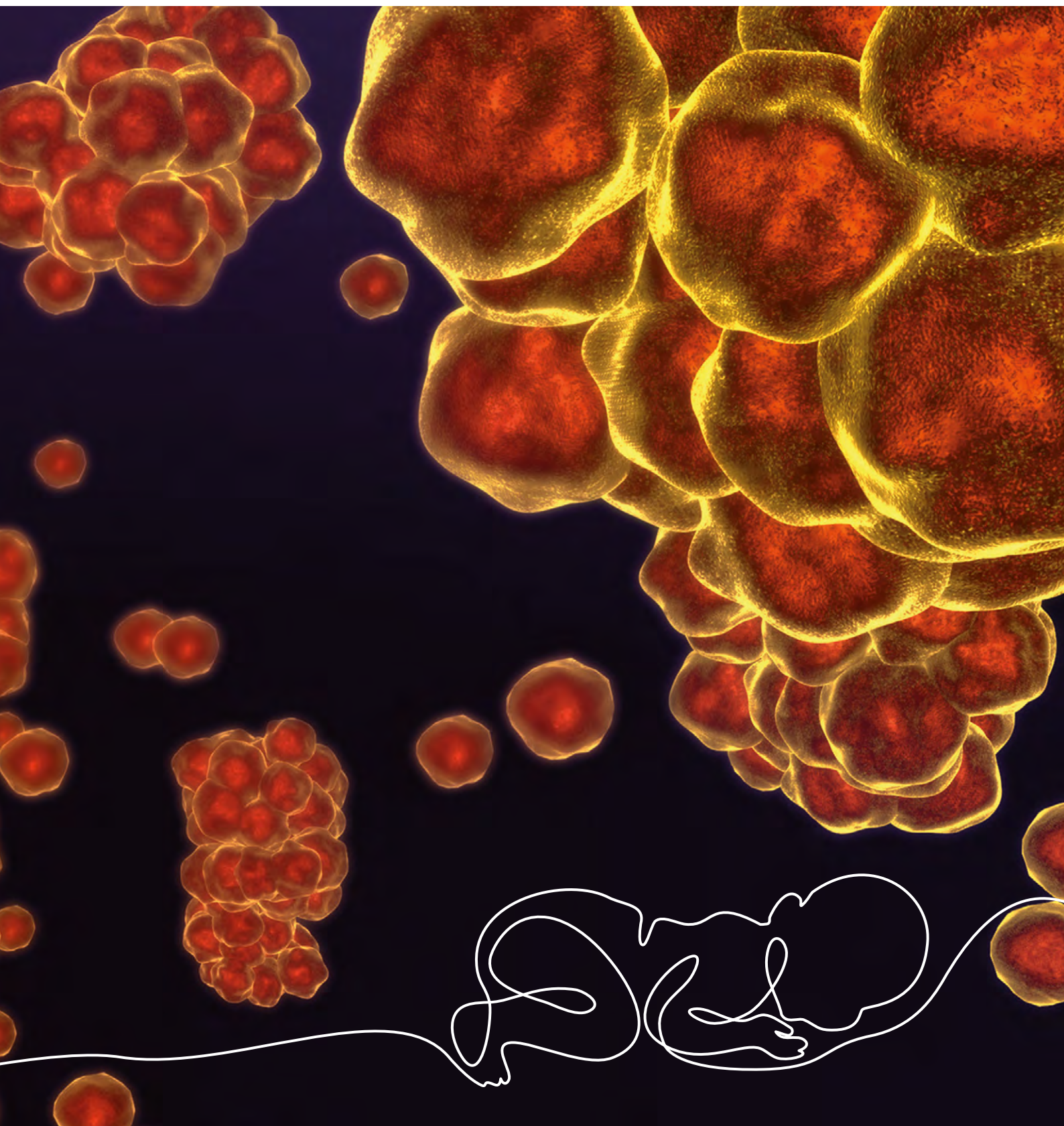




LABOR AKTUELL

ročník 24 | číslo 1 | rok 2020

Časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice



Vážení čtenáři, letošní jaro je zvláštní. Je tiché. Všimli jste si? Nikdy by mě nenapadlo, že lidé v městských ulicích generují tak intenzivní zvukovou kulisu. Již v prvních dnech vyhlášení pandemického stavu a opatření s ním spojených vše ztichlo. Žádné kopání do míče, ryk dětí na hřišti pod okny. Stále jezdí tramvaje, popelářská auta a sanitky. Kupodivu zintenzivnil hluk stavební. Takže je slyšet překřikující se ptáky, kostelní zvony



a... sbíječky. Jako by někdo dal smyčcům v symfonickém orchestru dovolenou a zbytek se v horečnaté kakofonii pokoušel udržet pozornost posluchače. Pamatuji si, že se mi díky tichu v liduprázdné Praze chtělo zpočátku neskutečně spát, přestože atmosféra byla plná napětí z očekávání událostí příštích a ochrana zdraví lidí se stala vysoce třaskavým politikem.

Ticho ale neznamenalo, že se nic neděje. Skryté aktivity spoluobčanů bylo možné odušit podle vršících se odpadků u kontejnerů na tříděný odpad, kde ležely krabice po nákupu zábavní elektroniky, ale také pozůstatky jarních úklidů důkladnějších než v minulých letech. Společnost se rozdělila. Někteří se nudí, jiní se strachují o své živobytí, neb náklady se nepřestaly generovat, ale nejsou kryty obvyklými příjmy. Děti většinou s radostí přivítaly výjimku školní docházky a usadily se u počítačů a televizi kupodivu s požehnáním ministerstva školství. Rodičům, zejména těch menších dětí, se najednou nedostává místa, času ani způsobu, jak vykonávat své zaměstnání. Je to samé podívej, ukaž, pojď si hrát, k tomu vaříte, tlačíte své ratolesti tu do školních úloh, tu zase k jídlu, a nakonec do postele.

Pracovníci ve zdravotnictví jsou přetížení. Dostávají stále nová a nová nařízení a pokyny. Je znát strach a nervozita, rychle se dostavuje i nahromaděná únava. Zároveň je úžasné vidět, jak se národ zmobilizoval a s vervou se pustil do šití a optimalizace stříhů roušek, ochranných štítů a další hodnotné pomoci potřebným. Neví se, jak dlouho bude tento stav trvat, mrzuté je, že odměnou nám letos nebude zahraniční dovolená, a kdoví, jak to bude s cestováním po krásách České republiky. Vezmu-li to kolem a kolem, nevím jak vy, ale nemohu se ubránit pocitu, že jsem podivným omylem zůstala po škole.

Rouhala bych se ale stěžováním. Svěho muže, který slouží jako lékař záchranné služby, vidím sice podstatně méně, ale stále si máme co říci. Společnosti syna Martina (14), sluníčka mého života, si užívám více než kdy jindy. Jsem vítaným hostem v jeho pokoji a ráda sdílím luxusní high-tech prostor včetně vybavení, dříve téměř výhradně ve službách jeho hráčské vášně, které kapacitně našťestí počítalo i s návštěvou kamarádů. Takže vybavení sluchátky, abychom se navzájem nerušili při on-line schůzkách, a brýlemi na potlačení modrého světla z velkých monitorů vysokého rozlišení se věnujeme pilně a nerušeně hodiny, dny a týdny každý po svém cíle komunikaci se světem, přičemž periskopem naší ponorky je tunel z optických vláken.

Ale svět se točí dál a válčuje nás jako rotačka novinový papír. Přestože byly po nějaký čas uzavřeny ambulantní praxe a řada plánovaných úkonů se odložila, stále se rodí děti, nemocní každodenně bojují své bitvy s rakovinou, kardiaci více než kdy jindy přemýšlejí, jak splnit penzum pohybových aktivit, když nemohou ven. A tak Vám předkládám letošní první číslo našeho časopisu, které kromě tohoto úvodníku je zcela prosté koronaviru. Dopřejte si ve zdraví klidné chvíle při četbě zajímavých příspěvků, které jsme pro Vás s autory připravili.

Veselá mysl – půl zdraví. Držte se!





Kateřina Málková
šéfredaktorka časopisu




UPOZORNĚNÍ

„Grafické znázornění uveřejněné v časopise Labor Aktuell, ročník 23, číslo 2, rok 2019, str. 16, pod názvem „Screening preeklampsie v 1. trimestru těhotenství“ má povahu reklamního sdělení společnosti ROCHE s.r.o. a nemá jakoukoli spojitost s článkem prof. MUDr. Marka Ľubuškého, Ph.D., MHA, a Mgr. Lucie Roubalové uveřejněným tamtéž na str. 11–15 a nevyjadřuje jejich názory.“




KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY

-  Možnosti laboratorní diagnostiky novorozenecké sepse **4**
MUDr. Anna Baštan, RNDr. Jitka Prošková
-  Novorozenecká sepse pohledem patologa **10**
MUDr. Marta Ježová, Ph.D.
-  Preeklampsie – zkušenosti s vyšetřováním sFLT-1 a PIGF na GPK FN Plzeň **12**
MUDr. Michal Kozarovský
-  Přehled anémií a hematologických malignit **15**
Mgr. Jaroslav Šebek, DiS.

ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ

-  Optimalizovaná metoda Dual ISH v detekci amplifikace genu *ERBB2* u karcinomu prsu a žaludku **17**
MUDr. Tomáš Rozkoš, Ph.D.


INOVACE KOLEM NÁS

-  CINtec® Plus – příspěvek k přesnější diagnostice karcinomu cervixu **23**
RNDr. Milan Richter
-  Tisková zpráva: Společnost Roche získala schválení FDA pro cytologický test CINtec® PLUS na pomoc lékařům při zlepšování prevence rakoviny děložního čípku **25**
-  Propagace a edukace k dárcovství krve pomocí sociálních sítí aneb proč (ne)dělat sociální sítě veřejnému zařízení transfuzní služby **26**
Bc. Tereza Hažmuková, plk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.


UDÁLOSTI VE ZKRATCE

-  Rizika a důsledky lékové kardiotoxicity **31**
MUDr. Tereza Rádl

PŘEDSTAVUJEME...

-  Požadavek podpory – snadný a flexibilní způsob zákaznické podpory na portálu Roche Dialog **34**
Ing. Mgr. Barbora Motlová

NOVINKY NA MOJEMEDICINA.CZ

-  Vzácná onemocnění, pokroky v diagnostice a léčbě plicních onemocnění a další inspirativní příběhy na MojeMedicina.cz **36**
Mgr. Veronika Bačová

Z KUCHYNĚ ROCHE

-  Jaro by se mělo oslavit... Nejlepší perníčky **39**
Jana Strnadová



Neonatologie zaznamenala za poslední desetiletí obrovský pokrok, a to převážně v péči o předčasně narozené novorozence. Co však zůstává stále palčivým problémem a tématem mnoha výzkumných skupin, je novorozenecká seps. Péče o předčasně narozené novorozence se soustřeďuje do perinatologických center (v ČR 12), je to tedy okruh velmi úzký. Avšak se septickým novorozencem se setkává i lékař pracující na oddělení fyziologických novorozenců. V tomto článku uvádíme přehled běžně užívaných laboratorních markerů. Druhou část sdělení věnujeme novým možnostem diagnostiky sepse.

Možnosti laboratorní diagnostiky novorozenecké sepse

MUDr. ANNA BAŠTAN,¹ RNDr. JITKA PROŠKOVÁ²

¹ Dětská klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

² Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod

Novorozeneckou sepsi dělíme na časnou, tzv. early-onset sepsis (EOS), a pozdní, tzv. late-onset sepsis (LOS). EOS je definována jako seps, která vznikla přestupem bakterií vertikálně z matky na dítě před porodem nebo během něj a objeví se do 72 hodin od porodu.

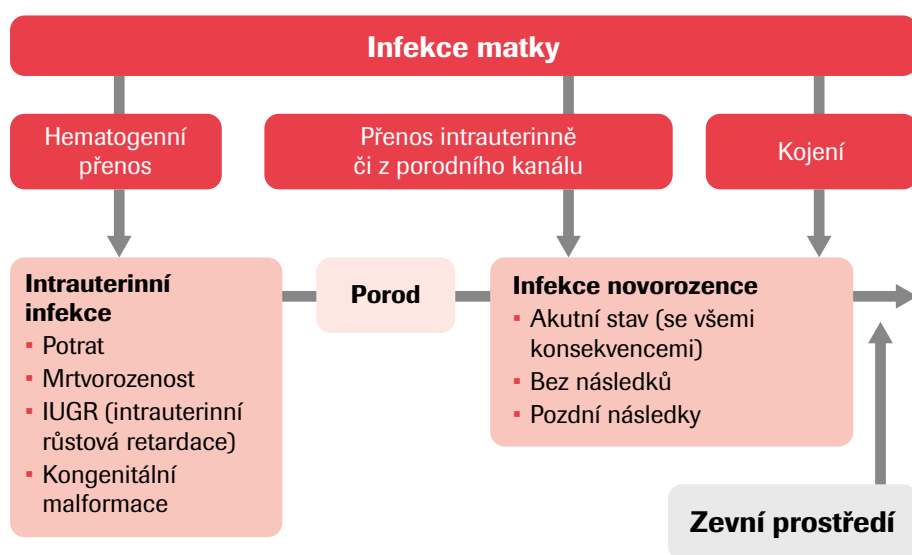
Naproti tomu pozdní sepsi definujeme jako sepsi vzniklou až po 72 hodinách života novorozence a je způsobena

patogeny získanými během porodu či častěji „díky“ pobytu dítěte v nemocnici.¹

Včasná diagnostika a zahájení terapie rozhodují zásadním způsobem o osudu dítěte. Novorozenecká seps je důležitou příčinou morbidit a mortality novorozenců.

Klasická definice sepse se opírá o výskyt klinických příznaků zánětlivé reakce organismu (SIRS) a průkaz patogenní bakterie v krevním vzorku (pozitivní hemokultura).

Interpretace výsledků je však komplikovaná (viz níže) a klinické příznaky zánětlivé reakce organismu jsou v novorozeneckém období nespecifické, proto je zapotřebí dalších laboratorních diagnostických nástrojů.



▲ Cesty přenosu kongenitálních infekcí a časné a pozdní novorozenecké sepse a jejich následky. Upraveno dle Vergnano S., Heath, P.T. Fetal and neonatal infections. *Medicine* 41(12). 723-729 (2013).



Laboratorní markery sepsy – běžně využívané

Hemokultura

Zlatým standardem v diagnostice sepsy je průkaz původce z hemokultury. Jak již bylo řečeno, u novorozence je interpretace výsledků mnohdy složitá. Výsledek nemáme k dispozici dříve než za 24 či 48 h. Výtěžnost vyšetření klesá kvůli částečnému antenatálnímu podání ATB matce, technickým potížím či malému množství odebraného vzorku. Minimální požadované množství by mělo být 1 ml, ideálně 2 ml, což v případě novorozence není množství zanedbatelné.²

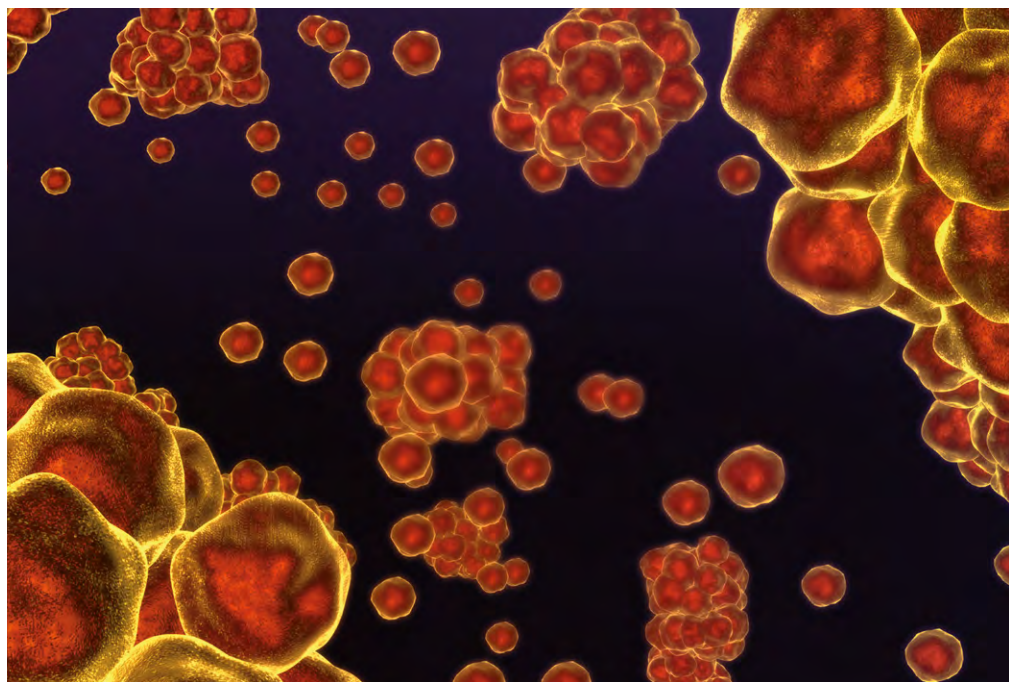
C-reaktivní protein

C-reaktivní protein (CRP) je syntetizován játry a patří mezi tzv. proteiny akutní fáze. Je to nejčastěji používaný laboratorní marker infekce. V porovnání s ostatními markery sepsy je levný a běžně dostupný ve všech nemocnicích. Interpretace hodnoty CRP v akutní fázi infekce je ale sporná. CRP není vhodným markerem pro včasnou diagnostiku časně novorozenecké sepsy, je však vhodný k monitoraci léčby, jelikož jeho hladina klesá po eradikaci infekčního stimulu.³

Stimulem pro vyplavení CRP je interleukin-6.^{4,5} Bender a kol. ve své studii z roku 2008 uvádějí, že medián maximální hladiny CRP je po infekčním stimulu 16–24 h, a zároveň zjistili, že CRP začne stoupat v době, kdy sérové hladiny IL-6 již klesají.⁶ Je to také marker nespecifický – zvýšené koncentrace CRP byly pozorovány i u neinfekčních stavů, jako je aspirace mekonium, nekróza tkáně, ale i po operaci.^{7,8}

Prokalcitonin

Prokalcitonin (PCT) je peptid, který je kódován CALC-1 genem lokalizovaným na chromozomu 11, a je prekurzorem kalcitoninu. Bakteriální infekce má za následek zvýšení exprese CALC-1 a následné uvolnění prekurzorů kalcitoninu ze všech tkání a buněk.⁹



▲ 3D ilustrace znázorňuje *Staphylococcus aureus* na černém pozadí, autor sonorileto, zdroj: Shutterstock

Prokalcitonin je využíván k diagnostice bakteriálních infekcí a k hodnocení prognózy septických onemocnění. V diagnostice časně novorozenecké sepsy je však hlavním úskalím jeho fyziologické zvýšení v prvních hodinách a dnech života. Nejvyšších fyziologických hodnot dosahuje mezi 18. a 30. hodinou života a k poklesu na obvyklé hodnoty dochází až během 48 hodin.^{10,11}

V diagnostice pozdní novorozenecké sepsy patří PCT svou dynamikou mezi střednědobé laboratorní markery infekce, jeho reakce je tedy rychlejší ve srovnání s CRP a také rychleji reaguje na úspěšnou ATB léčbu infekce.¹² Hladina PCT koreluje s tíží infekce, není ovlivněna virovými infekty.^{13,14} Při zohlednění fyziologického postnatálního vzestupu je PCT dobrým a poměrně specifickým markerem bakteriální infekce v novorozeneckém věku.

Stanovení PCT má ve své nabídce již většina laboratoří a výsledky jsou k dispozici ve statimovém režimu. PCT se stanovuje imunochemicky s vysokou přesností a citlivostí, cena vyšetření je oproti CRP více než desetinásobná.

Interleukin-6

Dalším proteinem akutní fáze využívaným v rámci časně diagnostiky novorozenecké sepsy časně i pozdní je interleukin-6 (IL-6). IL-6 je cytokin, který hraje jednu z hlavních rolí v obraně organismu, a to díky svému imunitnímu a hematopoetickému působení a – jak už bylo řečeno – schopnosti vyvolat odpověď akutní fáze.¹⁵ Cytokiny jsou malé molekuly, jejichž poločas v séru jsou minuty až hodiny.¹⁶ Jakmile dojde k uvolnění složek bakteriální buněčné stěny, hladina IL-6 rychle vzroste a maximálních hladin dosahuje v řádu několika hodin.¹⁷ Jde o velmi časný marker novorozenecké sepsy. Vzhledem k jeho krátkému poločasu je již 24 hodin po infekčním stimulu v plazmě téměř neměřitelný a není tedy vhodný k monitorování léčby.¹⁸

Překážkou pro dostupnost IL-6 na některých pracovištích zůstává jeho vysoká cena. Dnem 1. ledna 2020 nabyla účinnost vyhláška č. 269/2019 Sb., která mimo jiné přináší zařazení nového výkonu 81301 – *Stanovení interleukinu IL6 v lidském séru a plazmě pro odbornost 801 (klinické biochemie)*. Tím by se měla zlepšit dostupnost IL-6 na některých



▲ Ilustrační foto z Novorozeneckého oddělení FN Olomouc

pracovištích, protože dříve byl výkon vázán pouze na odbornost 813 (alergologie a klinická imunologie).

Všechna jmenovaná vyšetření ve FN Olomouc provádíme také z pupečnickové krve. Cut-off hodnoty vyšetření, které používáme v naší nemocnici, jsou uvedeny v tab. č. 1.

Laboratorní markery sepse – „nové“

Existuje celá řada slibných laboratorních markerů sepse. Jejich užití je však zatím koncentrováno převážně do perinatologických center, a to v rámci probíhajících studií.

