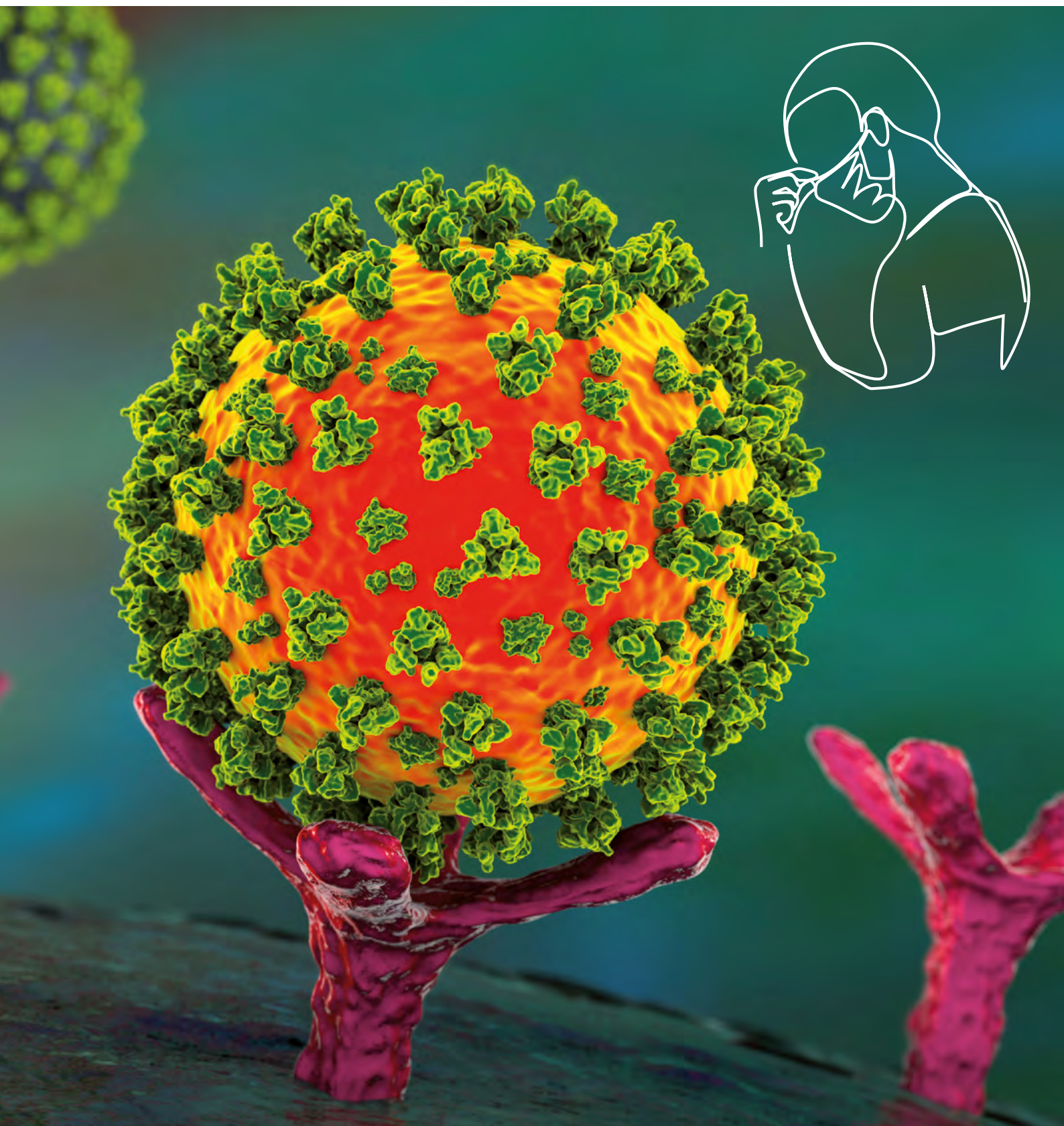


LABOR AKTUELL

ročník 24 | číslo 2 | rok 2020

Časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice



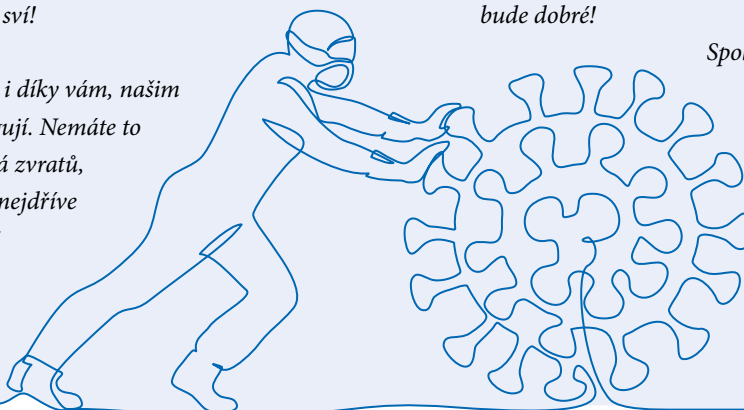
Vážení čtenáři,

také si všímáte, jak nás doba zoceluje? Onehdy jsem šla nocí temnou venčit psy, zamýšlená nad nesmrtelností chrousta. Všude liduprázdno, ticho. Dvě ráno, všední den. Otáčím se kolem rohu domu a báb – srazila jsem se s „maníkem“ s černým hadrem přes obličej. Před několika měsíci bych se asi společensky znemožnila, ale teď jsme se vzájemně zdvořile omluvili a popřáli si dobrou noc. Úlek se nekonal. Vzezření bankovního lupiče z komiksů za pandemie neohromí. Až později jsem si uvědomila bizarnost oné situace a srdečně se zasmála.

Naše víceméně poklidné životy zasáhla spousta nepředvídatelných nejistot. Okem neviditelný vir se zdá mít pod palcem něco tak „nezměrného“, jako je globální ekonomika. Zvykli jsme si, že vyspělý svět již nějakou dobu „kosí“ spíše obezita a s ní spojená onemocnění, ale chřipka?!

Je více než pravděpodobné, že jsou tací, kteří zneužívají nového „výjimečného“ a zranitelného stavu našich duší a neváhají námi manipulovat jak se stádem zmatených ovcí za letní bouřky. Nevíme, zda či kdy nás zase zaženou do domácích vězení, nebo jestli děti nastoupí v září do škol. Mnozí z nás místo k moři jeli (nevím, zda skutečně na podnět