov dávame v kuchyni prednosť podstatne menším tekvičiam. Pre ich nevýraznú chuť ich možno kombinovať s hocijakými obilninami, bielkovinami, zeleninou a syrmí. Určite ste už aj vy vystriedali mnohé klasické tekvicové recepty. V kuchyni sa však podobne ako v laboratóriu stále nájde priestor s niečím

ČO BUDEME POTREBOVAŤ (CCA 3-4 LITRE)

1 tekvica, ideálne Hokkaido alebo maslová dyňa (1000 – 1500 g); 4 väčšie mrkvy; 1 menšiu šalotku; 2 cm čerstvého zázvoru; 1,5 l zeleninového vývaru; 1 ČL škorice; 2 ČL kurkumy; 1/2 KL čierneho korenia; 2 ČL sušenej pomarančovej kôry; 2 strúčiky cesnaku; Štipka muškátového orieška; 400 ml kokosovej smotany (je hustejšia ako kokosové mlieko); tekvicový olej, pražené tekvicové jadierka; šťava z citróna alebo limetky na dochutenie; maslo; soľ

experimentovať. Ak ste rovnako ako ja zanietení stále čosi nové vymýšľať a skúšať, určite vás zaujme recept, ktorý v mojej kuchyni vznikol v jeden jesenný podvečer čírou náhodou, no v krátkom čase si získal sympatie mnohých mojich návštevníkov. Inšpiroval som sa orientálnou kuchyňou a pripravil tak hustú voňavú tekvicovú polievku so zaujímavou kombináciou korenín. Verím, že aj vám bude chutiť rovnako ako mne a mojim hosťom, ktorým ju varím vždy s potešením.

Postup prípravy

Tekvicu dobre umyjeme, rozpolíme a vyberieme stred. Ošúpeme a nakrájame ju

na kocky. Podobne, dobre umyjeme aj mrkvu, ošúpeme a nakrájame na hrubšie kolieska. Do hrnca dáme maslo a pridáme 1 polievkovú lyžicu tekvicového oleja. Speníme nakrájanú šalotku a pretlačený cesnak spolu s nastrúhaným čerstvým zázvorom. Pridáme nakrájanú tekvicu, mrkvu a zalejeme vývarom tak, aby tekutina zakrývala všetky ingrediencie. Varíme do mäkkosti asi 30 minút.

Po uvarení polievku rozmixujeme do hladka ponorným mixérom a pridáme kokosovú smotanu. Odporúčam polievku variť v nerezovom hrnci, pretože v prípade smaltovaného alebo hrnca s inou povrchovou úpravou hrozí pri mixovaní poškodenie povrchu. Polievku ešte krátko prevaríme. Následne vmiešame hrudku masla a všetky zvyšné koreniny. Nakoniec polievku osolíme a pridáme trochu citrónovej či limetkovej šťavy podľa chuti. V prípade, že čakáte vegánsku návštevu, z receptu maslo vynechajte. Vaši hostia tak budú milo prekvapení, že ste na nich mysleli.

Tip na servírovanie: Krém v miske pokvapkáme tekvicovým olejom a posypeme tekvicovými jadierkami, ktoré si pred servírovaním opražíme na suchej panvici. Polievka chutí najlepšie na druhý deň, keď sa arómy a chute všetkých ingrediencií navzájom premiešajú a spoja.

Hovorí sa, že láska i zdravie idú cez žalúdok. Je ľudské a zároveň kuchárske, keď človek vymýšľa, čím by ulahodil svojim milým, aby im jedlo nielen chutilo, ale bolo aj zdravé. Toto jedlo takým zaiste je a miska horúcej tekvicovej polievky vás v chladných jesenných dňoch zahreje celkom určite. Želám vám dobrú chuť a veľa krásnych slnečných jesenných dní.



RNDr. Vladislav Cucak, Ph.D.

ROCHE Slovensko, s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: vladislav.cucak@roche.com

Produktový manažér pre molekulárnu diagnostiku, qPCR/NAPI a sekvenovanie. V spoločnosti Roche Slovensko, s.r.o. pracuje od roku 2010, kde prešiel niekoľkými pozíciami, ako account manager RAS, aplikačný špecialista RAS, RMD, RSS a produktový špecialista RMD/RSS. Vo voľnom čase sa venuje svojmu dobermanovi, športovým aktivitám, náučnej literatúre a experimentovaniu s varením piva nových chutí.

Vychází čtvrtletně, uzávěrka tohoto čísla: 30. září 2019. Časopis je možné bezplatně objednat na adrese vydavatele či zasílání zrušit na webu časopisu: www.labor-aktuell.cz. Stanoviska a názory podepsaných příspěvků se nemusejí shodovat se stanovisky a názory redakce a vydavatele.

Copyright © Roche 2019. Registrace MK ČR 7374, ISSN 1214-7672.

Foto na obálce: Christoph Burgstedt (Shutterstock), 3D ilustrace rakovinných buněk a lymfocytů, doplněno ilustrací autora Singeline (Shutterstock), Romantický pár kontinuální čárovou kresbou. Koncept muže a dívky ukazující scénérii.