Kalprotektin

Kalprotektin je členem rodiny S100 proteinů.¹⁹ Je to antimikrobiální protein,

který se nachází v cytosolu buněk vrozené imunity a uvolňuje se bezprostředně po interakci hostitel-patogen. Pro tuto svou vlastnost se používá jako laboratorní známka aktivace granulocytů a mononukleárů.²⁰ Měření hladiny tohoto S100 proteinu je již rutinně zavedeno např. v gastroenterologii v rámci diagnostiky nespecifických střevních zánětů či v revmatologii pro strategii biologické léčby juvenilní idiopatické artritidy.²¹⁻²³

Studii zaměřených na diagnostiku novorozenecké sepse je však zatím stále málo. V roce 2011 se Terrin a spol. zaměřili na diagnostiku pozdní novorozenecké sepse. Porovnávali kalprotektin s běžně užívanými laboratorními markery (leukocyty, trombocyty, poměr nezralých a zralých forem neutrofilů, CRP). Sérová koncentrace kalprotektinu byla signifikantně vyšší ($p < 0,001$) u novorozenců

s potvrzenou sepsí oproti novorozencům neinfekčním a zdravým.²⁴

O 4 roky později, v roce 2015, Decembrino a spol. také porovnávali diagnostické možnosti a přesnost již zavedených laboratorních znaků (leukocyty, neutrofilů, trombocyty, CRP) a kalprotektinu u novorozenecké sepse (tentokrát nerozlišovali sepsi časnou a pozdní). Data z této studie ukazují, že by kalprotektin mohl být užíván jako časný marker sepse. Jeho sérová hladina není ovlivněna stářím, pohlavím, způsobem porodu či počtem leukocytů.²⁵

Dynamika tohoto proteinu během novorozenecké sepse není zatím detailně prozkoumána, ale z dostupné literatury se zdá, že se jedná o marker pozdní, vhodný spíše pro monitoraci klinického stavu a léčby.

CD64

CD64 je vysoko afinní Fc receptor, tedy receptor, který specificky váže Fc oblast protilátek. Za fyziologických okolností je exprimován převážně monocytů a velmi slabě neaktivními neutrofilů.²⁶ Při aktivaci imunitního systému vidíme výrazný nárůst exprese CD64 na neutrofilech, a to do jedné hodiny po invazi bakteriálním patogenem.²⁷ Tento Fc receptor je možné rychle a elegantně detekovat pomocí průtokové cytometrie, kde je zapotřebí velmi malého množství krve, což je v případě nezralého novorozence velkou výhodou.²⁸ Exprese CD64 je u septických novorozenců signifikantně vyšší ve srovnání s neinfekčními pacienty.²⁹⁻³³

Presepsin

Presepsin je solubilní fragment molekuly CD14. CD14 je glykoprotein exprimovaný na membránách makrofágů, monocytů a granulocytů. Fyziologickou funkcí presepsinu je identifikace antigenů bakterií, virů a plísní a spuštění signální dráhy zprostředkované toll-like receptory. Po aktivaci této signální dráhy

Stáří dítěte	CRP mg/l	PCT ug/l	IL-6 ng/l
při narození	>4	>1	>30 (2. h života >300)
24 h	>10	>100	>300
48 h	>10	>50	>300

▲ Tab. č. 1: Cut-off hodnoty vyšetření

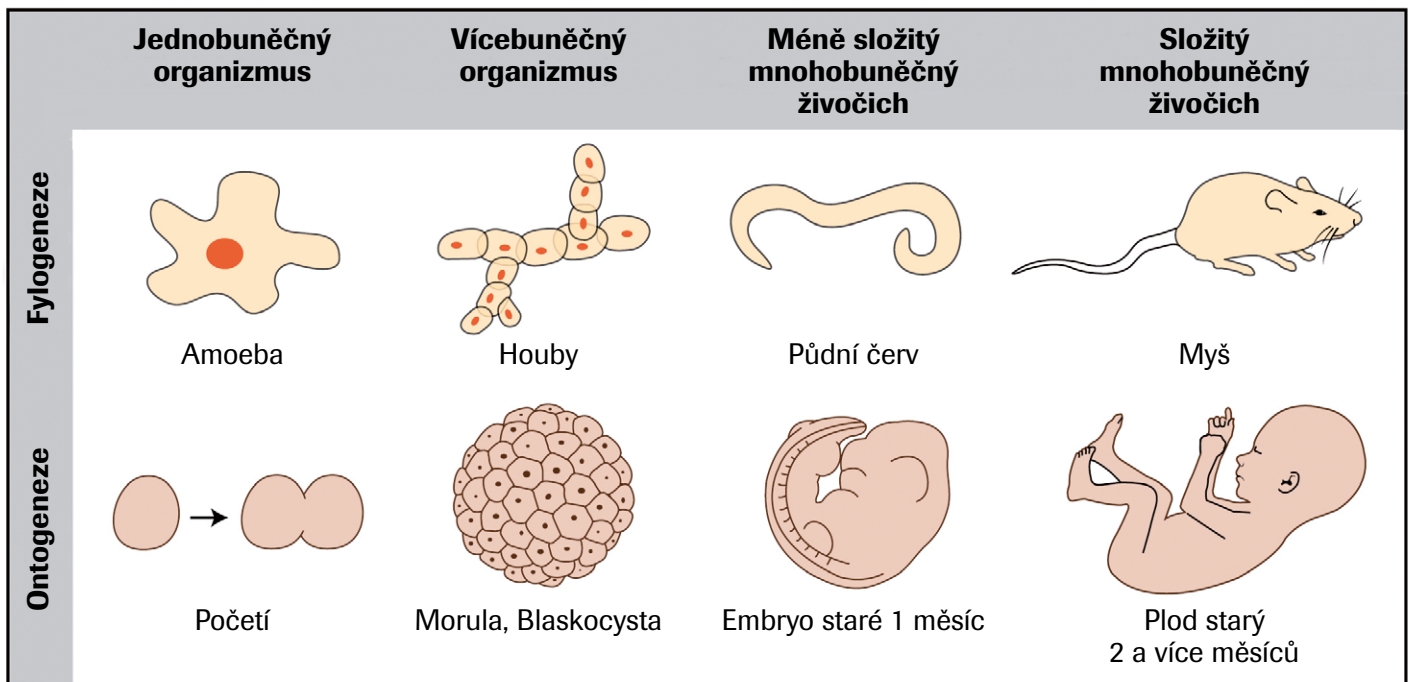


je CD14 odloučen z buněčné membrány a detekován v krvi.³⁴ Studií zabývajících se presepsinem jakožto možným laboratorním markerem novorozenecké sepse je celá řada, avšak užití v praxi zatím běžné není. Jako u všech „nových“ markerů je třeba detailně prozkoumat jeho dynamiku, stanovit cut-off hodnoty a zjistit jeho chování v prvních hodinách života novorozence.

Diskuse

Základní poučka pediatrie zní, že dítě není malý dospělý. O novorozenci to platí dvojnásob. Novorozenecké období je charakteristické nezralým a rozvíjejícím se imunitním systémem a tím se novorozenec stává vulnerabilnějším vůči infekci. Včasná diagnostika novorozenecké sepse je základním předpokladem pro

úspěšnost léčby a outcome dítěte. Existuje řada klinických i laboratorních znaků novorozenecké sepse. Klinické znaky jsou však převážně u předčasně narozených novorozenců značně nespecifické, proto je třeba využít a hlavně umět správně interpretovat markery laboratorní. Je třeba znát jejich fyziologickou dynamiku a k hodnocení výsledků je nutno přistupovat individuálně.



Autonomní vrozená buněčná imunita

Nezávislá na ostatních buňkách

Nutriční vrozená imunita

Komunikace mezi buňkami; žádné buňky se nespécializovaly na obranu

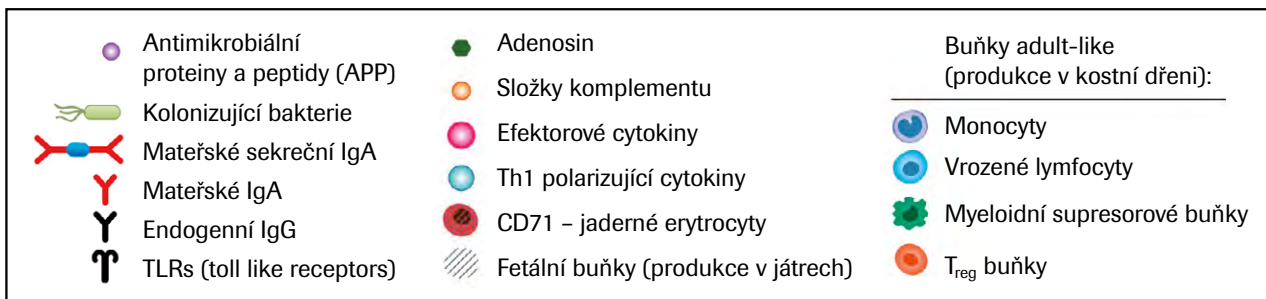
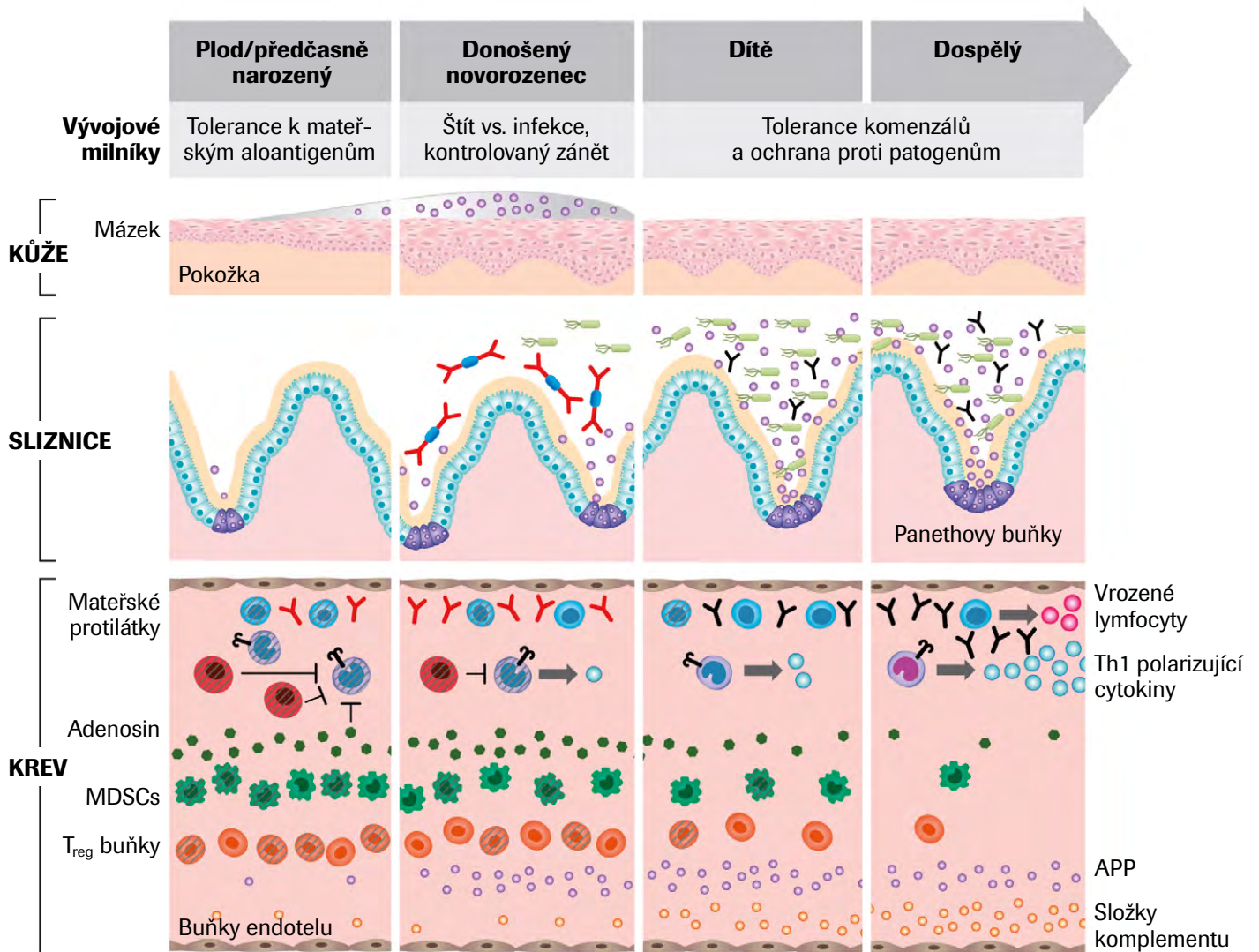
Vrozená imunita založená na leukocytech

Specializované buňky v obraně hostitele

Antigen-specifická získaná imunita

Specializované buňky a tkáně

▲ Obr. č. 1: **Klíčové prvky imunity.** Obrana hostitele proti infekci se vyvíjela v průběhu evoluce (fylogeneze) a dále se vyvíjí po celou dobu života daného jedince (ontogeneze). U jednobuněčného stadia (améba, stadium brzy po koncepci) je buněčná autonomní imunita klíčem k přežití. Biochemická komunikace mezi mnohobuněčnými organismy jakými jsou např. houby je zprostředkována pomocí tzv. nutriční imunity, to stejné se děje v průběhu stadia moruly a blastuly. Imunita méně komplexních mnohobuněčných živočichův jako např. *C. elegans* je typem vrozené imunity založené na expresi leukocytů. Stejně tak je tomu v prvním měsíci embryonálního vývoje. U vysoce komplexních živočichů již popisujeme klasickou získanou imunitu založenou na spolupráci vysoce specializovaných buněk a tkání imunitního systému a to stejně jako u plodu od 2. měsíce těhotenství.³⁵



▲ Obr. č. 2: **Ontogeneze přirozené obrany hostitele (plodu, novorozence a kojence) vůči patogenu.** Mezi základní bariérové obranné mechanismy patří fyzikální, chemická a funkční složka epitelu kůže a sliznice. Je třeba tento vývoj chápat i v kontextu vývoje jedince jako takového (plod, novorozenec, kojeneček atd.). (A) **Kůže.** Fyzikální a chemická složka je – a to především u předčasně narozených novorozenců – zredukovaná. Oproti tomu mázeq u donošených novorozenců exprimuje velké množství APP (antimikrobiální protein a peptid). (B) **Sliznice.** Současně se zmnžením střevní mikroflóry se mění také struktura novorozenecké střevní sliznice, a to zvětšením krypt a zmnžením Panethových buněk. Funkční změna představuje zvýraznění exprese APP. (C) **Krev.** Krev novorozence má relativně nízkou koncentraci komplementu a APP a vysokou koncentraci imunopresivního purinového metabolitu adenosinu. Plazma obsahuje jednak mateřské protilátky, které se transplacentárně přenášejí od poloviny těhotenství, a na straně druhé také protilátky, které se do krve novorozence a kojence dostávají z mateřského mléka. Vrozená imunita se dá detekovat od konce prvního měsíce těhotenství, přičemž následné změny jsou způsobeny převážně rostoucí expozicí mikrobům životního prostředí. Monocyty exprimují PRR (Pattern recognition receptors, např. Toll-like receptory; TLR) s odlišnou funkční odpovědí, jako je například menší produkce Th1 polarizujících cytokinů na většinu podnětů. Získaná imunita se vyvíjí od 4. měsíce těhotenství.³⁵

**MUDr. Anna Baštan, roz. Medková**

Fakultní nemocnice Olomouc, Dětská klinika, JIRP, I. P. Pavlova 6, Olomouc
Kontakt: medkova.andula@gmail.com

Studium všeobecného lékařství úspěšně zakončila na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Lékařské povolání zahájila na Novorozeneckém oddělení Nemocnice na Bulovce. Od roku 2015 pracuje na Dětské klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, t. č. na Jednotce intenzivní a resuscitační péče. Ve svém Ph.D. studiu se věnuje diagnostice novorozenecké sepsy.

RNDr. Jitka Prošková

Fakultní nemocnice Olomouc, Oddělení klinické biochemie, I. P. Pavlova 6, Olomouc
Kontakt: jitka.proskova@fnol.cz

Absolventka PŘF UP Olomouc – obor Analytická chemie. Atestace z Vyšetřovacích metod v klinické hematologii a v klinické biochemii. Ve zdravotnických laboratořích pracuje od roku 1999. V současnosti jako zástupce vedoucího Oddělení klinické biochemie ve Fakultní nemocnici Olomouc. Ve volném čase ráda čte, cestuje nebo tráví čas v přírodě.

**LITERATURA**

- Hornik, C., Fort, P., Clark, R. & Al, E. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 88, 69–74 (2012).
- Neal, P. R. et al. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J. Clin. Microbiol.* 24, 353–356 (1986).
- Ehl, S., Gehring, B. & Pohlandt, F. A detailed analysis of changes in serum C-reactive protein levels in neonates treated for bacterial infection. *Eur. J. Pediatr.* 158, 238–242 (1999).
- Cekic, C. et al. Evaluation of the relationship between serum ghrelin, C-reactive protein and interleukin-6 levels, and disease activity in inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 61, 1196–1200 (2014).
- Worthmann, H. et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J. Neuroinflammation* 12, 13 (2015).
- Bender, L. et al. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan. Med. Bull.* 55, 219–223 (2008).
- Ng, P. C. et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 77, F221 LP-F227 (1997).
- Pourcyrus, M., Bada, H. S., Korones, S. B., Baselski, V. & Wong, S. P. Significance of Serial C-Reactive Protein Responses in Neonatal Infection and Other Disorders. *Pediatrics* 92, 431 LP – 435 (1993).
- Müller, B. et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 396–404 (2016).
- Chiesa, C. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 26, 664–72 (1998).
- Sachse, C., Dressler, F. & Henkel, E. Increased Serum Procalcitonin in Newborn Infants without Infection. *Clin. Chem.* 44, 1343 LP – 1344 (1998).
- Becker, K., Snider, R. & Nylen, E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit. Care Med.* 36, 941–952 (2008).
- Meisner, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 323, 17–29 (2002).
- Rossum, A. M. C. Van, Wulkan, R. W. & Oudesluys-Murphy, A. M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect. Dis.* 4, 620–630 (2004).
- Modi, N. et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 94, F8 LP-F12 (2008).
- De Jong, H. K., Van Der Poll, T. & Wiersinga, W. J. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J. Innate Immun.* 2, 422–430 (2010).
- Krueger, M. et al. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate* 80, 118–123 (2001).
- Abdollahi, A., Shoaib, S., Nayyeri, F. & Shariati, M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 4, (2012).
- Donato, R. et al. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* 13, 24–57 (2013).
- Stríž, I. & Trebichavský, I. Calprotectin - A pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol. Res.* 53, 245–253 (2004).
- ME, L. A., I, de L. H. G., M, M. V., JA, N. V. & F, A. P. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 40, 125–131 (2017).
- Zhulina, Y. et al. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44, 495–504 (2016).
- Anink, J. et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 17, 200 (2015).
- Terrin, G. et al. Serum calprotectin: An antimicrobial peptide as a new marker for the diagnosis of sepsis in very low birth weight newborns. *Clin. Dev. Immunol.* 2011, (2011).
- Decembrino, L., De Amici, M., Pozzi, M., De Silvestri, A. & Stronati, M. Serum Calprotectin: A Potential Biomarker for Neonatal Sepsis. *J. Immunol. Res.* 2015, 147973 (2015).
- Fjaertoft, G., Hakansson, L., Ewald, U., Foucard, T. & Venge, P. Neutrophils from Term and Preterm Newborn Infants Express the High Affinity Fc[gamma]-Receptor I (CD64) During Bacterial Infections. *Pediatr Res* 45, 871–876 (1999).
- van der Meer, W., Pickkers, P., Scott, C., van der Hoeven, J. & Gunnewiek, J. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *J Endotoxin Res* 13, 94–100 (2007).
- Umlauf, V. N., Dreschers, S. & Orlikowsky, T. W. Flow cytometry in the detection of neonatal sepsis. *Int. J. Pediatr.* 2013, 763191 (2013).
- El-Raggal, N. M., El-Barbar, M. N., Youssef, M. F. & El-Mansy, H. A. Neutrophil-surface antigens CD11b and CD64 expression: a potential predictor of early-onset neonatal sepsis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2, 90–100 (2004).
- Mohamed, I., Abdel-Azeem, M., Maher, S. & Mohamed, F. Original article Neutrophil CD64 in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr Allergy Immunol* 8, 19–25 (2010).
- Streimish, I. et al. Neutrophil Cd64 as a Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 31, 777–781 (2012).
- Du, J. et al. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One* 9, (2014).
- Halek, J., Novak, M., Medkova, A., Furst, T. & Juranova, J. The role of nCD64 in the diagnosis of neonatal sepsis in preterm newborns. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* (2018).
- https://www2.ike.m.cz/plm_lp/_LP_18011-L0000006.htm.
- Kollmann, T.R., Kampmann, B., Mazmanian, S.K., Marchant A., Levy, O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny *Immunity* 46: 350-362 (2017).



Novorozeneckou sepsí se označuje bakteriální sepse propukající v prvním měsíci po porodu. Je pro ni typický náhlý vznik symptomů, velmi rychlá deteriorace a vysoká mortalita i přes adekvátní a včas nasazenou léčbu. Sepse novorozence nemusí mít dobře definované ložisko.

Novorozenecká sepse pohledem patologa

MUDr. MARTA JEŽOVÁ, Ph.D.

Ústav patologie; FN Brno

Etiologie

Grampozitivní bakterie:

- Hemolytický streptokok skupiny B (*Streptococcus agalactiae*) – přechodně kolonizuje pochvu 15–25 % těhotných žen. Ač kolonizace novorozenců od infikovaných matek představuje cca 60 %, jen 1 % onemocní. Bakterie je vyvolavatelem časně i pozdní novorozenecké sepse a nejčastějším původcem novorozeneckých meningitid. Klinickou manifestaci ovlivňuje sérotyp.
- *Listeria monocytogenes* – obdobně spouštěč časně i pozdní sepse.
- *Staphylococcus aureus* – je původcem septikemií, pyodermií, osteomyelitid a komplikovaných pneumonií.

- *Staphylococcus epidermidis* – vyvolává pozdní sepsi, nozokomiální infekce zejména při déle zavedených centrálních žilních katétrech.