nesčetných billboardů) jen na výlet za humna. Panují dohady, že se opět uzavrou hranice. Nebo jak a jestli vůbec proběhnou volby – ale předvolební kampaně jsou vlastně již docela rozjeté, nezdá se vám? No v porovnání s tím, že jedu na dovolenou a nevím, jestli tam dostanu nějaké jídlo, je jasná má ženská malichernost. Na svou omluvu mohu jen uvést, že vzhledem k tomu, že se jedná o několikadenní vysokohorskou túru, kde člověk počítá každý gram nesený na zádech (nejsem žádný Rambo), to považují za kruciální. Nedovolím si ale stěžovat na boudaře, vždyť jsme v extrémní situaci a jde o lidské životy. Nebo nejde? Jaká je realita bez příkras? A jak to vidí naše ministerstvo? Zkuste si vyhodnotit sami s daty www.nzip.cz. Nenechte se naštvat politiky, nenechte se vykolejit a buďte sami sebou. Posílení krizí, ale stále sví!

Zdravotnická zařízení i díky vám, našim milým čtenářům, fungují. Nemáte to jednoduché. Doba plná zvrátí, jak na horské dráze – nejdříve se všichni mobilizovali do krizových stavů, aby následně došlo k dramatickému



poklesu plánovaných výkonů. Zpestření přinášejí matrice vzájemné zastupitelnosti/nenahraditelnosti, díky nimž se například nemám „naživo“ potkat s kolegyní, se kterou ale naneštěstí potřebuji mluvit každý den dokonce několikrát. Dále to jsou dovolené, při kterých je ovšem také potřeba zajistit nepřetržité fungování provozu.