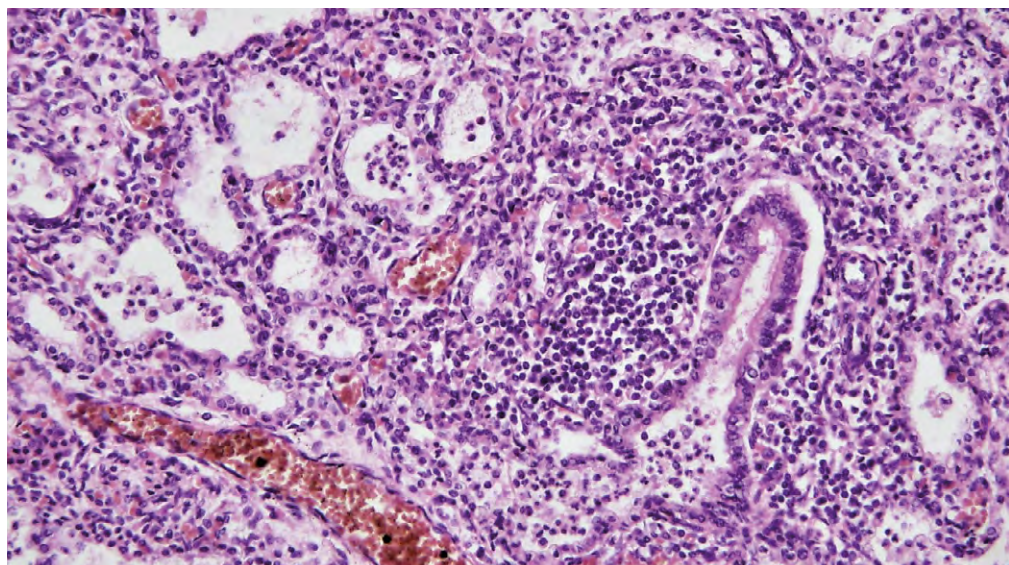
Gramnegativní bakterie:

- *E. coli* – častý původce sepse a novorozenecké meningitidy, závažné jsou nozokomiální infekce rezistentními kmeny.
- *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*
- *Haemophilus influenzae*.

Klinické znaky

Charakteristické jsou:

- velmi nespecifické příznaky;
- letargie, zvýšená dráždivost, hůře vybavné novorozenecké reflexy;
- nestabilní teplota – jak horečka, tak hypotermie;
- dechové obtíže – zrychlené dýchání, apnoe, obtížné dýchání;
- problémy s krmením;
- mírná žloutenka;
- křeče.



▲ Adnátní pneumonie (tj. vrozený zápal plic) u nezralého novorozence, histologický preparát barvený hematoxylinem-eosinem. Snímek z archivu MUDr. Marty Ježové, Ph.D.



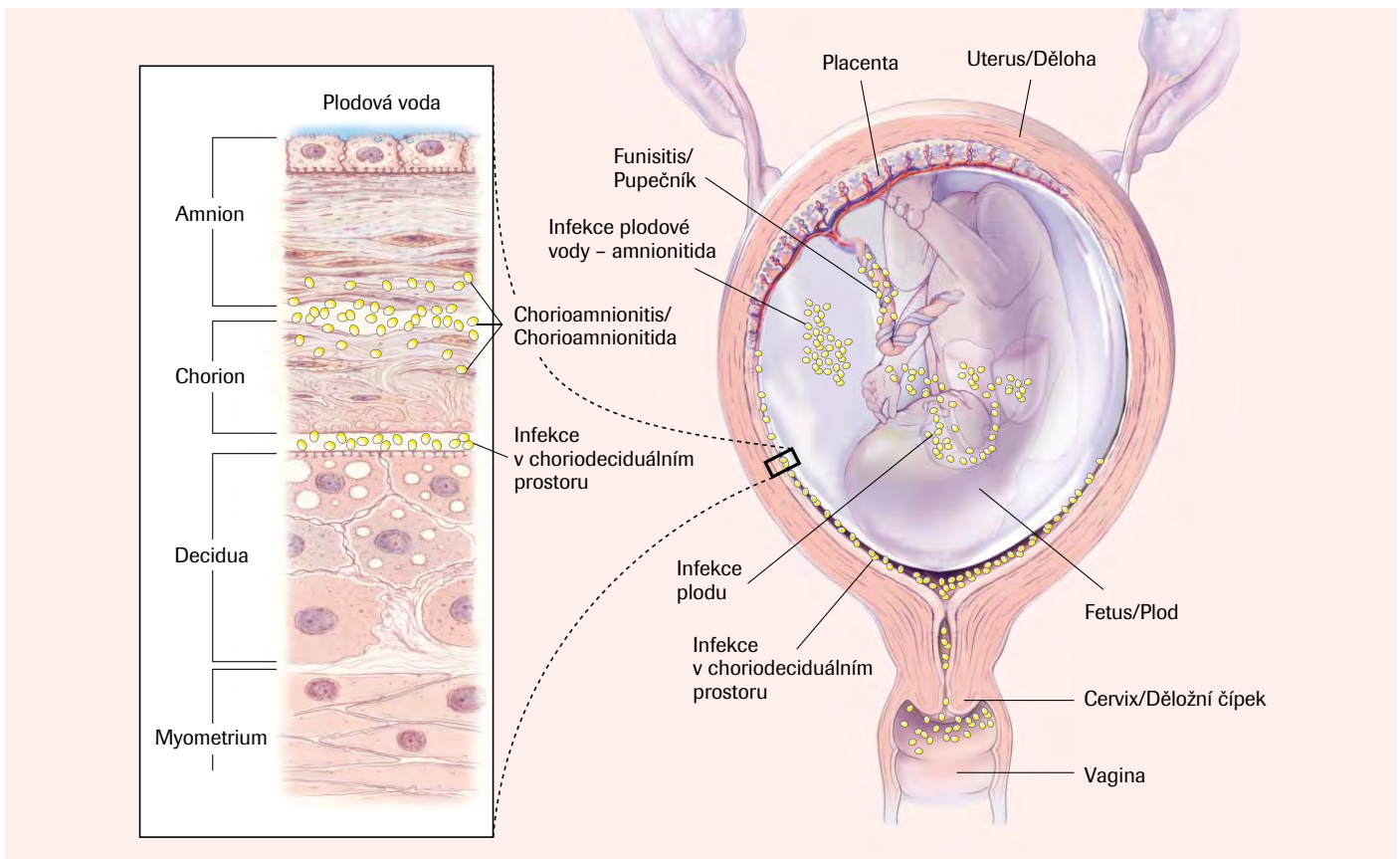
Klasifikace

Časná novorozenecká seps

- v prvních 7 dnech života, příznaky se většinou objeví v prvních hodinách po porodu
- anamnesticky zjistíme patologický porod: předčasný porod, histologicky potvrzená chorioamnionitida, předčasný odtok plodové vody, dlouhý obtížný porod, horečka matky za porodu
- přenos se děje přímým kontaktem s mikroorganismy kolonizujícími porodní cesty nebo spolkáním a aspirací infikované plodové vody in utero; nejčastější vyvolavatel je streptokok skupiny B
- fulminantní systémové onemocnění s dominujícími respiračními příznaky
- mortalita je velmi vysoká
- častým pitevním nálezem je pneumonie, někdy s hyalinními blankami; plíce jsou makroskopicky nevzdušné, překrvené; zřídka přítomna meningitida

Pozdní novorozenecká seps

- projeví se po 7. dni života, obvykle ve druhém až čtvrtém týdnu po porodu
- bakterie jsou přeneseny buď během porodu (většina případů infekce streptokokem skupiny B), nebo až po porodu od matky a ošetřujícího personálu, kontaminovanými přístroji
- v porodnické anamnéze nejsou výše uvedené rizikové faktory
- mortalita je nižší než u sepsé časné
- typickou komplikací bakteriemie je rozšíření na mozkové pleny a plexus chorioideus; purulentní meningitida má u novorozence neurčité příznaky, ztuhnutí šije a napjatá velká fontanela se objevují pozdě; komplikace a trvalé následky u přežívajících (hydrocefalus) nejsou výjimkou



▲ Záněty dělohy vyvolané bakteriální infekcí mohou vznikat na rozhraní mateřské a fetální tkáně (tj. v choriodeciduálním prostoru), v plodových obalech (amnion a chorion), uvnitř placenty, v plodové vodě, v pupeční šňůře nebo v těle plodu. Bakteriální zánět plodových obalů se odborně nazývá „chorioamnionitida“; infekce pupeční šňůry „funisitida“; infekce plodové vody „amnionitida“. Přestože placentární (choriové) klky hrají primární roli v transplacentárním přenosu infekcí z matky na plod, jako např. v případě malárie, bakteriální zánět samotné placenty (villitida) je vzácný. Upraveno dle Goldenberg RL et al. N Engl J Med 2000; 342: 1500-1507.



MUDr. Marta Ježová, Ph.D.

Vedoucí lékařka Biopstické stanice pracoviště dětské medicíny Dětské nemocnice, Černopolní 9, 625 00 Brno

Kontakt: jezova.marta@fnbrno.cz

Biopstická stanice se zabývá především pediatrickou onkologií. Biopstická laboratoř zajišťuje: zpracování biopstického materiálu; zhotovování tkáňových bloků; standardní histopatologickou diagnostiku; peroperační biopsii.



Preeklampsie je závažné onemocnění vyskytující se jen v těhotenství. Preeklampsie je definována arteriální hypertenzí nad 140/90 mmHg, objevenou po 20. týdnu těhotenství, s přidruženou proteinurií nad 300 mg za den. Důležité je na toto onemocnění myslet u každého těhotenství, protože výrazně zvyšuje mateřskou i neonatální morbiditu a mortalitu. Incidence se pohybuje mezi 2–5 %. Můžeme ji rozdělit na časnou a pozdní preeklampsii, přičemž se jako hranice uvádí 34. týden gravidity. Časná preeklampsie je nejčastěji způsobena dysfunkcí placenty a je zatížena větší morbiditou pro matku i plod. Pozdní forma je způsobena chronickými onemocněními matky (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus).

Preeklampsie – zkušenosti s vyšetřováním sFLT-1 a PIGF na GPK FN Plzeň

MUDr. MICHAL KOZEROVSKÝ

Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Rizikové faktory

Mezi hlavní rizikové faktory řadíme preeklampsii vyskytující se v minulé graviditě nebo v rodině, chronickou hypertenzi, renální onemocnění, vícečetné těhotenství, diabetes mellitus. Více se také vyskytuje u nullipar, obézních rodiček, starších těhotných a malnutrických žen.

Etiopatogeneze

Příčina preeklampsie doposud není jasně stanovena, ale nejspíše se jedná o endoteliální dysfunkci u abnormální placentace s následnou generalizovanou vazokonstrikcí. Rozlišujeme 2 fáze – preklinickou a klinickou. Preklinická fáze se vyznačuje abnormální placentací s mělkou a nedostatečnou invazí cytotrofoblastu. Některé spirální arterie zůstávají intaktní, mají vysokou vaskulární rezistenci s malým objemem a následkem je snížená uteroplacentární cirkulace s ischemií placenty. Zároveň dochází k vyplavování biologicky aktivních látek do krevního oběhu matky, čímž se aktivuje oxidační stres, a v důsledku těchto mechanismů vzniká endoteliální dysfunkce. Druhou neboli klinickou fází představují klinické příznaky.

Významnou roli hraje generalizovaná vazokonstrikce způsobená endoteliální dysfunkcí a změny v rovnováze prostaglandinů, především prostacyklinu a tromboxanu A2. Prostacyklin působí vazodilatačně, snižuje krevní tlak, podporuje krevní průtok dělohou a působí proti agregaci destiček. Tromboxan A2 je vazokonstriktor a působí proti prostacyklinu. Při zvýšeném poměru tromboxanu k prostacyklinu se zhoršuje krevní průtok dělohou a dochází k trombotizaci spirálních arterií s následnou ischemií placenty.

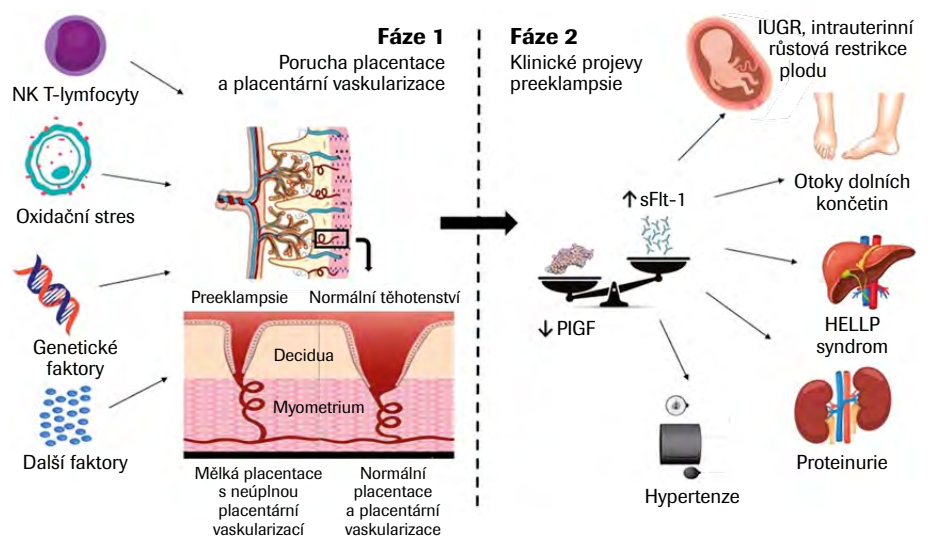
V poslední době došlo k významnému pokroku ve zkoumání příčin a detekce preeklampsie. Jedná se zejména opět o dysbalanci antiangiogenních a angiogenních faktorů.

Mezi hlavní protagonisty antiangiogenních faktorů řadíme solubilní tyrozynázový faktor 1 – sFLT-1. Tento faktor zůstává během prvního a druhého trimestru na stabilních hladinách a ve třetím trimestru mírně narůstá. Ve studiích se uvádí, že těhotné s preeklampií mají vyšší hladiny tohoto faktoru než fyziologické těhotné.

Zástupcem angiogenních faktorů je placentární růstový faktor – PIGF. Hladiny tohoto faktoru s postupující graviditou klesají. Dle uváděných studií hladiny tohoto faktoru začínají významně klesat až 9 týdnů před klinickými příznaky preeklampsie.

Klinický obraz

Klinický obraz preeklampsie je rozmanitý. Preeklampsie může být i zcela asymptomatické onemocnění u lehké formy, naopak u těžké formy může docházet až k poruchám vědomí. U lehké formy se nejčastěji vyskytují otoky dolních končetin. Dále



▲ Obr. č. 1: Ilustrace dvoustupňové patofyziologie preeklampsie, zdroj: <https://www.nature.com/articles/s41371-018-0113-7>



se vyskytují bolesti hlavy, které nesmíme nikdy bagatelizovat, protože mohou být projevem těžké formy preeklampsie a/nebo předzvěstí eklampsie. Z dalších příznaků se objevují problémy zraku, oligurie, nauzea, epigastrická bolest.

Diagnostika

Podezření na preeklampsii můžeme vyjádřit na podkladě klinických symptomů anebo jako náhodný nálezn při běžné preventivní prohlídce. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se o zvýšený arteriální tlak nad 140/90 mmHg a proteinurii nad 300 mg za den. Dále v laboratoři nacházíme zvýšené hladiny kyseliny močové, změny v koagulačních testech, v krevním obraze i zvýšené hodnoty jaterních transamináz.

V poslední době se díky studii PROGNOSIS do popředí diagnostiky dostává detekce antiangiogenních a angiogenních faktorů. Nejsou ani tak důležité jejich samotné hodnoty jako jejich vzájemný poměr. V případě poměru sFLT-1/PIGF <38 je dle studie PROGNOSIS negativní prediktivní hodnota 99,3 % s 80% senzitivitou na 1 týden při vyšetření Roche Elecsys®. Negativní prediktivní hodnota na 3 týdny je 95,7 % se 70% senzitivitou a 82,4% specificitou. Při hodnotách poměru sFLT-1/PIGF >38 se uvádí pozitivní prediktivní hodnota 36,7 % se senzitivitou 66,2 %. Zvýšené riziko vzniku preeklampsie u těhotných do 34. týdne představují hodnoty nad 85 a u těhotných po 34. týdnu nad 110.

Screening

Díky novým poznatkům o významu PIGF můžeme provádět screening preeklampsie již v prvním trimestru. Do kombinovaného screeningu řadíme měření středního arteriálního tlaku těhotné, dopplerovské vyšetření pulzatilního indexu uterinních arterií a náběr mateřské krve

Metoda screeningu	Účinnost detekce		
	PE <34. týden	PE <37. týden	PE ≥37. týden
Maternální parametry	58%	50%	38%
Maternální parametry a navíc:			
MAP	65%	60%	46%
MAP, UTPI	80%	70%	44%
MAP, PIGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PIGF	90%	75%	47%

▲ Tab. č. 1: FMF: Fetal Medicine Foundation. MAP – Middle Arterial Pressure (střední arteriální tlak); PAPP-A – Pregnancy Associated Plasma Protein-A (s těhotenstvím asociovaný plazmatický protein-A); UtA-PI – Uterine Artery Pulsatility Index (pulzatilní index v děložní tepně); PIGF – Placental Growth Factor (placentární růstový faktor). O’Gorman et al. *Competing Risk Model in Screening for Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol* 2016. O’Gorman et al. *Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations, Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–760.

na stanovení hladin specifického těhotenského proteinu A (PAPP-A) a PIGF. Následně vypočítávací software stanoví riziko vzniku preeklampsie v průběhu těhotenství (viz příložená tabulka) se senzitivitou 93 % a specificitou 95 % při falešné pozitivitě 5 %.

Prevence

V současné době spolu s rozvojem screeningu preeklampsie v I. trimestru vyvstala otázka možnosti prevence tohoto onemocnění. Na toto nám dala odpověď studie ASPRE, ve které bylo zjištěno, že podání kyseliny acetylsalicylové do 16. týdne u kompliantních pacientek bez dříve diagnostikované arteriální hypertenze může redukovat vznik preeklampsie až o 95 % u žen s pozitivním screeninem. V tomto případě tedy těhotné s pozitivním screeninem užívají 100–150 mg kyseliny acetylsalicylové až do 36. týdne těhotenství. Po 16. týdnu již podání nemá smysl, protože riziko nijak výrazně nesnižuje.

Léčba preeklampsie

Jedinou kauzální léčbou rozvinuté preeklampsie je porod plodu a následně placenty, po kterém dojde k regresi

onemocnění. V těhotenství můžeme pouze redukovat příznaky, zejména arteriální hypertenzi. Primárním antihypertenzivem v těhotenství je metyldopa. Jedná se o centrálně působící lék. Dalšími možnostmi jsou betablokátory a blokátoři kalciových kanálů. Jiným velmi užívaným lékem je magnézium sulfát, který má vazodilatační efekt a u těžké preeklampsie je zároveň prevencí křečí.

Komplikace preeklampsie

Cílem naší léčby je předcházení a/nebo snižování výskytu a závažnosti komplikací. Mezi nejzávažnější komplikace řadíme rozvoj HELLP syndromu, eklampsie nebo diseminované intravaskulární koagulace. Dále nacházíme postižení ledvin, plicní edém, postižení CNS či očí. Nejčastější porodnickou komplikací je předčasné odloučení lůžka neboli abrupce placenty.

Zkušenosti s vyšetřováním sFLT-1 a PIGF na GPK FN Plzeň

První vyšetření bylo provedeno v červnu 2016 a do konce roku 2018 se uskutečnilo přes 4 000 náběrů. Náběr PIGF ke stanovení rizika preeklampsie se u nás



na klinice provádí u všech těhotných při I. trimestrálním screeningu. Všechny těhotné sledované v ambulanci pro riziková těhotenství a těhotné s pozitivním screeningem preeklampsie absolvují náběr na poměr sFLT-1/PIGF při každé návštěvě a následně využíváme vysokou negativní prediktivní hodnotu tohoto poměru. Pod cut-off hodnotou 110, ukazující na zvýšené riziko vzniku preeklampsie u těhotných po 34. týdnu, bylo 3 476 odběrů z celkové počtu 4 060.

Kazuistika

27letá zdravá nullipara s nově nasazenou antihypertenzní terapií Dopegytem 3x1 tbl. byla přijata in gr. h. 32+4 pro suspektní preeklampsii k preventivní hospitalizaci. Při přijetí měla krevní tlak na horní hranici normy – 135/85 mmHg. V moči signifikantní proteinurii a v laboratoři elevaci kyseliny močové s elevací poměru sFLT/PIGF na 362. Subjektivně byla pacientka zcela bez potíží. Pro nízké gestační stáří provedena maturace plodu kortikoidy. Zároveň dle sonografického vyšetření zjištěna růstová restrikce

plodu. Každý den proveden odběr poměru sFLT/PIGF, který se držel na poměrně stálé hladině. Za týden hospitalizace elevace poměru sFLT/PIGF na 476 a mírný nárůst proteinurie. Následující den ráno rychlý vzestup sFLT/PIGF na 698 s výrazným vzestupem proteinurie. Krevní tlak pacientky se stále pohyboval na horní hranici normy. Vzhledem k výše uvedeným laboratorním hodnotám svědčícím pro těžkou preeklampsii pacientka indikována k císařskému řezu a zajištěna intravenózně podaným MgSO₄. Po příjezdu na operační sál při uvádění do anestezie pacientka dostává eklamptický záchvat tonicko-klonických křečí, který po 1 minutě a po podání Apaurinu intravenózně odeznívá. Po zkompenzování stavu pacientky proveden císařský řez a vybaven křičící novorozenec ženského pohlaví in gr. h. 34+0 o hmotnosti 1 570 g. Pooperačně pacientka subjektivně zcela bez potíží s postupnou úpravou laboratorních hodnot. Neurologické konzilium včetně EEG s normálním nálezem. Dle interního konzilia změněna antihypertenzní terapie pro mírnou tachykardii pacientky z Dopegytu na Vasocardin. Šestý pooperační den provedeno kontrolní MRI mozku, kde

popsán nespecifický nález – možný odeznívající mírný posteklamptický edém. 8. pooperační den nedělka zcela bez potíží propuštěna do domácího ošetřování.

Závěr

Preeklampsie je závažné onemocnění v těhotenství, které výrazně zvyšuje morbiditu a mortalitu těhotných i novorozenců. Jediná kauzální léčba je porod plodu s placentou. V poslední době byl zaznamenán výrazný pokrok jak v diagnostice, tak ve screeningu. Stanovení hladin sFLT-1 a PIGF a jejich vzájemného poměru nám pomáhá odlišit těhotné s nízkým a vysokým rizikem vzniku preeklampsie, a tudíž těhotné ušetřit zbytečné hospitalizace, anebo je podrobit častějším kontrolám a zahájení včasné léčby. Při pozitivním screeningu v prvním trimestru můžeme podáním kyseliny acetylsalicylové do 16. týdne gravidity zredukovat propuknutí preeklampsie až o 95 %. S vyšším věkem a vyšší nemocností těhotné populace nám s velkou pravděpodobností bude do budoucna stoupat počet gravidních s preeklapsií.



MUDr. Michal Kozеровský

Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Kontakt: kozerovskym@fnplzen.cz

Atestovaný lékař v oboru gynekologie a porodnictví. Odborný asistent na LF UK v Plzni. Odborný asistent na ZČU FZS.

ZDROJE

1. Vlk R., a kol. Preeklampsie, Praha: Maxdorf; 2015.
2. Měchurová A. Preeklampsie. In Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada, 2004.
3. Verlohren S., et al. An automated method for the determination of the sFLT-1/PIGF ratio in assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(2): 161.e1-161.e11, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.
4. Levine, R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(7), 672-83.
5. Leahomski S., Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. *Actual Gyn.* 2016; 8: 29-33.
6. Schiettecatte J., et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin. Biochem.* 2010; 43(9): 768-770, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.010.
7. Čech E., Hájek Z., Maršál K., Šrp B., a kol. Porodnictví, 2. přepracované a doplněné vydání, Grada Publishing, a.s., 2006, s. 259.
8. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018 March; 218(3): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561. Roub 2017 Nov 11.



Klasifikace hematologických poruch ve smyslu anémií a hematoonkologických onemocnění není v současnosti nejjednodušší. Kategorizace klinických jednotek dle WHO, jako tomu je především u leukémií, zohledňuje v první řadě jejich patogenезi. Morfologické znaky zjištěné při mikroskopickém pozorování vzorku tak už nejsou zdaleka jediným diagnostickým kritériem, jako tomu bylo dříve.

Přehled anémií a hematologických malignit

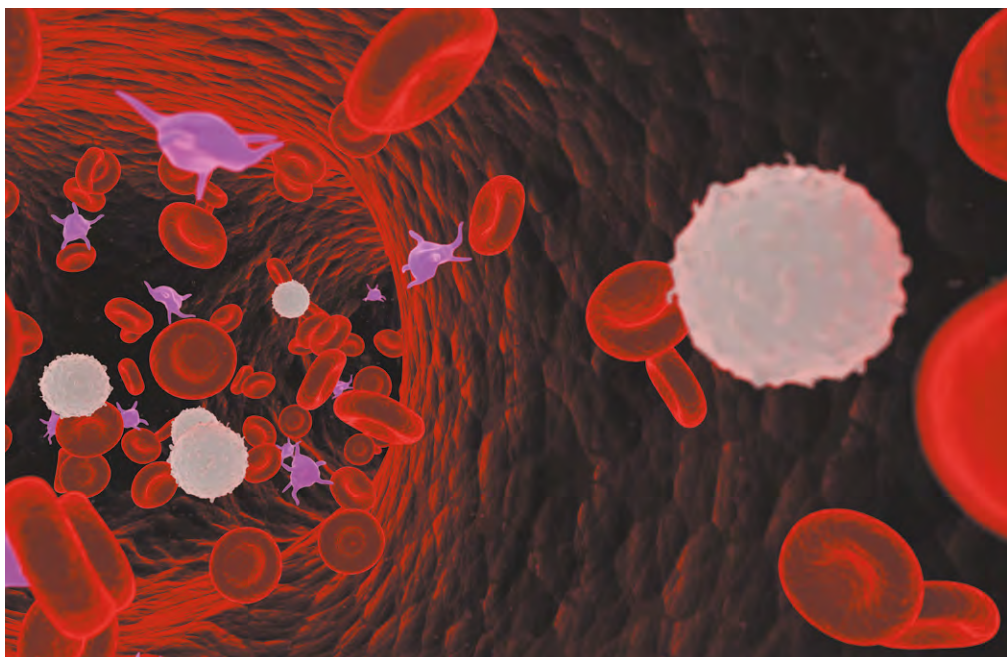
Mgr. JAROSLAV ŠEBEK, DiS.

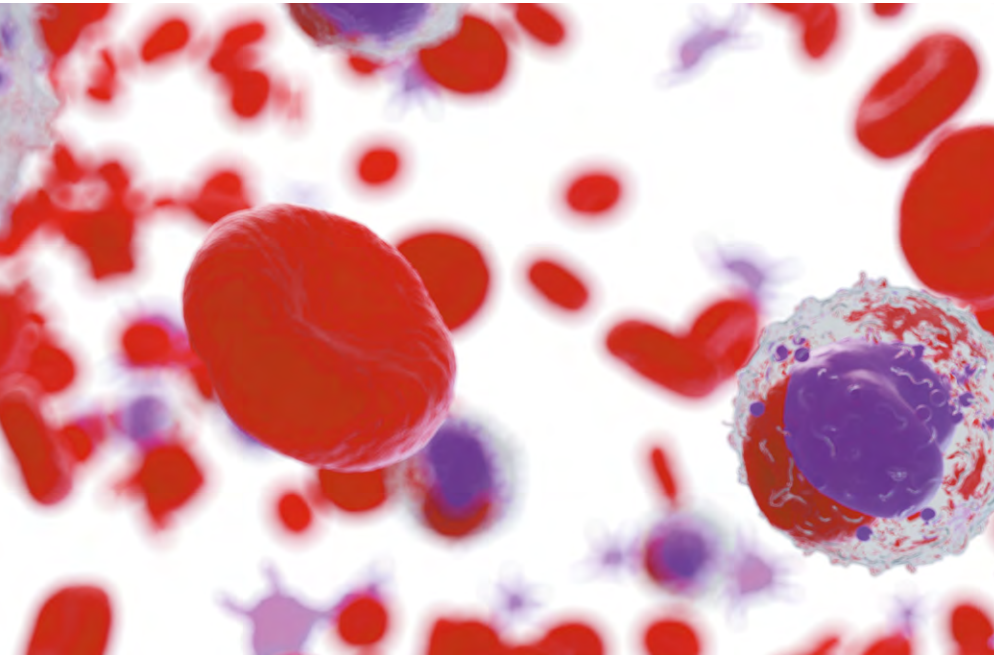
AeskuLab k.s.

U anémií stále používáme zažitě Wintrobovo rozdělení v korespondenci s velikostí erytrocytů, kdy rozlišujeme mikrocyty, normocyty či makrocyty, případně ještě dělení podle intracelulárního obsahu hemoglobinu (hypochromní, normochromní, hyperchromní). Správné označení anémií se odvíjí od parametrů krevního obrazu, přesněji řečeno středního objemu MCV (mean corpuscular volume) a středního množství hemoglobinu MCH (mean corpuscular hemoglobin). Avšak důležitější je brát zřetel na patofyziologické mechanismy, které participují na rozvoji samotného onemocnění. Zároveň si musíme uvědomit, že se jednotlivé způsoby kategorizace různě prolínají. Například anémie vzniklé na bázi narušené

syntézy hemu mohou být asociovány s výskytem jak hypochromních mikrocytů, tak makrocytů.

První velkou skupinu představují anémie zapříčiněné poruchou erythropoézy, které logicky doprovází pokles retikulocytů. Vlastně lze říci, že sem patří ty obecně nejznámější. Může být narušena buď produkce hemu, například u sideropenie, syntéza globinových řetězců u talasemií, DNA u anémií megaloblastových, nebo dokonce může být postižena regulace buněčného cyklu, kdy klesá proliferační potenciál hematopoetických buněk. Pak anémie označujeme jako aplastické. Dysplastické jsou zase v případech, kdy je doprovází morfologické abnormality vyskytující se u myelodysplastických syndromů. Naproti tomu druhá skupina anémií nese označení hemolytické, neboť dochází ke zkrácenému přežívání erytrocytů, respektive k jejich předčasné hemolýze. Červené krvinky mají normocytární až makrocytární charakter, stavy





doprovází nápadná anizocytóza a vyšší retikulocyty, jakožto následek kompenzace ztráty. Patologie se může týkat samotných erytrocytů, pak jde o hemolytické anémie korpuskulární, při nichž defekt postihuje cytoplazmatickou membránu, enzymatickou výbavu cytosolu či nastává kvalitativní porucha syntézy hemoglobinu. Nebo jsou krvinky fyziologické a podléhají externím vlivům. Takové extrakorpuskulární vlivy pak probíhají na imunitním, eventuálně neimunitním podkladě.

Z hlediska klasifikace mnohem složitější situace nastává u hematologických

malignit, tedy leukémií a lymfomů. Leukémie máme akutní, jestliže počet blastů v periferní krvi nebo dřeni přesahuje 20 až 30 %, a pokud nepřesahuje, jedná se o chronické proliferace. Zároveň akutní, eventuálně chronické onemocnění pochází buď z myeloidních, nebo lymfoidních buněk. V případě postižení lymfoidní linie choroba probíhá pod obrazem leukémie či lymfomu, u něhož však nádorová masa nezůstává v krvi, ale přednostně infiltruje lymfatické tkáně. Dříve čistě morfologické, popřípadě histologické dělení hematologických chorob se změnilo, přičemž více zohledňuje cytogenetické abnormality nebo

imunofenotypizaci buněk průtokovou cytometrií.

Především akutní leukémie doznaly zásadních změn. Vedle takřka legendární klasifikace FAB (French American British) z roku 1976 existuje i aktuální, kterou v roce 2016 WHO zrevidovala. Klade důraz právě na cytogenetické odchylky. Pokud jsou buňky myeloidního původu, reflektuje do značné míry i morfologii nádorové linie. Můžeme tedy vypočítat pozůstatky FAB rozdělení, které má typy M0 až M7. U klonů lymfoidního původu se zase ukázala být užitečnější imunofenotypizační diagnostika společně s cytogenetikou než morfologické členění FAB na typy L1 až L3. Pokud jde o lymfoblastické lymfomy (LBL), klasické histologické vyšetření ještě doplňuje kategorizace v korespondenci s imunohistochemií. Klasifikace ostatních chorob ve smyslu myelodysplastického syndromu (MDS) i chronických myeloproliferativních neoplazií (MPN), kam například náleží chronická myeloidní leukémie vyznačující se přítomností Ph (filadelfského) chromozomu, je od roku 2008 prakticky nezměněna. U lymfoproliferativních onemocnění, která z valné části vycházejí z B buněk, opět musíme rozlišovat leukémie od lymfomů. Většinu těchto lymfomů považujeme za non-hodgkinské. Jen několik je Hodgkinova typu, tedy s charakteristickým histologickým nálezem.



Mgr. Jaroslav Šebek, DiS.

AeskuLab k.s., Laboratoř klinické biochemie, Nepomucká 159a, Plzeň
Kontakt: sebek.jaroslav@aeskulab.cz

V laboroři na hematologickém úseku pracuje od roku 2007. Přehled anémií a hematologických malignit si vytvořil jako didaktickou pomůcku během přípravy na atestaci v oboru Klinická hematologie a transfuzní služba, kterou získal minulý rok v červnu. Kromě hematologie se také zajímá o imunologii a farmakologii.

LITERATURA

FABER, E., *Základy hematologické diagnostiky*. Praha: Mladá fronta, 2015.
PENKA, M., BULIKOVÁ, A. *Neonkologická hematologie*. Praha: Grada Publishing, 2009.

POSPÍŠILOVÁ, Š. *Molekulární hematologie*. Praha: Galén, 2013.
SWERDLOW, S. *The 2016 revision of WHO classification of neoplasms*. Blood, 2016, 20, p. 2375-2390.



Vážení čtenáři, metodika in situ hybridizace s detekcí stříbrem (SISH), kterou provozujeme v rutinní histopatologické diagnostice laboratoří molekulární patologie, byla v uplynulém roce optimalizována. V následujícím textu vás chceme stručně informovat o změnách, ke kterým došlo.

Optimalizovaná metoda Dual ISH v detekci amplifikace genu *ERBB2* u karcinomu prsu a žaludku

MUDr. TOMÁŠ ROZKOŠ, Ph.D.

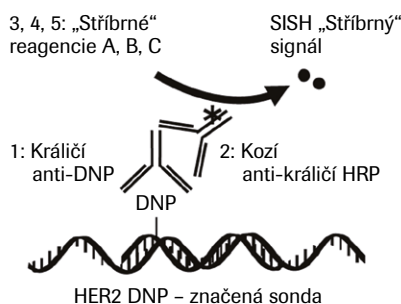
Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod

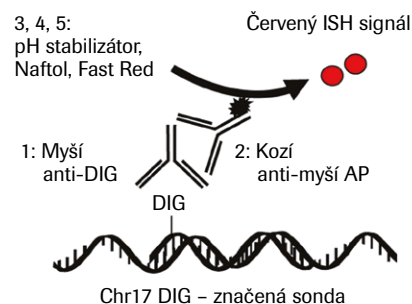
Přesně před rokem vyšel na stránkách tohoto časopisu článek „Využití in situ hybridizace s detekcí stříbrem (SISH) v rutinní histopatologické diagnostice

v laboratořích molekulární patologie“. Článek popisoval metodu a její porovnání s fluorescenční in situ hybridizací. Velká část byla věnována také úskalí preanalytické a analytické fáze vyšetřování případné amplifikace genu *ERBB2* (kódujícího protein HER2) u karcinomu prsu a žaludku metodou Dual ISH. Od té doby došlo k úpravě a vylepšení sondy i detekčního postupu, o kterém bychom vás rádi informovali společně s názornými ukázkami a statistikami. Princip metody samotné a typy preanalytických i analytických chyb zůstávají a byly popsány ve zmíněném loňském článku, zde zazní pouze novinky.

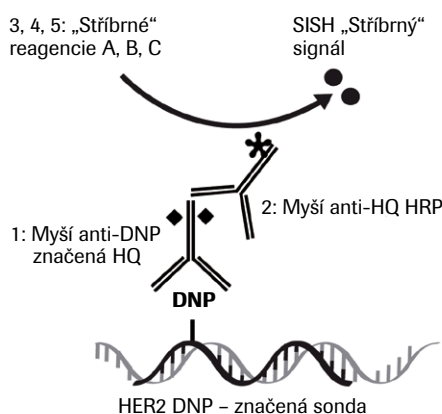
A. HER2 DNP – značená sonda a INFORM Silver ISH DNP detekční kit



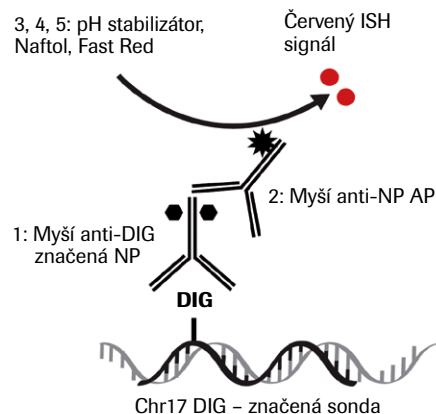
B. Chr17 DIG – značená sonda a INFORM Red ISH DIG detekční kit



A. HER2 DNP – značená sonda a VENTANA Silver ISH DNP detekční kit



B. Chr17 DIG – značená sonda a VENTANA Red ISH DIG detekční kit



DNP – dinitrofenol, DIG – digoxigenin, HRP – křenová peroxidáza, AP – alkalická fosfatáza, HQ – hydroxychinoxalin, NP – nitropyrazol

▲ Schéma původního (nahore) a nového (dole) detekčního postupu

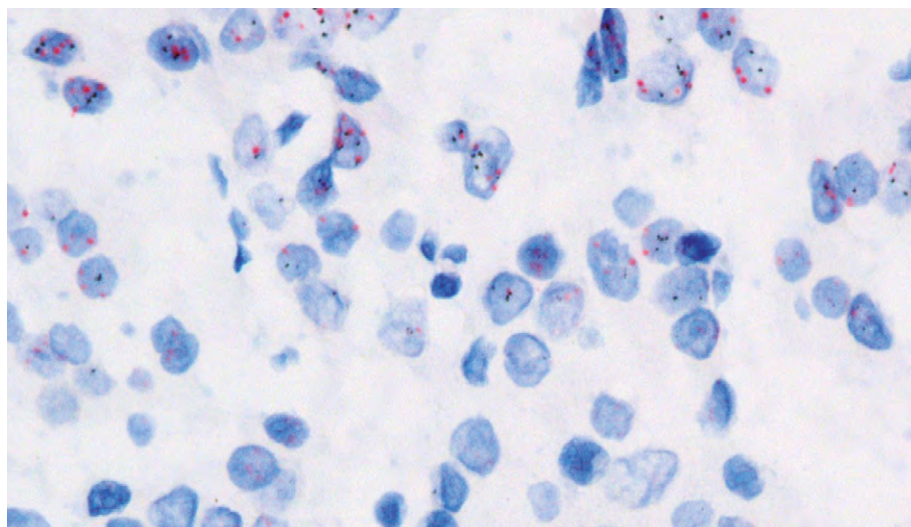


Popis jednotlivých vylepšení postupu a jejich významu

První změnou, kterou výrobce provedl, bylo zkrácení délky hybridizačních sond na tzv. oligonukleotidové sondy. Tento krok pomáhá zejména snížit výskyt pre-analytických chyb, tedy těch, které se vyskytly v důsledku nekvalitní tkáně, což je v případě in situ hybridizace tkáň s příliš fragmentovanou DNA. Nejčastější příčinou degradace/fragmentace DNA je příliš dlouhá doba fixace tkáně ve formalínu (zpravidla doba přesahující 96 hodin). Zkrácení sond tak alespoň v části takových případů umožňuje provést úspěšnou hybridizaci navázáním kratší sondy na příslušné fragmenty DNA. Úspěšnost je samozřejmě závislá na stupni poškození/fragmentace DNA.

Druhou provedenou změnou bylo přidání syntetických vazebných molekul (haptenu) nitropyrazol (NP) a hydroxychinolalin (HQ) do detekčního postupu jednotlivých sond (viz schéma původní a nové detekce). Vazba primární a sekundární protilátky zprostředkovaná syntetickou molekulou je oproti užití protilátek od dvou různých zvířecích druhů specifičtější. Tato změna pomáhá snížit výskyt analytických chyb spojených s nespecifickým pozadím či slabou intenzitou signálů.

Konečně třetí provedenou změnou je úprava velikosti balení reagensů. Dříve byla dodávána sonda v množství na provedení 50 testů a detekční reagensie na 100 testů. V novém postupu byla velikost balení snížena na objem 30 testů u sondy a 60 testů u detekčních reagensů. Ačkoliv se nejedná o technologické zlepšení, má i toto opatření svůj přínos. Jedním z problémů analytické fáze je totiž „stárnutí“ sondy v důsledku jejího opětovného transportu mezi uskladněním v chladicím boxu a mezi automatem, ve kterém probíhá detekce. Zejména na pracovištích, ve kterých se neprovádí velké počty vyšetření, pak



▲ Obr. č. 1

může docházet k analytickým chybám právě v důsledku degradace sondy. Zmenšení objemu sondy (a tedy počtu vyšetření provedených z jednoho balení) tak napomáhá odstranit tuto podskupinu analytických chyb.

Porovnání původního a nového postupu

V průběhu září 2019 byl na našem pracovišti (Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové) testován konsekutivně a prospektivně souběžně původní a nový postup Dual ISH detekce amplifikace genu *ERBB2* u karcinomu prsu a žaludku. Celkem bylo souběžně otestováno 13 případů karcinomu prsu a jeden karcinomu žaludku, přičemž ve všech případech byly výsledky detekce novým postupem buď stejné, nebo lepší ve srovnání s původní metodou. Následně jsme ještě novou metodou otestovali šest starších případů, u kterých se původním postupem nepodařilo dosáhnout hodnotitelného výsledku. Z těchto šesti případů byly novou metodou čtyři případy plně hodnotitelné, jeden případ byl technicky limitován, nicméně by umožňoval uvolnit diagnostický závěr, a u jednoho případu se nepodařilo dosáhnout hodnotitelného výsledku ani novým postupem. V testování

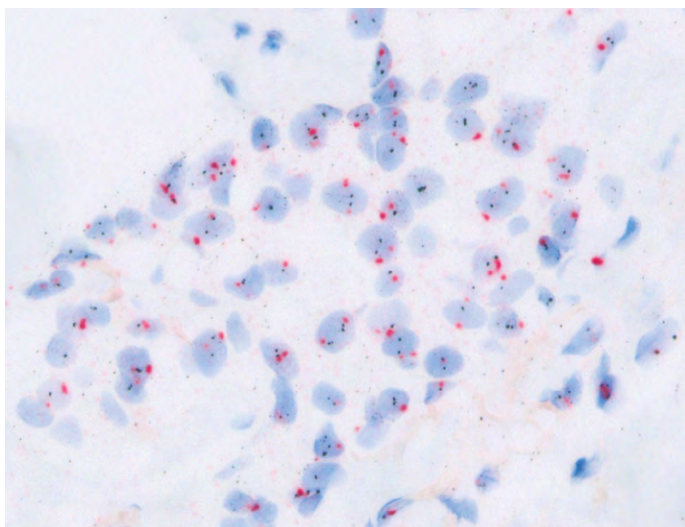
novou metodou jsme pozorovali v tomto období pouze jednu analytickou chybu, a to absenci signálů v části vyšetřované tkáně (obr. č. 1), nicméně tato „vada“ v žádném z případů nevedla k nemožnosti hodnotit výsledek, neboť vždy byla přítomna nádorová tkáň s řádnou detekcí. Pro lepší představu o komparaci obou postupů dále uvádíme popisy několika porovnávaných případů i s mikrofotografiemi.