V tomto čísle časopisu máme tři výrazná témata – jedním z nich je bezesporu zmiňovaný „třídí nepřítel“ COVID-19. Další téma se týká už nás, naší hlavy, paměti, schopnosti pojmenovat věci, vyjádřit myšlenku a také najít cestu domů. Dnes je to docela fajn, ale rozeznám za pár let své milované od lupičů číhajících ve tmě? Jaký je svět plný neznámých lidí, kteří tvrdí opak? Téma demence, Alzheimerovy choroby je tíživé. Ale třeba máme naději, tedy doufám. K naději mne vede příslib efektivní prevence, včasné diagnostiky a možná v budoucnu i farmakologické léčby. Třetím z témat je schopnost počítí nového života. Sice se zdá, že budeme mít boom COVIDových dětí, počatých z podobných důvodů jako děti Husákovy, ale téma fertility je důležité, neb co jsme bez našich dětí? A kdy je ta pravá chvíle si je „pořídít“? Kazuistiky, které popisují život takový, jaký skutečně je, vás přivedou na jiné myšlenky. Z každé krize (pandemie) by si člověk měl odnést poučení (paměť) a vzchopit se k novému životu (ovariální rezerva). Aneb co tě nezabije, to tě posílí!






Přátelé, držme se sebe a svého zdravého rozumu a všechno bude dobré!

Společně a srdečně


Kateřina Málková,
šéfredaktorka časopisu

P.S. Na chatě vařili. K tomu bylo také potřeba snížit váhu batohu a sníst i záložní pamlsky. Takže zase nezhubnu. Vaše K.





KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY

-  Úloha a indikace k vyšetření antimülleriánského hormonu (AMH) v ordinaci praktického gynekologa **4**
MUDr. Filip Berger
-  Ovariální rezerva? Známa neznámá pro české ženy **9**
Klára Křížová
-  Význam biomarkeru AMH při diagnostice a monitorování syndromu polycystických ovaríí (PCOS) **11**
MUDr. Štěpán Machač, Ph.D.
-  Data a jejich současný management ve zdravotnictví **14**
MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D., MBA
-  Alzheimerova choroba **20**
redakční příspěvek

ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ

-  Porovnání dvou analytických metod stanovení neurodegenerativních markerů β -amyloidu 1-42, celkového tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu 181 **21**
RNDr. Pavlína Kušnierová, Ph.D. a kol.

KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY

-  Prevence demence **27**
Mgr. Lucie Hájková, Mgr. Martina Mátlová
-  Informační příručka ke COVID-19 **30**
redakční příspěvek
-  Interleukin-6 v čase koronaviru **32**
MUDr. Tereza Rádl
-  IL-6 aktuálně **36**
redakční příspěvek


ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ

-  Srovnání naměřených výsledků D-dimerů POCT přístrojem cobas h 232 s výsledky získanými z laboratorních analyzátorů **38**
doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc., Mgr. Ivana Malíková, Bc. Petra Linhartová


PŘEDSTAVUJEME...

-  Představujeme eLabDoc v3.0 **42**
Kateřina Málková

UDÁLOSTI VE ZKRATCE

-  Druhý ročník soutěže Czech DIGI@MED Award, letos se dvěma novinkami **44**
Ivana Kalmusová

NOVINKY NA MOJEMEDICINA.CZ

-  Příběh Františka, hemofilie a COVID a nová kampaň Nečekej na lavičce **45**
Mgr. Veronika Bačová

Z KUCHYNĚ ROCHE

-  Antipasti **47**
Lukas Müller



Cílem tohoto nahlédnutí do ordinace ambulantního gynekologa není komplexní pojednání o podstatě molekuly AMH, jejím vzniku, vývoji a rozdílných hladinách v etapách životě ženy (případně muže), ale o možném zařazení antimülleriánského hormonu do běžných diagnostických algoritmů v souvislosti s vyšetřováním a zhodnocením plodnosti ženy.