Případ č. 1

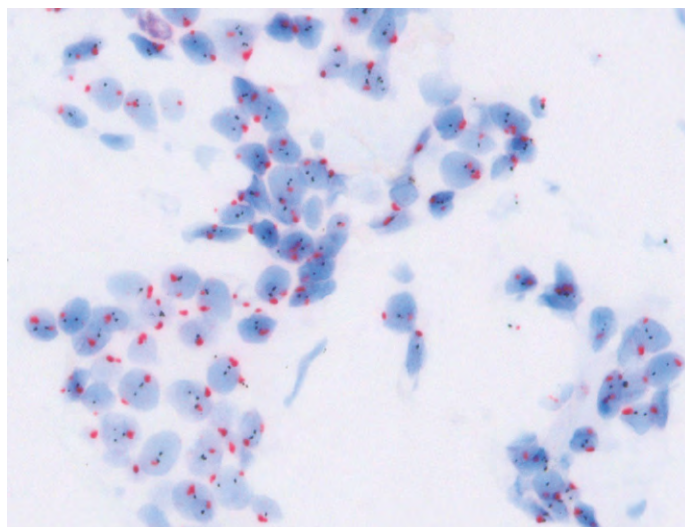
Karcinom prsu, u něhož byla detekce původním (obr. č. 2a) i novým (obr. č. 2b) postupem hodnotitelná, nicméně při porovnání je vidět lepší kvalita nového postupu, jednotlivé červené i černé signály jsou jasnější a ostřejší a pozadí je „čistší“ v porovnání s detekcí původním postupem.

Případ č. 2

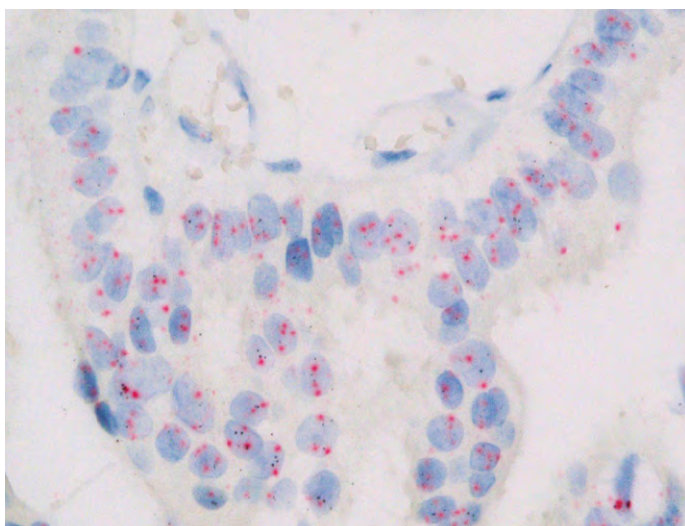
Karcinom prsu, u něhož jsme opakovaně starým postupem detekovali černé signály pouze velmi slabé intenzity (obr. č. 3a), případ tak nebylo možné spolehlivě posoudit. Novým postupem byla intenzita obou barevných signálů vyšší a případ bylo možné hodnotit (obr. č. 3b).



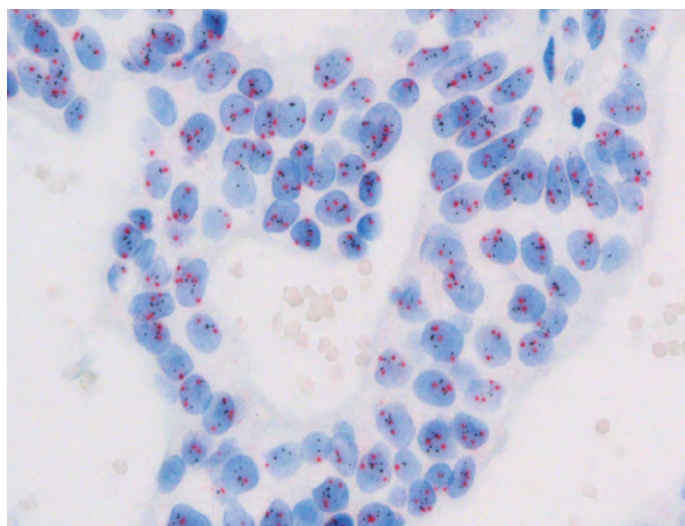
▲ Obr. č. 2a



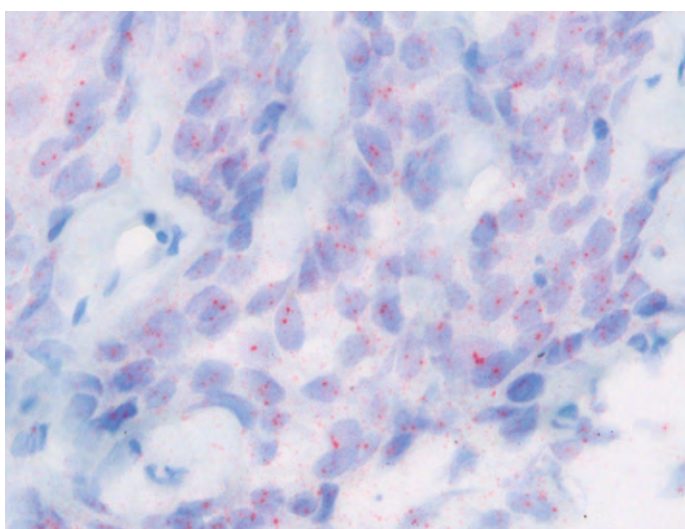
▲ Obr. č. 2b



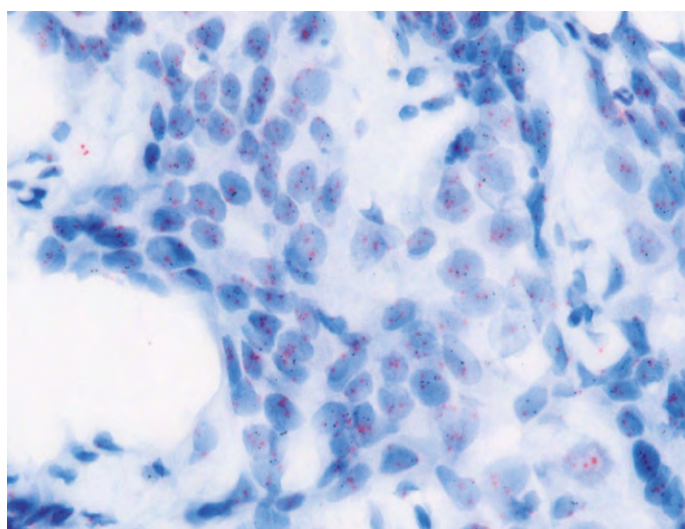
▲ Obr. č. 3a



▲ Obr. č. 3b



▲ Obr. č. 4a



▲ Obr. č. 4b



Případ č. 3

Karcinom prsu, kdy byly původně zastiženy pouze rozpité červené signály s nespécifickým pozadím a úplnou absencí černých signálů, případ tedy nebylo možné hodnotit (obr. č. 4a). Novým postupem jsou přítomny signály obou barev, byť jsou černé signály drobnější, lze je spolehlivě identifikovat, a tudíž hodnotit (obr. č. 4b).

Případ č. 4

Karcinom prsu – původním způsobem je ve tkáni přítomno velké množství

nespecifických černých signálů i mimo jádra buněk (tzv. speckling), případ tedy nelze hodnotit (obr. č. 5a). Novým postupem je detekce v pořádku, bez nespécifického pozadí (obr. č. 5b).

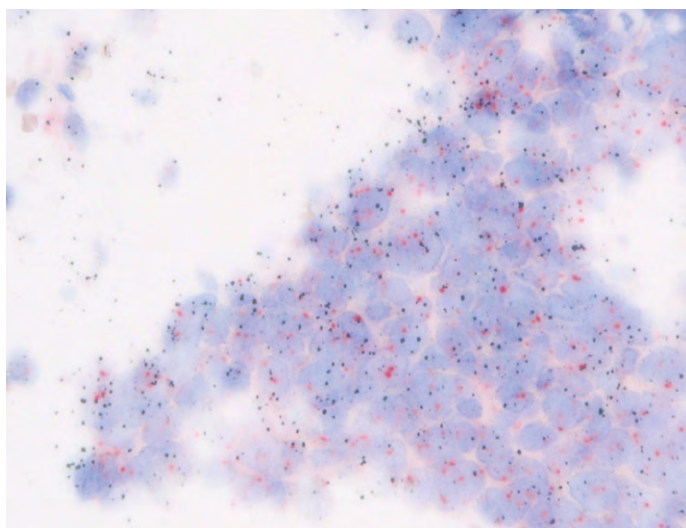
Případ č. 5

Karcinom prsu, u kterého nebyly opakovaně detekovány žádné signály původním postupem (obr. č. 6a). Pátráním po údajích o vzorku (konzultační materiál z jiného pracoviště) bylo zjištěno, že tkáň byla fixována cca 90 hodin, a tudíž může být poškozena příliš dlouhou

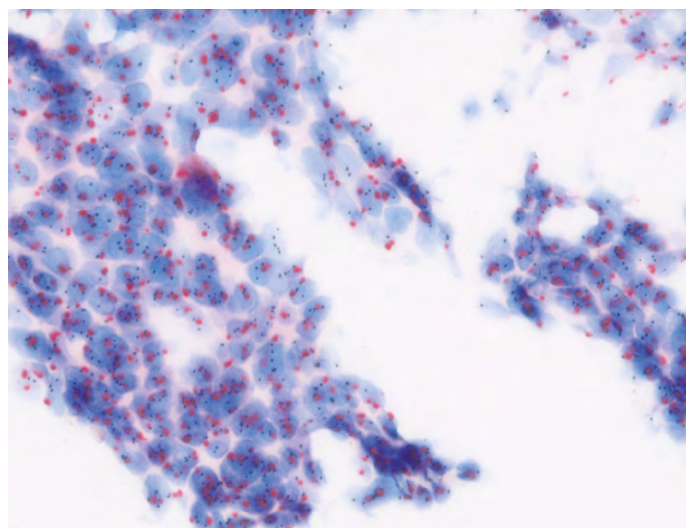
fixací. Vyšetření novým postupem však ještě dokázalo částečně fragmentovanou DNA detekovat (dobře patrné černé signály genu *ERBB2* a v některých jádrech i červené signály chromozomu 17 viz obr. č. 6b).

Případ č. 6

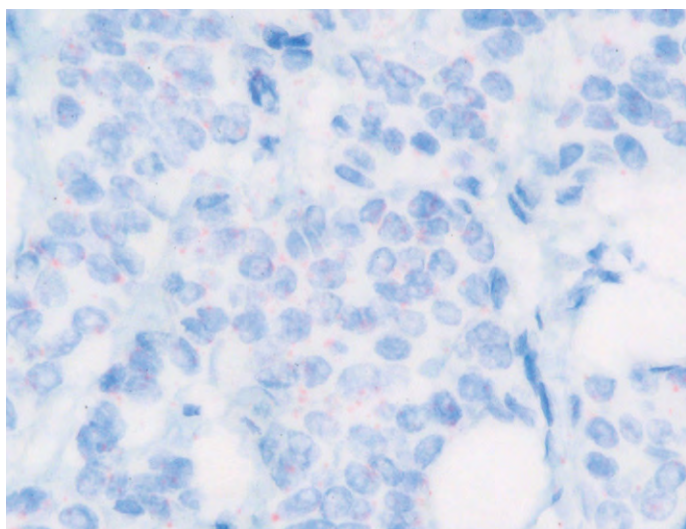
Karcinom prsu s velmi obdobným nálezem jako v předchozím případě (obr. č. 7a). Původní metodou se nepodařilo identifikovat signály a následným pátráním bylo zjištěno, že tkáň byla fixována sedm dní! DNA tedy byla velmi



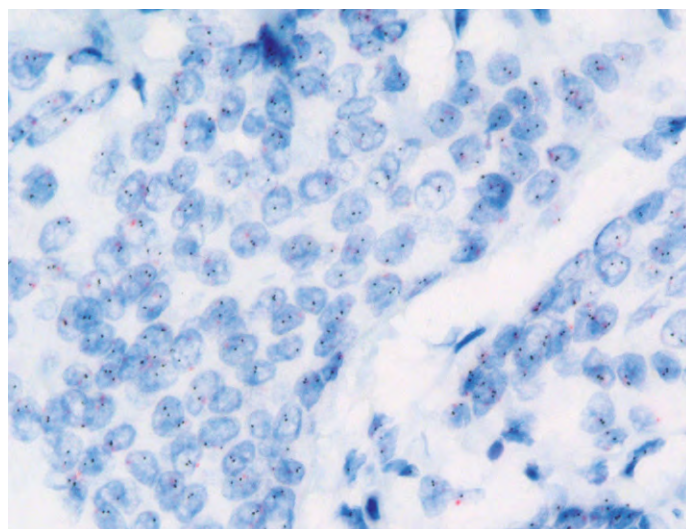
▲ Obr. č. 5a



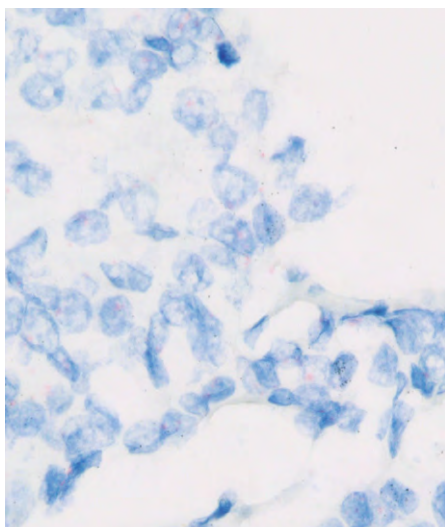
▲ Obr. č. 5b



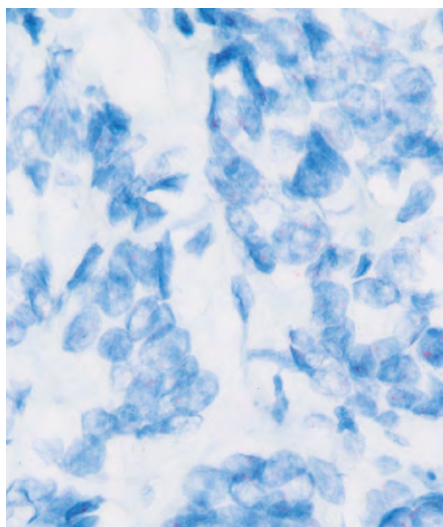
▲ Obr. č. 6a



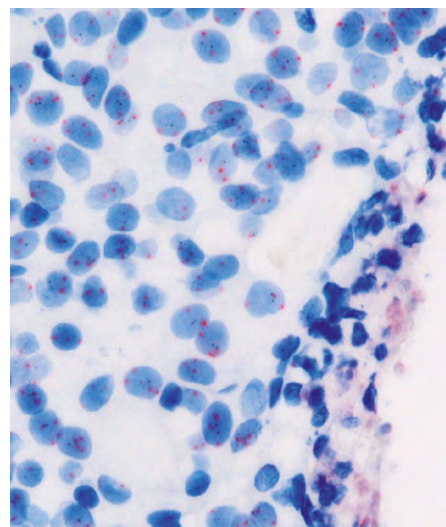
▲ Obr. č. 6b



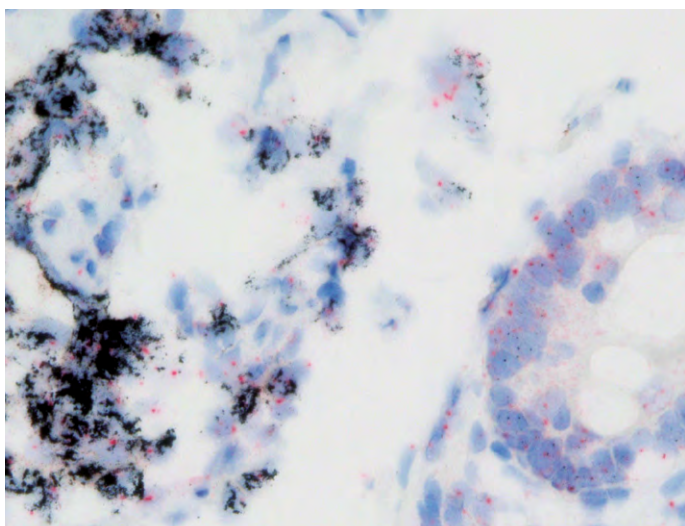
▲ Obr. č. 7a



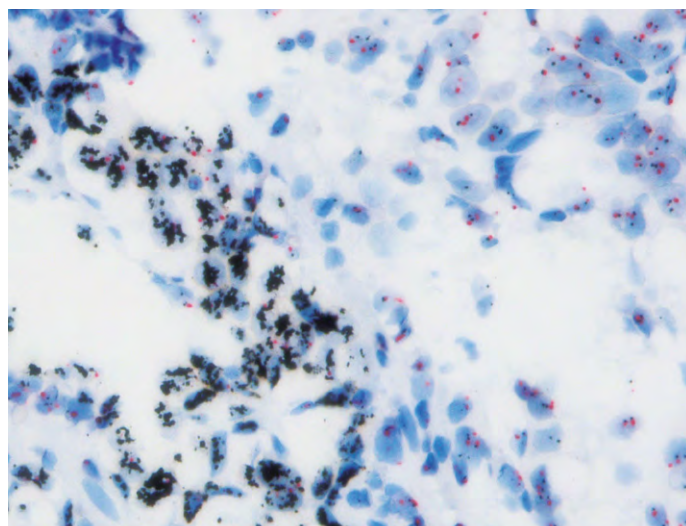
▲ Obr. č. 7b



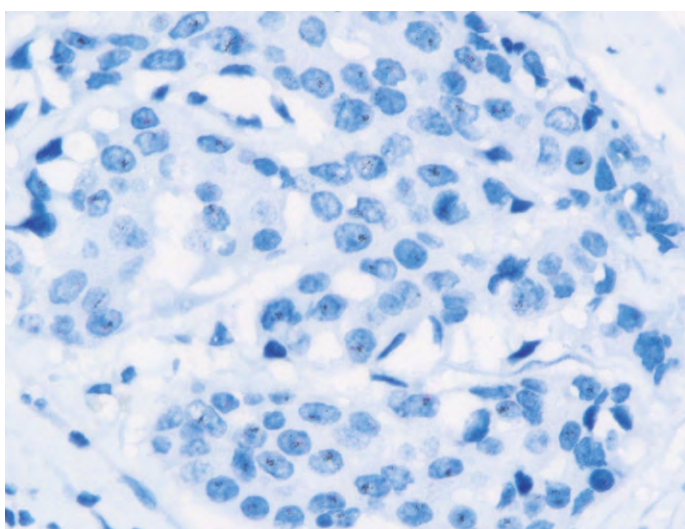
▲ Obr. č. 7c



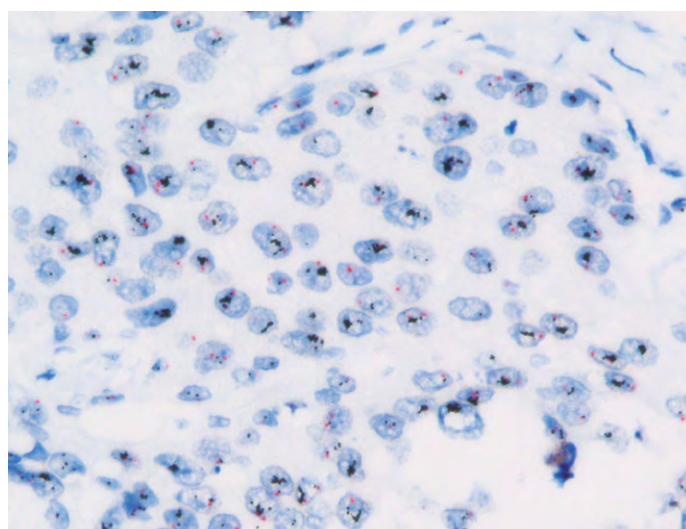
▲ Obr. č. 8a



▲ Obr. č. 8b



▲ Obr. č. 9



▲ Obr. č. 10



poškozená a ani novým postupem se v invazivním nádoru nepodařilo prokázat signály (obr. č. 7b). Za částečný úspěch lze považovat alespoň průkaz specifických signálů obou barev v in situ složce tumoru (obr. č. 7c), nicméně celkově se z daného materiálu nešlo k amplifikaci vyjádřit. Tkáň byla až příliš poškozená.

Případ č. 7

Karcinom žaludku, imunohistochemicky se silnou expresí proteinu HER2 (3+) a v minulosti Dual ISH hodnocen jako amplifikovaný s tvorbou tzv. clusterů signálů (obr. č. 8a). Nová metoda potvrdila původní závěr, nicméně v nenádorové tkáni je vidět mnohem lepší detekce signálů v porovnání s dřívějším vyšetřením (obr. č. 8b). Nová metoda je tedy stejně úspěšná i u karcinomu žaludku.

Statistické porovnání metod

Jelikož se nám nová metoda v přímém porovnání osvědčila, začali jsme

	Původní metoda	Nová metoda
Vyšetřených případů	310 (leden–září)	137 (říjen–prosinec)
Opakováno celkem (%)	41 (13,2 %)	5 (3,7 %)
Preanalytické chyby (%) / NDG (%)	15 (4,8 %) / 8 (2,6 %)	2 (1,5 %) / 2 (1,5 %)
Analytické chyby (%) / NDG (%)	26 (8,4 %) / 0	3 (2,2 %) / 0

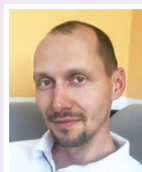
▲ Tab. č. 1: Statistika opakovaných vyšetření v roce 2019

na našem pracovišti od října 2019 testovat veškeré případy na amplifikaci genu *ERBB2* již pouze novou metodou. V období říjen–prosinec 2019 se v testovaných případech celkem 2x objevily nedagnostické vzorky s preanalytickou chybou a celkem 3x se vyskytla analytická chyba v podobě slabých signálů, které v některých jádrech i úplně chyběly (obr. č. 9). Ve všech těchto třech případech však byla detekce opakovaná stejným postupem již úspěšná (obr. č. 10) a důvod této chyby se nepodařilo zjistit. Ve větším množství případů pak také byla pozorována absence signálů v části vzorku, v žádném z případů to ale nevedlo k nemožnosti daný vzorek hodnotit (vždy byla přítomna i oblast nádoru s plnohodnotnou detekcí). I přes výše zmíněné však počet opakovaných vyšetření z důvodů preanalytických a zejména pak

analytických chyb výrazně poklesl oproti původnímu postupu až o 10 %, což nejlépe ilustruje tabulka porovnávající počty vyšetření a jejich opakování za rok 2019 (tab. č. 1).

Závěr

Optimalizovaná metoda Dual ISH detekce amplifikace genu *ERBB2* přináší jednoznačně lepší výsledky v porovnání s původním postupem. Cena za test jednoho skla je sice vyšší v porovnání s původním postupem, nicméně pokles počtu opakovaných vyšetření tento fakt plně kompenzuje, neboť nedochází ke zvýšení celkových nákladů na vyšetření. Nová metoda je výrazně robustnější a na základě našich zkušeností můžeme přechod na ni plně doporučit.



MUDr. Tomáš Rozkoš, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, Hradec Králové 500 12
Kontakt: tomas.rozkos@fnhk.cz

Patolog, pracující v oboru od roku 2009, se specializací na onkologickou pneumopatologii a vyšetřování prediktivních markerů pomocí imunohistochemie a in situ hybridizace.

LITERATURA

1. Grogan, MT, et al.: *Interpretation Guide Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay.*
2. Grogan, MT, et al.: *VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Interpretation Guide for Breast and Gastric Carcinoma.*



CINtec® Plus – příspěvek k přesnější diagnostice karcinomu cervixu

RNDr. MILAN RICHTER
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Screening CxCa

Screening karcinomu děložního čípku metodou PAP (barvení cytologických stěrů podle Papanicolaou) významně přispěl ke snížení incidence tohoto onemocnění, nicméně tento karcinom je stále 3. nejčastější rakovinou u žen na světě. Screeningové programy se snaží identifikovat nemoc nebo riziko jejího vzniku. Je však důležité vyhnout se falešně pozitivním výsledkům a omezit nejasné diagnózy, které vedou k dalším zatěžujícím vyšetřením a případně i ke zbytečným invazivním zákrokům. Vedle velmi senzitivní screeningové metody je tedy třeba mít i citlivou a specifickou metodu pro třídění pacientek s pozitivním výsledkem screeningového testu, aby se snížila neefektivnost dalšího postupu a zátěž pacientek i zdravotního systému.

CINtec® Plus – efektivní rozhodování o léčbě

Test CINtec® Plus slouží jako pomocná metoda při identifikaci žen s high-grade

intraepiteliálními lézemi a v podskupinách pacientek s výsledkem cytologického vyšetření ASC-US (atypické dlaždicové buňky nejasného významu) nebo LSIL (intraepiteliální změny dlaždicových buněk nízkého stupně závažnosti) nebo u pacientek s pozitivním nálezem vysoce rizikových genotypů HPV (lidského papilomaviru).

Na rozdíl od základního cytologického vyšetření pomocí PAP testu, který uvažuje zejména morfologii buněk, test CINtec® Plus využívá biomarkery, tedy objektivní biologické principy. Dobře tak doplňuje, jakožto třídící test, klasický cytologický screening. CINtec® Plus je založen na duálním imunohistochemickém barvení a detekuje současnou přítomnost proteinů p16 a Ki-67 v buňkách získaných cervikálním stěrem. Byl speciálně designován pro použití v gynekologické cytologii.

Pro vysvětlení, jak tento test funguje, se dá použít následující příklad. Pozitivita samotného proteinu p16 je příznakem zastavení buněčného cyklu. Můžeme to

přirovnat k signálu „Stůj“ na semaforu. Pozitivita samotného proteinu Ki-67 signalizuje množení buněk. Můžeme tedy hovořit o znamení „Volno“ na semaforu.

V prvním i druhém případě, pokud se vyskytnou odděleně, se jedná o normální stav objevující se během životního cyklu zdravé buňky nebo při metaplasii či u morfoloogicky abnormálních buněk.

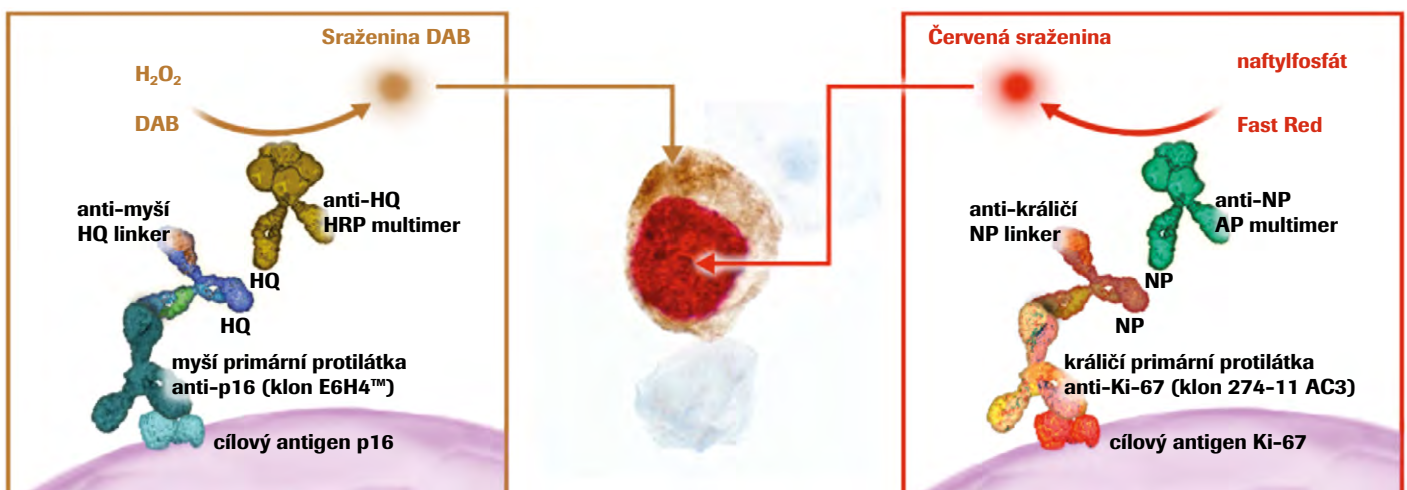
Na semaforu by nikdy nemělo být rozsvíceno zelené a červené světlo současně. Pokud by se tak stalo, je jasné, že je něco špatně.

Totéž platí pro expresi p16 & Ki-67 – pokud jsou oba tyto proteiny pozitivní v téže buňce, tak víte, že buňka je abnormální a byla transformována vlivem infekce HPV na potenciálně rakovinnou buňku.

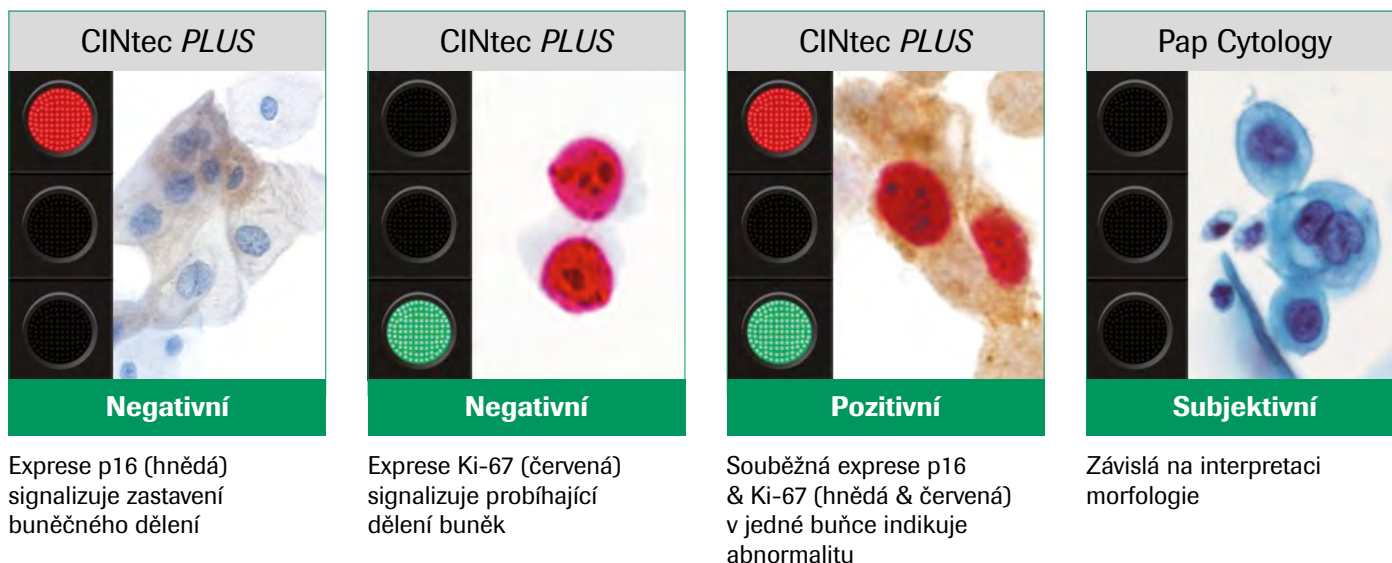
PAP cytologie na rozdíl od CINtec® Plus neposkytuje takový jednoznačný „semafor“, ale opírá se o do určité míry subjektivní interpretaci patologem.

CINtec® Plus – principy metody

Imunohistochemie je standardní metodou používanou pro vyšetřování bioptických vzorků. V menší míře je využívána i v cytologii.



▲ Schéma metody



▲ Srovnání CINtec s PAP cytologií

Pro gynekologickou cytologii je již řadu let k dispozici zmíněný test CINtec® Plus. Tento test se vyrábí v automatické verzi pro imunohistochemické barvicí automaty Ventana Benchmark i ve verzi manuální. Může ho tedy provádět kterákoli cytologická laboratoř.

Souprava obsahuje koktejl dvou monoklonálních protilátek: myši anti-p16(E6H4) a králíčí rekombinantní anti-Ki-67 (274-11 AC3) a všechny potřebné reagenty pro detekci.

Detekční systémy, které jsou součástí soupravy, jsou optimalizovány pro zviditelnění příslušné primární protilátky. Obsahují linkery (sekundární protilátky), na které jsou navázány hapteny. Těmi jsou syntetické molekuly, které nemají obdobu v přírodě. Díky tomu se minimalizuje možnost nespecifických vazeb a tím i falešně pozitivních nebo obtížně interpretovatelných výsledků barvení.

Odkazy na informace

- Jestli se chcete dozvědět více o diagnostice pomocí CINtec® Plus, najdete podrobné informace na <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/cintec-plus.html>.
- Základní seznámení s metodou CINtec® Plus a principy, na kterých je založena, vám poskytne interaktivní prezentace na <http://reagent-catalog.roche.com/static/CINtecPLUSCytology/>.
- Pokud byste se chtěli naučit interpretovat výsledky testu CINtec® Plus, tak je vám k dispozici online kurz na webu <https://education.ventana.com>. Po zaregistrování získáte přístup i k mnoha dalším online kurzům pro lékaře i laboranty.

Chromogenní reakce poskytují hnědou sraženinu lokalizující protein p16 a červenou pro Ki-67.

Díky tomuto specifickému uspořádání poskytuje CINtec® Plus lepší výsledky než běžné duální barvení, které je možné naprogramovat v barvicích automatech nebo připravit jako manuální metodu s použitím jednotlivých protilátek a standardních univerzálních detekčních souprav.

Shrnutí

- Pozitivita testu CINtec® Plus spolehlivě a jednoznačně indikuje deregulaci buněčného cyklu způsobenou transformovanou infekcí HPV.
- Pomáhá identifikovat ženy, které pravděpodobně mají cervikální lézi vyššího stupně a mohou mít prospěch z bezodkladné kolposkopie.



RNDr. Milan Richter

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division, Na Valentince 4, Praha 5
Kontakt: milan.richter@roche.com

S Roche Diagnostics má cosi společného od roku 1994. V posledním desetiletí se zabývá tkáňovou diagnostikou Roche, zejména automatizací imunohistochemie a hybridizace in situ systémy Ventana Benchmark. V současnosti se stará o aplikační podporu a marketing RTD. Když to jde, tak cestuje, fotografuje a rybaří.



Cytologický test nové generace poskytuje další informace pro HPV pozitivní ženy, které mohou mít prekancerózní nález na děložním čípku.

Tisková zpráva: Společnost Roche získala schválení FDA pro cytologický test CINtec® PLUS na pomoc lékařům při zlepšování prevence rakoviny děložního čípku

Je-li použit jako třídící test po pozitivním výsledku HPV screeningu, je citlivější než cytologický Pap test, což pomáhá zlepšit detekci prekancerózy cervixu.

Jedná se o první test založený na biomarkerech, který byl schválen FDA za účelem třídění žen s HPV pozitivním / Pap

negativním výsledkem ktestování, což klinickým lékařům poskytuje novou možnost vedení léčby pacientek.

Uvedení tohoto testu podporuje cíl Světové zdravotnické organizace vymýtit rakovinu děložního čípku, které je téměř ve 100 % případů možné předcházet.



Z tiskové zprávy

Basilej, 11. března 2020 – Firma Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) dnes oznámila, že USA Food and Drug Administration (FDA) schválila **CINtec® PLUS Cytologie** jako první třídící test založený na biomarkerech, určený pro ženy, jejichž výsledky primárního screeningu karcinomu děložního čípku jsou pozitivní na lidský papillomavirus (HPV) za použití **cobas® 4800 HPV Test**. Tato technologie založená na imunocytochemii usnadňuje klinické rozhodování tím, že poskytuje snadno srozumitelné výsledky, takže lékaři a ženy mají jasno o dalších krocích.

Test **CINtec® PLUS Cytology** identifikuje ženy, jejichž HPV infekce je s velkou pravděpodobností spojena s prekancerózou děložního čípku. Umožňuje klinikům spolehlivěji určit, které ženy by měly být bez prodlení odeslány k dalším vyšetřením, což umožňuje předejít rozvoji pokročilejšího onemocnění děložního čípku.

Americká FDA zohlednila při svém rozhodování data z registrační studie IMPACT (IMproving Primary Screen And Colposcopy Triage) sponzorované Roche. Tato studie zahrnuje více než 35 000 žen v USA, aby klinicky validovala **CINtec® PLUS Cytology** jako třídící test v různých scénářích screeningu. Zveřejnění údajů ze studie je připravováno.

„Přestože je možno rakovině děložního čípku téměř stoprocentně předcházet, je stále jednou z nejčastějších rakovin u žen na celém světě. V rámci řešení tohoto problému se společnost Roche věnuje investicím do biomarkerů nové generace, které významně posílí screeningové strategie a podpoří celosvětové úsilí o vymýcení této choroby,“ řekl Thomas Schinecker, CEO, Roche Diagnostics.



Vaše oči se zastavily právě na tomto článku. A to znamená, že jste buď správci sociálních sítí, nebo lékaři, které spojuje jedna klíčová otázka: Dá se tvořit smysluplný obsah zdravotnímu zařízení? Zkusme se na tuto specifickou problematiku podívat podrobněji.

Propagace a edukace k dárcovství krve pomocí sociálních sítí aneb proč (ne)dělat sociální síť veřejnému zařízení transfuzní služby

Bc. TEREZA HAŽMUKOVÁ¹, plk. MUDr. MILOŠ BOHONĚK, Ph.D.²

¹ Externí marketingová poradkyně

² Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice Praha – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Pokud jde o soukromou kliniku, je odpověď poměrně jasná. Ano, obsah určitě dělejte. Nakolik jsou příspěvky smysluplné, závisí na úsudku klientů zdravotnického zařízení. Co je ale podstatné, je jasně definovaná konverze.

Na soukromých klinikách jsou pacienti současně i klienti, kteří jsou ochotni za své zdraví zaplatit. A to tedy dává jasný ekonomický model, kdy náklady nesmí převýšit zisk. To, co je investováno do obsahu, musí být nutně vidět i na druhé straně v podobě zisku a nikoli naopak.

Státní (veřejné) zařízení transfuzní služby se ale diametrálně liší

A to právě v tom, že není stanovena cena za konverzi a nelze tedy vypočítat návratnost. Konkrétně u Oddělení hematologie a krevní transfuze při Ústřední vojenské nemocnici – Vojenské fakultní nemocnici Praha je konverzí dobrovolný dárcce. V překladu to znamená, že jeho hodnotu (a hodnotu krve o objemu 450 ml, kterou dárcce na transfuzní stanici ponechá) nelze vyčíslit. Cíle v komunikaci se tak stanovují dosti obtížně.

Jelikož není dost dobře možné vypočítat návratnost, je logicky nejzajímavějším údajem počet nových dárců. Tento parametr jsme se rozhodli sledovat s pomocí pracovníků kartotéky dárců krve.

Našimi „prokazatelně měřitelnými“ klíčovými ukazateli (KPI) jsou tak počty oslovených uživatelů, impresí a četnosti. Každý měsíc jsme schopni říct, kolik uživatelů naše sdělení vidělo, a hlavně,

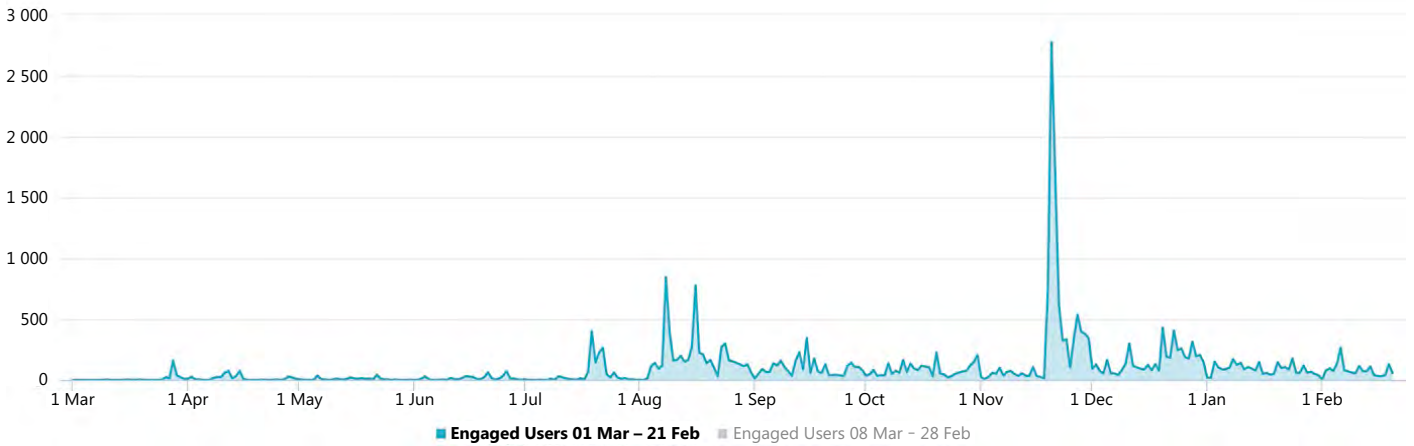


▲ Obr. č. 1: Recepce pro dárcce krve OHKT ÚVN Praha



Engaged Users

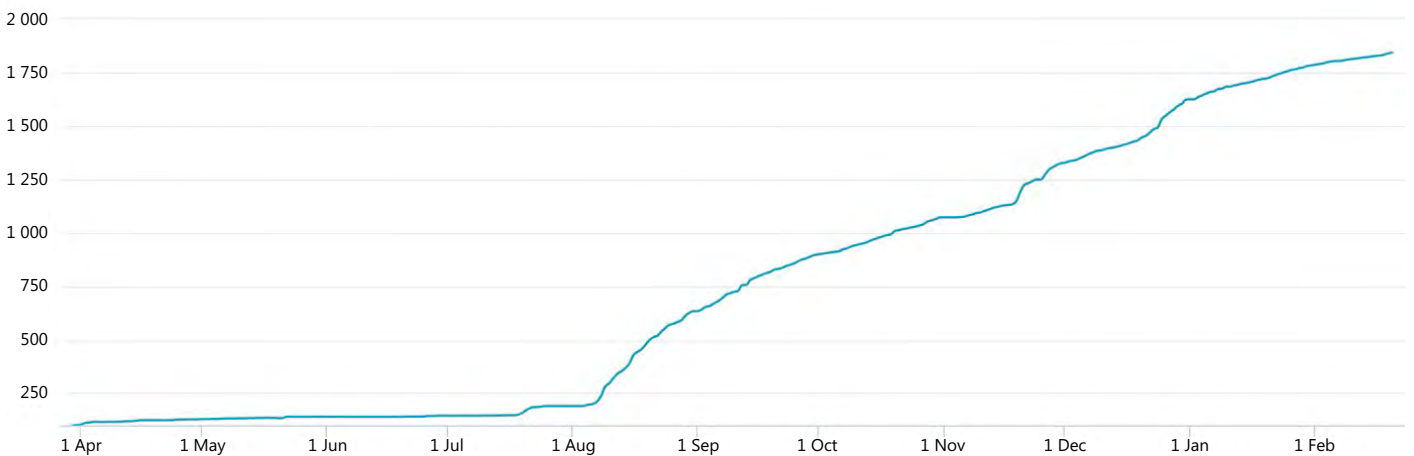
The number of people who engaged with your Page. Engagement includes any click



▲ Obr. č. 2: Křivka znázorňující vývoj počtu interagujících uživatelů za období březen 2019 – únor 2020. Zdroj: Zoomsphere.com

Page Users

The total number of people who have liked your Page



▲ Obr. č. 3: Křivka znázorňující vývoj počtu příznivců na facebookové stránce OHKT za období březen 2019 – únor 2020. Zdroj: Zoomsphere.com

kolikrát za dané období se s ním setkala ve svých sociálních „feedech“.