Úloha a indikace k vyšetření antimülleriánského hormonu (AMH) v ordinaci praktického gynekologa

MUDr. FILIP BERGER

FEMINOS s.r.o., gynekologicko-porodnická ambulance, Ostrov

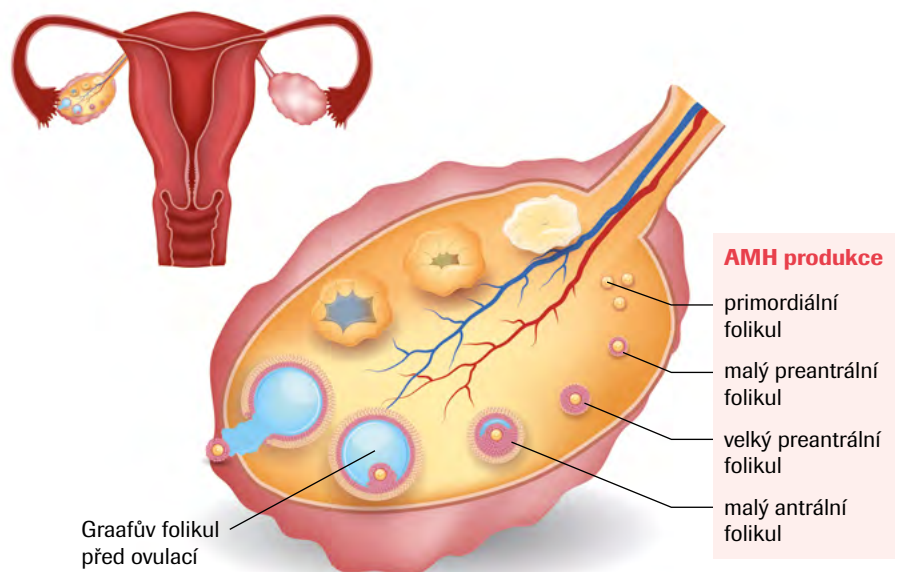
Víme-li, že...

- se antimülleriánský hormon tvoří v granulózniích buňkách ovaria,
- snižuje citlivost senzitivních tkání na účinek folikulostimulačního hormonu (FSH),
- inhibuje vývoj preantrálních a sekundárních folikulů,
- jeho hladina je přímo úměrná ovariální rezervě, tzn. koresponduje s parametrickým koeficientem používaným v asistované reprodukci, tzv. AFC (Antral Follicle Count),
- jeho pokles předchází vzestupu FSH v časové ose věku ženy,

- jeho nízká hladina v arbitrážně fertilním věku predikuje předčasně ovariální selhání (POF),
- jeho hladina se nemění v závislosti na menstruačním či ovariálním cyklu,
- jeho hladina nekorresponduje s inzulinovou rezistencí či BMI a množstvím tuku v těle,
- se jedná o spolehlivý onkomarker u některých ovariálních tumorů,
- byť je primárně využíván v gynekologii, lze jej zařadit i do vyšetřovacích schémat v rámci diagnostiky poruch diferenciaci pohlavního vývoje u dětí,

pak je vyšetřování AMH zajisté nezastupitelné v indikovaných případech a mnohdy poslouží jako zásadní výsledek při rozhodování o taktice léčby či dalším diagnostickém postupu.

Možnost „osahat si“ tuto laboratorní vyšetřovací metodu jsem dostal v rámci praxe v IVF centru. Tehdy jsem se mohl věnovat i početné podskupině



▲ *Produkce AMH během cyklu. AMH produkován granulózniimi buňkami folikulu*



neploďných párů ve zralém věku, převážně z řad zahraničních pacientů, kteří přijížděli na konzultaci a terapii s mnohdy objemným množstvím všemožných vyšetření včetně laboratorních. Některá vyšetření občas postrádala hlavu i patu a byla provedena v rámci zoufalé snahy najít příčinu – v dobrém úmyslu dopomoci k úspěchu – v rámci časosběru vyšetřování při tzv. reprodukční turistice. Mnohá vyšetření byla indikována i naslepo v rámci „laboratorních balíčků“ a z tohoto širokého a pestrého souboru výsledků a dat tu a tam „čouhalo“ něco exotického, resp. v běžné lékařské praxi v Čechách dosud mně neznámého, a tím byl právě antimüllerínský hormon.