Dalším velmi důležitým parametrem je pro nás vysoká reakční míra. Sociální sítě jsou již ze své podstaty založeny na interakci. Proto je dobré si uvědomit, že zde více než kde jinde platí zákon akce a reakce. Pokud se vytvoří sdělení, je potřeba být připraven na reakce a odpovídat na ně.

A to se nám od srpna 2019, kdy jsme aktivitu na sociálních sítích zahájili, daří velmi dobře. Bohužel nemáme porovnání s loňským rokem vzhledem k okolnosti, že byla stránka založena v březnu

roku 2019. Nicméně dosavadní výsledky ukazují několikanásobný rozdíl v počtu interagujících „fanoušků“ před a po zavedení placené inzerce. Polepšili jsme si i v množství příznivců na facebookové stránce a každý měsíc zasáhneme desítky tisíc unikátních uživatelů.

Ačkoli je celá aktivita podpořena určitým (nevelkým) mediálním budgetem, bez výrazného pracovního úsilí a nasazení by se částečně minula účinkem.

Naší snahou bylo zvýšit povědomí o Oddělení hematologie a krevní transfuze ÚVN Praha nejen mezi potenciálními dárci, ale i mezi lékaři a pacienty.

Abychom byli schopni oslovit (a hlavně zaujmout) tyto rozdílné cílové skupiny, rozhodli jsme se – s přihlédnutím k analýzám – pro komunikaci na třech platformách ve třech základních komunikačních linkách.

Primárním kanálem se pro nás stal **Facebook**, který nám díky možnosti oslovit různorodé cílové skupiny prostřednictvím velkého množství formátů přináší nejlepší výsledky. Sekundárním kanálem je pro nás **Instagram**, kde se snažíme odlehčenou a edukativní formou oslovit především mladší potenciální dárce. Za pomyslný třetí kanál považujeme **Instagram Stories**, který se



svou strukturou a způsobem konzumace obsahu vymyká ostatním zmiňovaným sociálním sítím. Komunikace musí být „eye-catchy“ na všech platformách, avšak právě ve Stories vám uživatelé věnují nejméně pozornosti. Mladé generace jsou pro dobrovolné dárcovství velmi důležité, a proto vnímáme jejich oslovení jako klíčové.

3 linky: informativní, edukativní a zábavná

Všechny tři se vyznačují specifickými grafickými prvky, které mají za úkol upoutat uživatele při prohlížení vlastního „feedu“. Pozornost je totiž v naší době drahá komodita, o kterou se většina firem ochuzuje právě špatně zvolenou grafikou. A na zaujetí uživatele máte něco kolem setiny vteřiny.

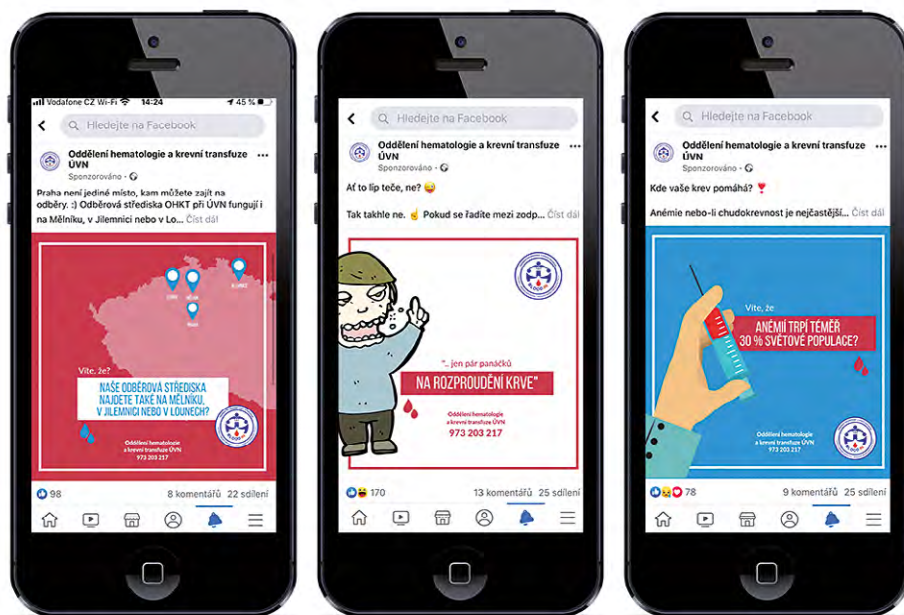
Naše příspěvky (nehlédě na to, do jaké komunikační linky spadají) se vyznačují hravými, kreslenými prvky, výraznými barvami a trefnými slogany, tzv. claimy. V žádné kreativě nechybí logo OHKT a telefonní číslo pro možnost objednání.

Kromě konkrétní podoby příspěvků je nutné dbát i na relevantní zacílení. Jinak se může jednoduše stát, že se vynaložené náklady minou účinkem. V našem případě jsme mediální budget rozdělili do několika typů optimalizací.

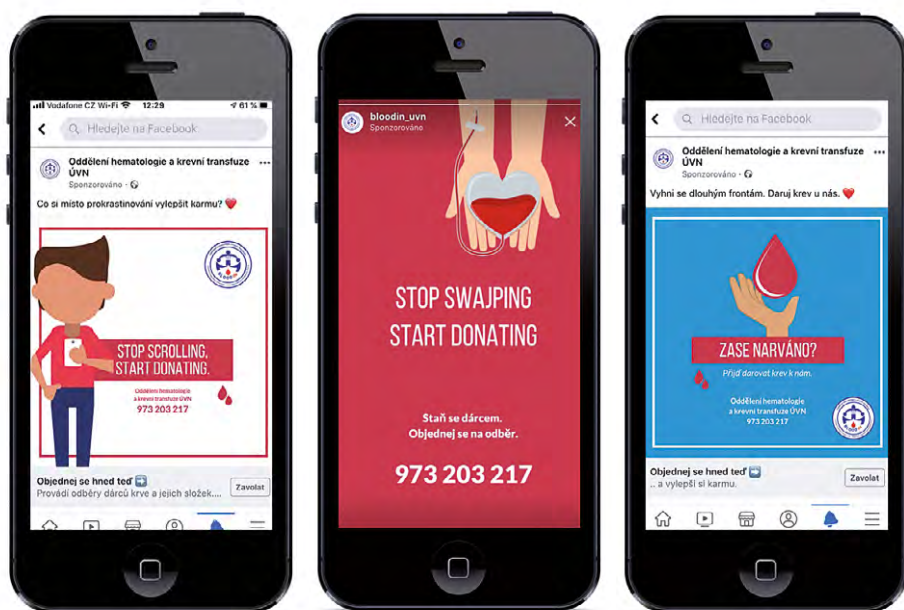
Reachové kampaně

Tyto kampaně mají za úkol oslovit co nejvíce relevantních uživatelů. Zpravidla cílíme na Prahu, nicméně pokud se příspěvek týká i našich ostatních odběrových center, která se nacházejí v Mělníce, Jilemnici či Lounech, cílení se upravuje.

V těchto optimalizacích spouštíme primárně příspěvky spadající pod informační linku, v jejímž rámci se snažíme stávající či potenciální dárce informovat



▲ Obr. č. 4: Ukázka informativní, zábavné a edukativní komunikační linky



▲ Obr. č. 5–7: Ukázka příspěvků spadajících pod reachové a local awareness kampaně

o aktuálních situacích týkajících se zásob krve.

Engagementové kampaně

V rámci interakčních optimalizací se primárně snažíme o propagaci zábavné a edukativní linky.

Vyzýváme uživatele k reakcím, k otázkám, které je zajímají, případně ke sdílení jejich vlastních zkušeností a tipů.

Local awareness kampaně

Na začátku komunikace jsme využili i tzv. local awareness optimalizace, což jsou reachové kampaně, které cílíme na konkrétní oblast. Díky současným možnostem můžeme cílit až na úroveň konkrétní adresy.

Mladší cílovou skupinu se snažíme poupatě oslovit i ve Stories na Instagramu. Několikrát za měsíc se tak mohou potkat



se sdělením, které jim sáhne do svědomí a upozorní na přílišnou konzumaci sociálních sítí.

V úplném počátku jsme zkoušeli i tzv. lead ads – kampaně, které by nám měly zprostředkovat kontakt na potenciální dárce/pacienty. Ty se však se stávajícím budgetem nevyplácely, a tak jsme se rozhodli pro přelití peněz do užitečnějších optimalizací.

Stávající zkušenosti

Jak jsme díky sociálním sítím získali 45 nových dárců

Často se setkáváme s negativním hodnocením sociálních sítí, avšak nám se prokázalo, že Facebook a Instagram jsou velmi silné pomocné nástroje v době nouze. Na konci listopadu 2019 jsme vydali informativní příspěvek, ve kterém jsme vyzývali současné i potenciální dárce, aby se dostavili na jedno z odběrových středisek OHKT a darovali krev v době dočasně zvýšené celorepublikové spotřeby a relativního nedostatku volných transfuzních přípravků.

Nejen že se příspěvek začal okamžitě organicky šířit (napočítali jsme více než 750 sdílení), ale vyvolal značnou vlnu solidarity a zájmu právě i u nových dárců. Na odběry se do konce roku dostavilo více než 45 nových dárců, kteří rozšířili dárcovský registr OHKT.

Jak zužitkovat obsah z jednoho dne

Zajímavý obsah je klíčovým bodem každého profilu. Proto jsme např. aktivně využili veřejnou edukační akci „Dopoledne o krvi“, kterou ÚVN Praha pořádala 2. 10. 2019. Jednalo se o každoroční akci, do které se zapojují vybraná hematologická a transfuzní oddělení po celé republice. V rámci tohoto dne je pro širokou veřejnost připravena řada přednášek, prohlídek a debat s odborníky. Stejně tak využíváme různé mobilní odběrové akce mimo ÚVN, oceňování dárců apod.

Z pohledu získávání obsahu je důležité uplatňovat pravidlo „squeeze the lemon“, jehož smyslem je pořizovat obsah v takovém formátu a takové kvalitě, abychom jej mohli využít na různých platformách a v různých formátech.



▲ Obr. č. 9: Zjišťování krevní skupiny z kapky krve v rámci akce „Dopoledne o krvi“, která proběhla 2. října v prostorách ÚVN

„Dopoledne o krvi“ se tak v různých podobách objevilo na Facebooku, na Instagramu i ve Stories (všechna Stories jsou uložena v Highlights, tak se na ně podívejte!).

Výstupy z jednodenní akce tak díky využití několika platform zasáhly desítky



▲ Obr. č. 8: Ukázka příspěvku, který upozorňoval na chybějící krev



▲ Obr. č. 10: Odběr krve realizovaný v mobilní transfuzní stanici ATOS v rámci akce „Neplivej krev, daruj krev“, která proběhla 11. června na Andělu



tisíc uživatelů, což se jednomu příspěvku povede málokdy.

K úvahám, zda si pořídit profily na sociálních sítích (a investovat do nich), je tedy potřeba si odpovědět na následující otázky a při kladných odpovědích ve všech případech je možné do věci investovat.

- Je v našich kapacitách vytvářet poutavý a zajímavý obsah?
- Je v našich kapacitách reagovat na zprávy a komentáře?
- Dokážeme si stanovit (ideálně měřitelné) cíle?

Závěrem bychom chtěli vyzdvihnout, co je pro manažera, který se stará o profily veřejných zařízení transfuzní služby na sociálních sítích, důležité.

Vždy je nutné mít na paměti, že dárcovství krve a jejích složek je dobrovolné. Tato myšlenka nás musí provázet při samotné tvorbě obsahu (tak, aby byl co



▲ Obr. č. 11: Ukázka Stories, které jsme pořídili v rámci akce „Dopoledne o krvi“

nejvíce pravdivý, edukativní, nebulvární a osvětlující), optimalizaci reklam i při reagování na komentáře a zprávy.

Klíčem k srdci potenciálního dárce je trpělivost, empatie a vysoká reakční míra.



Bc. Tereza Hažmuková

Kontakt: terezahazm@gmail.com

Tereza je online marketingová specialista na volné noze. V minulosti měla na starosti FMCG značky jako Kinder Bueno, Nutella či Snickers, ale pokrývala i non-food segment v podobě pracovního portálu Prace.cz, sítě hypermarketů Globus Česko či e-shopu Dobré knihy. V průběhu let zjistila, že ji baví kreativní i analytická část sociálních médií. Píše texty na sociální sítě i do newsletterů, nastavuje a optimalizuje reklamní kampaně a občas i školí. Naposledy v rámci Digisemestru. Oceňuje klienty, kteří se nebojí zkusit nové formáty, a právě těm se rozhodla věnovat nejvíce. Ráda testuje nové přístupy a pravděpodobně i z toho důvodu se v roce 2018 vrhla na spolupořádání konference zaměřené na sociální média Konfera.

plk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice Praha – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Kontakt: milos.bohonek@uvn.cz

Pracuje jako primář Oddělení hematologie a krevní transfuze ÚVN Praha, je hlavním odborníkem pro hematologii a transfuzní službu Zdravotnické služby AČR a v současnosti též předsedou Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP.

Ve výzkumné a vědecké činnosti se věnuje zejména otázkám kryokonzervace krve, moderním metodám testování dárců krve a v těchto dnech mj. i vysoce aktuální problematice výroby tzv. rekonvalescentní plazmy pro léčbu onemocnění COVID-19.

Zúčastnil se rovněž dvou zahraničních misí AČR – v roce 2013 mise Iraq Freedom se 6. polní nemocnicí AČR v Basře a na přelomu let 2014/15 mise NATO Winter Race v zemětřeseném postříženém Kašmíru (Pákistán).





Kromě toho, že přibývá pacientů s nádorovým onemocněním, roste také počet osob, které se s onkologickým onemocněním léčí dlouhodobě nebo se z něj vyléčili. Dohromady se jen v ČR jedná o více než 560 000 lidí. To samozřejmě klade vysoké nároky na zdravotnický systém, neboť tyto osoby je třeba dále sledovat. „Nově budou přejímat dispenzarizaci onkologicky nemocných po pěti letech v remisi praktičtí lékaři. Onkologická léčba je bohužel často kardiotoxická a součástí sledování pacientů ve všech fázích léčby je prevence, záchyt a případná terapie poškození srdce. Klíčem k úspěchu je multioborový přístup s úzkou spoluprací onkologa, kardiologa, praktického lékaře a dalších specialistů,“ sdělila na letošním XXVI. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie 2. interní kliniky FN Plzeň a LF UK v Plzni.

Rizika a důsledky lékové kardiotoxicity

MUDr. TEREZA RÁDL

Prof. Rosolová upozornila, že problematika kardiiovaskulární toxicity protinádorové léčby je stále palčivější. Kromě obecně se zvyšujících počtů onkologicky nemocných jsou pacienti častěji léčeni kombinací různých léčiv a terapeutických postupů v několika na sebe navazujících cyklech. „A právě v kombinaci se může kardiotoxicita nejenom sčítat, ale také navzájem potencovat. Typickým příkladem vysoce kardiotoxického režimu je chemoterapie antracykliny a radioterapie u pacientek s karcinomem prsu. Vzhledem k tomu, že možných protinádorových léčebných kombinací s případným kardiotoxickým účinkem existuje nepřehledné množství, vzniká v poslední době nový podobor zvaný kardiionkologie. Tato specializace neřeší vzácné maligní nádory srdce, ale věnuje se péči o kardiiovaskulární systém onkologicky léčených nemocných. Z hlediska klinických doporučení se lze opřít o stanovisko Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 (2016 ESC Position Paper on cancer treatments and



▲ prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines), které bylo v roce 2017 přeloženo a převedeno do českého prostředí jako Souhrn odborných stanovisek ESC, jak ovlivnit kardiiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění,“ sdělila prof. Rosolová.

Projevy kardiotoxicity a její diagnostika

Mezi nejčastější srdeční patologie způsobené toxickou léčbou patří dysfunkce myokardu s rozvojem srdečního selhání, poškození koronárních tepen s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), supraventrikulární arytmie a arytmie

Ve dnech 17.–20. listopadu 2019 se v Kongresovém centru Praha konal XXVI. Kongres České internistické společnosti ČLS JEP, jehož součástí bylo odborné sympozium „Léčba, která může poškodit myokard“, na kterém přednášeli prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. a MUDr. Lenka Ostřížková.



z prodloužení QT-intervalu a tromboembolická nemoc (TEN). Terapie ale může poškodit kardiovaskulární systém napříč všemi strukturami, včetně chlopní nebo perikardu, rozvoje arteriální hypertenze, plicní hypertenze, cévní mozkové příhody (CMP) a poškození periferních tepen. „Diagnostika kardiotoxicity je svízelná proto, že v okamžiku, kdy jsou symptomy odhalitelné klinickým vyšetřením, už může být pozdě. Velmi důležitý je odběr anamnézy s přesným zhodnocením toho, kdy, čím a v jaké dávce byl pacient léčen. Pro detekci arytmií má samozřejmě zásadní význam zhodnocení EKG, jinak je zlatým standardem pro diagnostiku většiny strukturálních a funkčních poškození echokardiografie, a to jak klasická 2D echokardiografie, tak novější 3D echokardiografie, určení GLS (global longitudinal strain) nebo speckle tracking (STE). Ve speciálních případech lze použít také další zobrazovací metody, jako je radionuklidová ventrikulografie a arteriografie nebo magnetická rezonance,“ uvedla prof. Rosolová.

„Stále více prostoru dostávají v diagnostice jakéhokoliv kardiovaskulárního poškození biomarkery. Z hlediska kardiotoxicity používáme hojně eseje stanovení vysoce senzitivního troponinu T nebo I, pro odhalení tromboembolické nemoci se stanovují D-dimery a v diagnostice

srdečního selhání jsou nezastupitelné natriuretické peptidy v čele s NT-proBNP. Novým a dosud do jisté míry experimentálním biomarkerem, který se ale postupně přesouvá do běžné klinické praxe, je GDF-15,“ doplnila k tomuto tématu prof. Rosolová.

Každá protinádorová látka působí jinak

Kardiovaskulární toxicita onkologické léčby může být akutní během podávání léčebného cyklu, ale může se objevit také řadu let po jeho ukončení, například již zmíněné poškození srdce radioterapií a antracykliny může nastat pět až deset let po podání léčby. Z pohledu běžné klinické praxe hovořila o této problematice klinická onkoložka MUDr. Lenka Ostřížková z Interní hematologické



▲ MUDr. Lenka Ostřížková

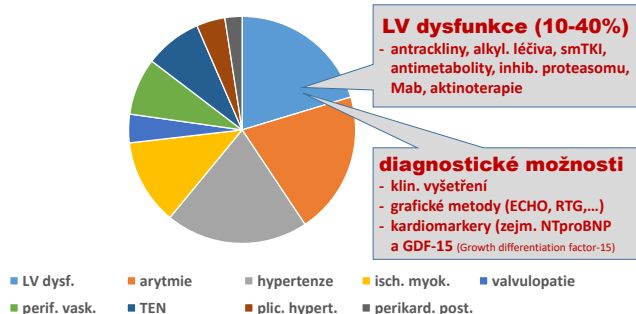
a onkologické kliniky FN Brno a LF MU: „Důležité je vědět, které látky způsobují jaké poškození. Srdeční selhání může být důsledkem podávání široké palety léčiv, včetně antracyklinů, cyklofosfamidu, antimetabolitů, antimikrotubulárních látek, monoklonálních protilátek či tyrozinkinázových inhibitorů (TKIs). Za poškozením koronárních tepen s typickými bolestmi na hrudi při zátěži s často negativní koronarografií stojí především fluoropyrimidiny, cisplatina a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Monoklonální protilátky a TKIs způsobují arteriální hypertenzi, plicní hypertenze je potom spojena s léčbou desatinibem, cyklofosfamidem a alkylačními látkami. Perikarditida a myokarditida bývají komplikací terapie antracykliny, cyklofosfamidem, bleomycinem a nověji imunoterapeutiky, tzv. checkpoint inhibitory. U pacientů léčených checkpoint inhibitory jsou dokonce hlášeny případy náhlé srdeční smrti. Arytmické komplikace mohou být způsobeny prakticky jakýmkoliv terapeutickým přístupem. Tromboembolická nemoc provází léčbu antracykliny, taxany, cisplatinou, VEGF inhibitory nebo tamoxifenem s tím, že riziko trombotických komplikací je obecně již ve skupině onkologických nemocných zvýšené. Léčba se při tromboembolické nemoci zpravidla přerušuje na 4 týdny a pacienti jsou zajištěni plnou antikoagulační dávkou nízkomolekulárními hepariny (LMWH).“

Kumulativní dávky rozhodují

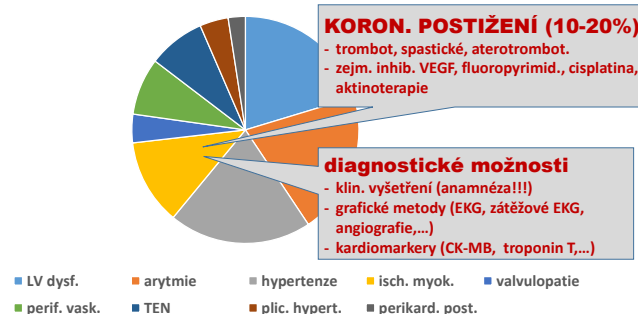
Incidence kardiotoxicity se pohybuje u většiny látek v jednotkách procent léčených pacientů. V případě antracyklinů je závislá na kumulativní dávce a při jejím překročení strmě narůstá do vysokých desítek procent. Dávka antracyklinů by tak za celou léčbu neměla překročit 350 mg/m² (6 cyklů) v kombinaci s radioterapií hrudníku, u ostatních nemocných potom 450 mg/m². Mezi rizikové faktory



Relativní výskyt jednotlivých projevů kardiotoxicity



Relativní výskyt jednotlivých projevů kardiotoxicity



▲ Přednáška prof. MUDr. Jana Bultase, CSc.

patří podávání léčby v pediatrickém nebo naopak seniorském věku, ženské pohlaví a černošské etnikum. „V rámci prevence se uplatňuje především individualizace terapie na míru konkrétnímu nemocnému, volba bezpečnějších léčebných metod, dodržování odborných doporučení zejména ohledně maximálních kumulativních dávek a do budoucna probíhá výzkum kardioprotektivních látek, které ovšem nejsou v tuto chvíli k dispozici. Léčba se opírá o přerušování kardiotoxické terapie zpravidla s vyčkááním a zopakováním diagnostických postupů s odstupem několika týdnů. Pokud dojde ke zlepšení, je ve většině případů možné v léčbě pokračovat v nižší dávce a s úzkým sledováním nemocného,“ doplnila MUDr. Ostrřížková.