Nebylo těžké dohledat a nastudovat si, co je to za marker, a postupně jej začít používat v rámci diagnosticko-terapeutického rozhodování. Ve spolupráci s místní laboratorní se povedlo toto vyšetření zařadit do běžného portfolia. Zprvu, jak už to při prošlapování terénu bývá, to byly krůčky opatrné a výsledky napínavě očekávané. Občas jsme museli vyšetření i opakovat, to v případě, že výsledek neodpovídal předpokladu, nezapadal do diagnózy nebo byl „tak nějak mimo“. Dílem analytické i preanalytické chyby, taktéž i mylnou pracovní diagnózou se časem vše ustálilo a výsledky začaly zapadat a hlavně pomáhat v rozhodování, co s pacientkou. Byť to byly „časy dřevní“, jsem

za ně nesmírně rád, protože právě díky této zkušenosti jsem marker AMH pojal za jednoznačného pomocníka a nyní ho s plnou důvěrou používám nejen jako diagnostické kritérium, ale i jako nástroj edukačně motivační, což bych rád ukázal na několika kazuistikách.

Jedná se o pacientky již ze standardního obvodu, z běžné gynekologické ordinace, nikoliv o výběr z IVF centra, ve kterém již nepracuji, naopak s ním následně spolupracuji.

Pacientka č. 1, 28 let

Nuligravida (žena, který nebyla dosud těhotná), gynekologická anamnéza bez

pozoruhodností, dosud nikdy vážněji nestonala, hyperalimentární hypoaktivní obezita, partner mladý, zdravý s normospermiogramem. Při vstupním vyšetření suspektní ultrazvukový obraz, resp. patologická folikulární struktura vzhledem k věku, resp. AFC 8 (počet antrálních folikulů). Provedeno vyšetření hormonálních parametrů včetně AMH. (Pozn.: Nikdy nenabízím stanovení AMH bez ultrazvukového vyšetření vaječnicků.) Vedlejším výsledkem byla demaskovaná, dosud neléčená hypotyreóza a patologický výsledek AMH, resp. 0,8 g/ml. Pacientka referována do centra asistované reprodukce, absolvovala IVF cyklus se ziskem 6 oocytů, po jejich fertilizaci a kultivaci bylo k embryotransferu dostupné pouze 1 embryo. Následná gravidita ukončena ve 33. týdnu pro předčasný odtok plodové vody a patologickou polohu plodu císařským řezem. Léčba hypotyreózy se příznivě podepsala na redukcii hmotnosti.

Závěr: Indikované vyšetření AMH, správné zařazení do IVF programu dle výsledku stimulace a zisku oocytů.

Doporučení: Lze očekávat kratší fertilitní fázi a předčasnou menopauzu.

Pacientka č. 2, 29 let

Po změně gynekologa (který nepoužíval ke své praxi ultrazvukové vyšetření) v rámci běžné preventivní kontroly





vysloveno podezření na sníženou reprodukční funkci vaječníků pro sonografický vzhled ovarii, resp. hodnoty AFC. Doporučeno vysadit hormonální antikoncepci a nebránit se případné graviditě. S postupem pacientka souhlasila a po půl roce neúspěchu se dostavila na konzultaci. Nález identický, doporučeno vyšetření AMH a dle výsledku další postup. Pro hodnotu 0,5 ve 29 letech jako dosud zdravá bez vedlejších chorob odeslána do IVF

plánované rodičovství, jelikož dosud nuligravida (žena, který nebyla dosud těhotná) a AFC obraz vaječníků, by není jednoznačně patologický, vzbuzuje podezření na sníženou ovariální rezervu. Pacientka v žádném případě těhotenství neplánuje, chce se věnovat pracovní kariéře, cestování a cituji „nechci si omezovat dosavadní životní komfort“. Nabídnu možnosť vyšetřit AMH pro podporu pracovní

Pacientka č. 4, 33 let

Snaha o graviditu s identickým manželem, resp. předchozí gravidita dosažena snadno, dcera 4 roky, porozena spontánně v termínu ve Vietnamu, nyní pár žije v ČR. Při rutinním gynekologickém vyšetření neshledány atypie, resp. nález v normě, opakovaně potvrzena ovulace. Doporučeno vyšetření spermogramu manžela, který toto vyšetření odmítá, jelikož se cítí zdravý. Naopak pacientka bere snahu do svých rukou a požaduje vyšetření AMH, jelikož se to dočetla na internetu a kamarádka to vyšetření také měla. Znovu doporučeno vyšetření spermogramu a vzhledem k svízelně ovlivnitelné hrdosti manžela vyhovují a vyšetření AMH s hodnotou 3,7.

Závěr: Atypicky využitý odběr krve na vyšetření AMH, který napomohl k vyšetření sekundárně neplodného páru. Manžel přizván na konzultaci a „pod tíhou čísla normální hladiny AMH 3,7“ aneb tváří v tvář datům z vyšetření, které bylo provedeno v režimu samoplátce, jej bere na zřetel a následné vyšetření prokazuje závažnou oligoasthenospermii (snížený počet spermií a jejich snížená pohyblivost).

Dodatek: Lze jen spekulovat, zda se na mužské plodnosti v tomto případě podepsal pouze čas, nebo jiný životní rytmus a slovanské stravovací návyky, každopádně mírná finanční zátěž spojená s provedeným vyšetřením a výsledek „černé na bílém“ dopomohly přijmout situaci za svou a pár odeslán do IVF centra z indikace partnera, nikoliv pacientky.

Pacientka č. 5, 44 let

Při pravidelné gynekologické kontrole vyzvána k vysazení hormonální antikoncepce, která vyhodnocena jako overtreatment (zbytečné léčebné opatření) vzhledem k folikulární struktuře vaječníků. Jelikož se obává gravidity, chce i nadále pokračovat v jejím užívání. Nabídnu možnosť „jak ušetřit za antikoncepcí“,



centra, kde suspektní diagnóza potvrzena ziskem pouhých 5 oocytů, resp. po jejich fertilizaci došlo k zástavě vývoje všech embryí.

Po tomto neúspěchu došlo k rozchodu páru. Pacientka se do roka seznámila a s novým partnerem absolvovala 2. IVF cyklus se ziskem 4 oocytů, resp. 2 embryí. Po embryotransferu obou embryí došlo k vývoji 1 plodu. Gravidita ukončena spontánním porodem zdravé dcery.

Závěr: Indikované vyšetření AMH, správné zařazení do IVF programu dle výsledku stimulace, zisku oocytů a vývoje embryí. Názorný příklad, že nízká hladina AMH je nejen přímo úměrná ovariální rezervě, ale i eventuelní kvalitě oocytů.

Pacientka č. 3, 30 let

V rámci každoroční gynekologické kontroly byla dotázána na případné

diagnózy – souhlasí, výsledek AMH byl 1,3. S hodnotou seznámena s přáním vyšetření absolvovat do roka znovu. Za 11 měsíců vyšetřena podruhé s výsledkem AMH 1,0. Rozhoduje se životní styl neměnit a o případné graviditě začíná uvažovat. Za půl roku se dostaví k dalšímu AMH vyšetření. 3. vyšetření absolvovala po rozchodu s partnerem (který otěhotněl s jinou partnerkou!), hodnota AMH 0,8. Pacientka nyní bez partnera.

Závěr: Jeden z příkladů, jak může probíhat rozhovor s pacientkou, kdy se pokusíte odvázněně poukázat na to, že existuje riziko snížené plodnosti postavené na hodnotě AFC a následně potvrzené hodnotou AMH. Přesto bych se nebál znovu, s jistou mírou opatrnosti, ale i rizika stresu pacientky, poučit ženu, že existuje podezření na snížení její reprodukční schopnosti. Toto je úloha praktického gynekologa.



resp. absolvovat laboratorní test na hladinu AMH. Souhlasí a po výsledku AMH 0,2 vysazuje antikoncepci. Následné menstruační cykly nepravidelné typu oligomenorea (chybějící menstruace nebo velmi dlouhé menstruační intervaly).