Včasné odhalení kardiotoxicity je klíčové

Použití biomarkerů v detekci kardiotoxicity se věnoval prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., z Ústavu farmakologie 3. LF UK v Praze: „V detekci kardiotoxicity se používají jak tradiční biomarkery, tak

novější molekuly, hlavně v kombinaci se zavedenými působky k navýšení senzitivity a specificity testu. Mezi moderní biomarkery patří také cytokinin s pleiotropním účinkem: GDF-15 (growth differentiation factor-15) ze superrodiny cytokinů TGF- β (transforming growth factor beta). GDF-15 patří mezi modulatory zánětu, aktivuje inflamazomovou kaskádu a hraje roli v regulaci apoptózy a reparačních procesů buňky. GDF-15 rovněž zabraňuje aktivaci integrinu a tím zpomaluje agregaci trombocytů a jeho vyšší koncentrace jsou spojeny s prodlouženým časem krvácení. Koncentrace GDF-15 v krvi zjednodušeně odráží kumulativní míru systémového zánětu a oxidačního stresu v organismu. Jeho hladiny jsou elevované během celé řady kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Ke zvýšené sekreci dochází také při ischemii myokardu.“

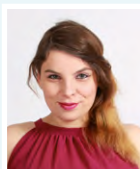
„Stanovení GDF-15 je již v současnosti možné pomocí komerčně dostupných kitů, o úhradě zdravotními pojišťovnami se teprve jedná. Použití ho bude možné v diagnostice srdečního selhání a jeho progresu, kde by v kombinaci s NT-proBNP

mohl pomoci docílit včasného záchytu ještě před rozvojem klinických příznaků nebo redukce ejekční frakce levé komory. To je v případě kardiotoxické etiologie srdečního selhání o to důležitější, že při časně detekci lze terapii vysadit a buď zvolit léčbu alternativní, nebo pacienta



▲ prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

úzce sledovat. Kromě diagnostiky ischemie a srdečního selhání je GDF-15 používán také jako marker rizika krvácení při indikaci antitrombotické léčby, kde je jedním z bodů takzvaného ABC skóre, které by do budoucna mohlo nahradit v klinické praxi již zavedené skóre HAS-BLED,“ dodal k použití biomarkerů v detekci kardiotoxicity prof. Bultas.



MUDr. Tereza Rádlová

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.



Požadavek podpory je nová e-sloužba dostupná prostřednictvím portálu DiaLog, která vám umožní kontaktovat zákaznické centrum podpory online.

Požadavek podpory – snadný a flexibilní způsob zákaznické podpory na portálu Roche Dialog

Ing. Mgr. BARBORA MOTLOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

V případě dotazu nebo potřeby asistence s analyzátory Roche tak prostřednictvím portálu DiaLog vytvoříte během několika kliknutí online žádost o podporu.

Online požadavky můžete vytvářet kdykoliv – budou zpracovány během pracovních hodin zákaznického centra, kde je budou naši zaměstnanci řešit buď vzdáleně, nebo je předají servisnímu technikovi. Na portálu poté můžete sledovat změny stavu svého požadavku až po jeho uzavření a máte také možnost stáhnout si servisní výkazy. Prostřednictvím e-sloužby máte na portálu přehled o historii servisních aktivit na vašich analyzátoch Roche.



Flexibilní přístup k zákaznickému centru

- Alternativa k telefonu při komunikaci se zákaznickým centrem
- Možnost zadávat požadavky i mimo pracovní dobu zákaznického centra



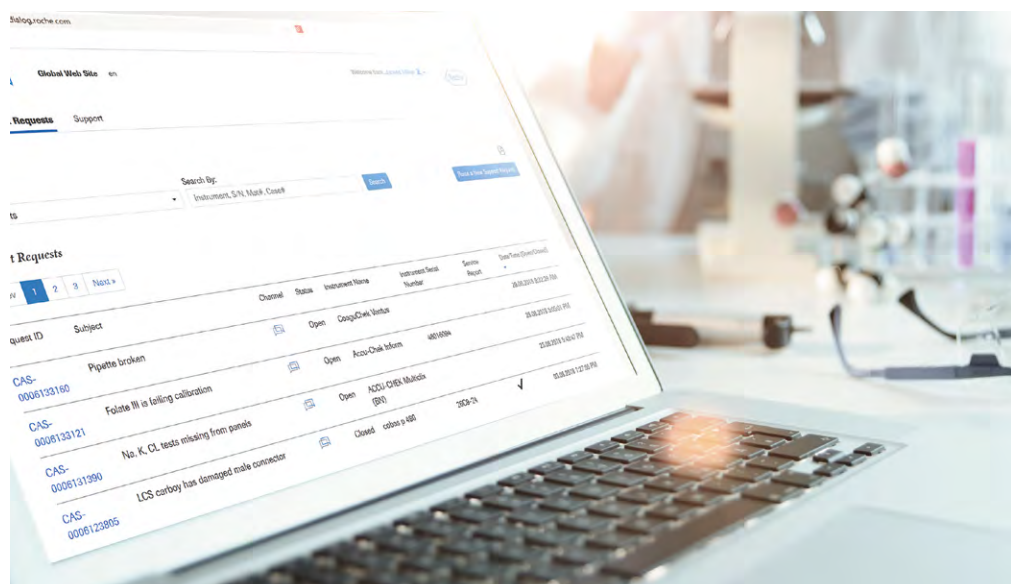
Jednoduchá navigace a zadávání požadavku

- Vytvoření požadavku během několika kliknutí
- Intuitivní uživatelské prostředí
- Řada předvyplněných polí šetřících váš čas



Proaktivní aktualizace statusu

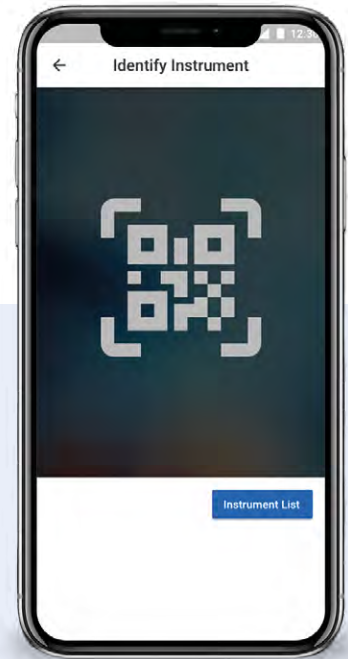
- Možnost sledovat historii a vývoj zadaných požadavků (bez ohledu na způsob jejich založení)
- Všechny související servisní aktivity a servisní výkazy na jednom místě





Kromě toho je k dispozici mobilní verze této služby, která vám umožňuje pro vytvoření požadavku naskenovat QR kód na analyzátoru Roche a jednoduše tak identifikovat daný přístroj. Pro používání mobilní verze není zapotřebí instalovat žádnou aplikaci – služba se

spouští prostřednictvím webové stránky: **www.supportrequest.roche.com**. Výhodou mobilní verze je možnost přiložit fotodokumentaci přímo z telefonu nebo tabletu, což může urychlit řešení vašeho požadavku.



Žádost o podporu (mobil)

Nejsnazší způsob, jak odeslat požadavek

- + Optimalizováno pro chytré telefony a tablety
- + Naskenujte QR kód (pokud je aplikován) na přístroji a vytvořte požadavek
- + Dostáváte aktualizace stavu prostřednictvím oznámení



Mobilní verze je k dispozici na adrese
www.supportrequest.roche.com

5 KROKŮ K VYŘEŠENÍ VAŠEHO POŽADAVKU



Roche DiaLog



Ing. Mgr. Barbora Motlová

Kontakt: barbora.motlova@roche.com

Od začátku roku 2018 pracuje na oddělení profesionálního servisu v Roche, kde má na starosti podporu servisních techniků a kontrolu dat v CRM. Kromě toho se věnuje správě uživatelů a obsahu portálu DiaLog a testuje jeho nové e-služby.



Na portále MojeMedicina.cz vám pravidelně přinášíme řadu novinek z oblasti medicíny a zdraví. K těm posledním patří stránka o vzácných onemocněních, na níž najdete krátké dokumenty o vysoce specializované péči o dětské pacienty se spinální svalovou atrofií. Přinášíme vám také záznam ze symposia o nových přístupech v oblasti diagnostiky karcinomu plic a další příběhy inspirativních osobností, které vystoupily na MEDx Talks.

Vzácná onemocnění, pokroky v diagnostice a léčbě plicních onemocnění a další inspirativní příběhy na MojeMedicina.cz

Mgr. VERONIKA BAČOVÁ

Roche s.r.o., Pharma Division

Vzácná onemocnění

„Vzácná onemocnění jsou jakékoliv nemoci, kterými trpí jeden člověk z dvou tisíc a více. Jsou to sice vzácné diagnózy, ale je jich mnoho a trpí jimi tisíce pacientů,“ říká MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., vedoucí lékařka Neuromuskulárního centra při Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, která se léčbou některých vzácných onemocnění zabývá. Den vzácných onemocnění připadá tradičně na 29. února.

K vzácným onemocněním patří např. spinální muskulární atrofie, neuromyelitida optica nebo idiopatická plicní fibróza. To vše jsou nemoci s velmi nízkým výskytem, vážné nebo život ohrožující.

Na MojeMedicina.cz jsme se v této souvislosti věnovali spinální muskulární atrofii, která postihuje přibližně 1 z 11 000 živě narozených dětí na celém světě. Obvykle je diagnostikována v dětství a jedná se o vůbec nejčastější genetickou příčinu úmrtí u kojenců. Péče o malé pacienty vyžaduje komplexní přístup, který umožňují neuromuskulární centra. Jsou to specializovaná, superkonziliární pracoviště s multidisciplinární péčí a s nadregionální působností. Zajišťují komplexní základní i specializovanou diagnostickou a terapeutickou péči o nemocné děti. Na stránce



▲ Klinika dětské neurologie FN Brno



▲ Neuromuskulární centrum při Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

www.mojemedicina.cz/neurologicka-onemocneni jsou ke zhlédnutí dva krátké dokumenty o neuromuskulárních centrech při Klinice dětské neurologie FN Motol Praha a při Klinice dětské neurologie FN Brno.

Odborníci o pokrocích v diagnostice a léčbě onemocnění plic

„Mám dvě děti, tak budu bojovat,“ říká Milan. Rakovinou plic může člověk onemocnět v každém věku. Milanovi bylo



35 let, když ji u něj lékaři zjistili. První příznaky se projeví únavou, ke které se později přidal kašel. Léčil se antibiotiky. Kašel však nepřestával. Na rentgenu plic mu pak lékaři objevili nález. Následovala bronchoskopie, která potvrdila, že se jedná o karcinom plic. Podívejte se na jeho příběh.

Diagnostika a léčba karcinomu plic znamenaly v posledních letech výrazný pokrok. O zhoubných nádorech plic a idiopatické plicní fibróze (IPF) diskutovali lékaři 25. října 2019 na satelitním sympoziu v Olomouci.

O karcinomu plic a IPF debatovali MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., a MUDr. Martina Šterclová, Ph.D. Hlavním tématem panelové diskuse byl výrazný pokrok v diagnostice a léčbě obou onemocnění, který zásadním způsobem změnil jejich vnímání a přispěl ke zlepšení kvality a prodloužení života pacientů. Důležitým tématem byla i role pacienta, protože s vývojem na straně medicíny dochází také ke změně pozice pacienta, který je informovanější a aktivnější.

Na stránce: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/zhoubne-nadory-plic.html> přinášíme záznam této panelové diskuse.



▲ pan Milan

MEDx Talks přináší další silné příběhy výjimečných lidí

Zakladatelka Kapky naděje, hvězda českého tenisu, lektorka zvládnání stresu, trenér první pomoci zážitkem, předsedkyně Klubu nemocných cystickou fibrózou nebo lektorka prevence rakoviny. To jsou lidé, kteří vyprávěli své příběhy v pořadu MEDx Talks. Všechny jsou ke zhlédnutí na www.medxtalks.cz.

„Klára s Kapkou naděje žije dál,“ říká Vendula Pizingerová, zakladatelka nadačního fondu Kapka naděje. Od roku 2000 pomáhá tento nadační fond zachraňovat dětské pacienty s poruchou krvetvorby a nádorovými onemocněními. Vendula Pizingerová, která nadační fond založila, je přesvědčena, že i kdyby Kapka naděje zachránila i jediný lidský život, tak stojí za to.

„Ten pocit vítězství nic nenahradí,“ přiznává Helena Suková, hvězda českého tenisu. V roce 2018 byla uvedena do Mezinárodní tenisové síně slávy. Má doktorát z psychologie a psychologii se v současné době i žije. Kde se v ní vzala touha soupeřit a vyhrávat?

„Nikdy nevíme, kdy náš život skončí,“ připomíná Jitka Ševčíková, lektorka zvládnání stresu. Život ji zavedl do situací, které neuměla řešit. Začala se proto věnovat technikám zvládnání stresu. Dnes učí ostatní lidi cítit se dobře i v méně příjemných podmínkách. O své životní cestě vyprávěla Jitka Ševčíková. Sledujte její příběh.

„Nenechte svého vnitřního hrdinu odpočívat,“ apeluje na všechny Ondřej Koudelela, který je spoluzakladatelem výuky první pomoci zážitkem. Absolventi takových kurzů jsou prý mnohem lépe připraveni na stres, který je s poskytováním první pomoci spojen. „Vyhledávejte dobrodružství, protože jinak si dobrodružství najde vás,“ doporučuje Ondřej Koudela.

„Nemůžu za své dítě dýchat, tak pomám jinak,“ prozrazuje Simona Zábranská, předsedkyně Klubu nemocných cystickou fibrózou. Cystická fibróza je dědičně podmíněné onemocnění, které postihuje zejména dýchací a trávicí ústrojí, ale i některé další orgány. O tom,



▲ Vendula Pizingerová, Helena Suková, Jitka Ševčíková, Ondřej Koudela



▲ Simona Zábranská, Adéla Štekrtová, Tamara Fořtová

jak vypadá péče o pacienty s tímto onemocněním, vypráví předsedkyně Klubu nemocných cystickou fibrózou Simona Zábranská.

„Loono nás naučilo, že *nemůžu* neexistuje,“ svěřily se medičky Adéla Štekrtová a Tamara Fořtová, školitelky organizace Loono. Učí veřejnost o prevenci infarktu, mozkové mrtvice nebo rakoviny. Jak se připravovaly na studium medicíny? Jaká byla jejich očekávání a následná realita? Co je přivedlo do organizace Loono a jaká je jejich motivace vzdělávat veřejnost?

Všechny příběhy můžete zhlédnout na www.medxtalks.cz nebo na YouTube kanále Roche Česká republika.



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.



Když vám někdo bude tvrdit, že má nejlepší recept na perníčky, tak se koukněte, jestli nemá náhodou ten náš. To pak vážně nelže. Není po mé babičce ani po manželově babičce, jak to všichni s oblibou mají, ale po babičce úplně cizí, z chatové osady v jižních Čechách. Pekla je a rozdávala jako pomlázku každé Velikonoce. (Takypletla všem novorozěným miminkům z osady bačkůrky, i těm našim, ty ale ještě neumím. Než budu babča, musím se pochlapit.) Perníčky jsou měkké už po upečení a vážně k „sežrání“.

Jaro by se mělo oslavit... Nejlepší perníčky

JANA STRNADOVÁ

Roche s.r.o., Diagnostics Division



Na těsto potřebujete: 650 g hladké mouky, 4 vejce, 100 g medu, 250 g cukru moučka, 50 g másla, 2 lžičky jedlé sody, 1 plnou lžičku perníkového koření, 1 žloutek rozmíchaný s trochou mléka na potřetí po upečení.

Toto množství vystačí opravdu pro celou osadu, takže pokud chcete jen trochu na chuť a ozdobení velikonočního stolu, stačí vám čtvrtina. Ani tak se nevejde na jeden plech.

A teď rady nad zlato, aby se perníčky opravdu povedly! Všechny ingredience by měly mít pokojovou teplotu. Obzvláště se v tomto směru věnujte máslu. Pokud máte fofr, pomozte si pár sekundami rozmrazovacího režimu v mikrovlnce, jen by nemělo být tekuté. Použijte opravdu máslo, nic jiného. Jeho rostlinné sestřeni- ce a bratrance mají nejen při pečení jiné vlastnosti, obsah vody i vůni. Cholesterolu se nebojte, už je to prý zase jinak, tedy tak jako od počátku máselné výroby a konzumace. Čerstvé máslo od zdravé kravky je prostě požehnaní. Med je nejlepší od včelaře. Má optimální konzistenci a ta se odrazí i ve struktuře těsta. Koření si můžete

utlouct sami, pokud máte doma možnost namíchat nové koření, hřebíček, skořici, badyán a fenykl, a můžete přidat i kardamom. Pakliže chcete tmavší perníčky, přidejte lžičku kakaa. Jestliže chcete použít cukr třtinový, jelikož je tak voňavý, až čichové buňky pláčou štěstím, a neseženete ho jako moučku, nebojte se ho prohnat mixérem.

Nejdřív smíchejte suché přísady, ať se vám rovnoměrně promíchají, potom do nich vpracujte měkké máslo a až poté všechno spojte vajíčky a medem. Ale to je rada pro většinu těst na cukroví. Těsto zabalte do fólie nebo ho na talířku přiklopte miskou a nechte uležet v ledničce. Hodina je nutné zlo, přes noc to bude paráda, a pokud se zadaří udělat ho před víkendem stráveným někde s přáteli, také se nic nestane. Perníkové těsto je nejlepší uleželé. Těsto si před vyválením dobře podsypejte, medík pěkně lepí. Na maličké tvary stačí tloušťka asi 3 mm, velké mohou mít i 4 mm. Na plech je nevhodnější pečicí papír – nic se nepřilepí a nemusíte otřepávat mouku. Dávejte perníčky dost daleko od sebe, nafouknou se a mohli byste mít místo jednotlivých tvarů korpus na perníkový koláč. Ovšem

vezměte to jako návod, co s perníkem, pokud se vám toto stane. Promazat máslovým krémem, dát uležet a rodina vás bude milovat. (Tentokrát jsem to měla tak tak.) Perníčky ničím nepotřete a pečte na 180 °C dozlatova. Jakmile začnou odspodu tmavnout, šup s nimi z trouby ven. Zaspíte-li, přichází ke slovu opilování perníčků struhadlem, aby si nikdo nevšiml. Po upečení je ihned potřete žloutkem rozmíchaným s trochou mléka. Na horkých perníčcích se zapeče a naleští je. Kdybyste si perníčky potřeli před upečením, zbytečně absorbují vlhkost a víc ztrácí tvar. Pak si je můžete vesele nazdobit.

Na královskou polevu budete potřebovat: bílek, moučkový cukr – pečlivě přesátý přes jemné sítko, kukuřičný nebo bramborový škrob – na cca 6 plných lžic cukru dejte asi 1 lžičku škrobu. Jedlé barvičky – u nás jediné přírodní. Jednak to lépe chutná a jednak nebudete potřebovat prášky ani na alergii, ani na bolení hlavy: **žlutá** – kurkuma, žlutá řepa nebo šafrán (pozor, kurkuma je pikantní, ale někomu to opravdu chutná); **ružová** – červená řepa, ostružiny; **oranžová** – smíchat kurkumu nebo šafrán nejlépe s řepou, můžete zkusit i mrkvovou šťávu, ale barva je málo výrazná; **zelená** – čaj matcha v prášku. Kurkumu a šafrán je potřeba nejdříve rozpustit v kapce vody, čerstvou kurkumu můžete nastrouhat a vymácat přes sítko, stejně tak ostružiny a jemně nastrouhanou řepu. Matchu tam můžete „matchkat“ rovnou. U mokrych barviček počítejte s naředěním celkové hmoty, ale u fondánu to není taková komplikace jako třeba u polevy. Nejlepší je obarvit nejdříve cukr.

Přeji radost při kuchtění, kreativitu při zdobení, dobrou chuť při konzumaci a především krásné jaro!



Jana Strnadová

Roche s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: jana.strnadova@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje již od roku 2007, kdy nastoupila do oddělení logistiky jako Customer Service Coordinator. Později začala pracovat na pozici asistentky v oddělení technického servisu. Ve svém volném čase se věnuje ilustrování sci-fi a fantasy literatury. Radost jí přináší nejenom malování a s ním spojená četba, ale například i šití cosplayových kostýmů, běh, badminton a čas strávený s rodinou a pejsky.

Vychází čtvrtletně, uzávěrka tohoto čísla: 14. 2. 2020. Časopis je možné bezplatně objednat na adrese vydavatele či zaslání zrušit na webu časopisu: www.labor-aktuell.cz. Stanoviska a názory podepsaných příspěvků se nemusí shodovat se stanovisky a názory redakce a vydavatele.

Copyright © Roche 2020. Registrace MK ČR 7374, ISSN 1214-7672.

Foto na obálce: 3D ilustrace znázorňuje *Staphylococcus aureus* na černém pozadí, autor sonorileto, doplněno ilustrací ležícího miminka, autor Valenta. Obojí Shutterstock.