Závěr: Správně doporučený test AMH tentokrát na neplodnost.

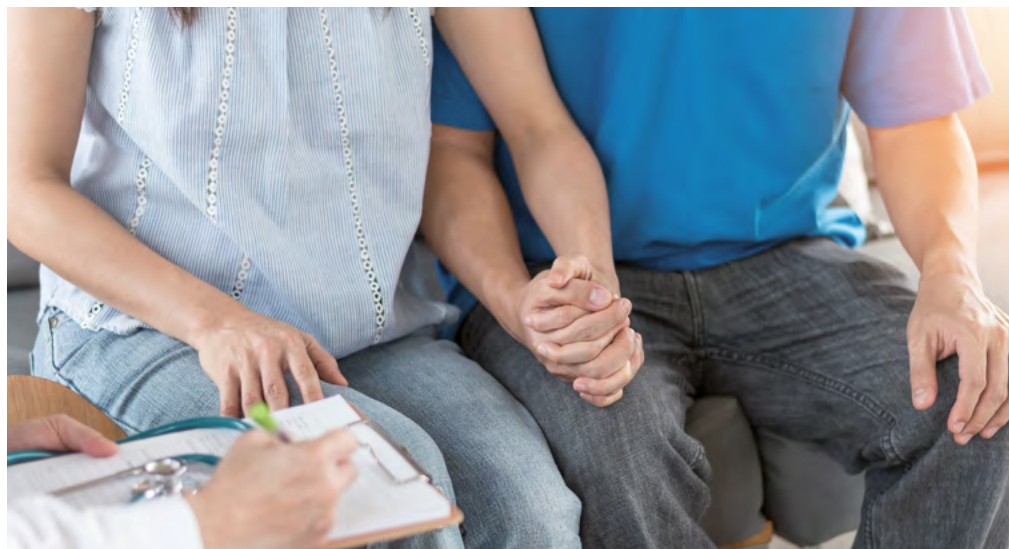
Pacientka č. 6, 46 let

První vyšetření v ordinaci po přestěhování do nového bydliště za novým, dosud bezdětným přítelem. V anamnéze 2x porod před 21, resp. 17 lety s 1. partnerem/manželem, 2x legální interrupce na žádost s druhým partnerem, nyní snaha o graviditu s novým partnerem 2 roky, resp. absolvovala 3x IVF cyklus s negativním výsledkem (počty oocytů a následně vzniklých embryí neumí přesně spočítat, ale vždy bylo k transferu pouze jedno embryo a žádné k případné kryokonzervaci). Nyní v plánu návštěva nového IVF centra zde v regionu. V rámci vstupního vyšetření, kde patologická ovariální struktura pravého ovaria (není patrný žádný antrální folikul) a struktura kontralaterálního vaječníku odpovídá věku a opakovaným IVF aktivitám, doporučeno před případnou další asistovanou reprodukcí dovyšetřit AMH v režimu samoplátce. Nejprve nesouhlasí pro finanční náročnost testu. Za měsíc provedeno vyšetření AMH s výsledkem 0,4 ng/ml. Poučena o výsledku a vzhledem k hodnotě a dosavadním neúspěchům poučena i o možnosti požádat centrum asistované reprodukce o zařazení do programu darovaného oocytu.

Závěr: Byť hodnota 0,4 není jednoznačně kritická a jistě připouští možnost dosáhnout gravidity pokročilou laboratorní technikou, je na zvážení, zda nemalá ekonomická náročnost asi posledního IVF cyklu hrazeného kompletně pacientkou není méně perspektivní než identicky pojišťovnou nehrazený cyklus, avšak s darovaným oocytom, kde je perspektiva úspěchu jistě násobně vyšší.

Pacientka č. 7, 30 let

Nuligravida (žena, který nebyla dosud těhotná), zdravá, manžel bezdětný, zdravý, rodinná anamnéza bez pozoruhodností, oba zaměstnaní, vlastní bydlení, ani jeden neplánuje rodičovství. Při pravidelné gynekologické kontrole vysloveno podezření na sníženou ovariální rezervu a doporučeno vyšetření AMH. Byť nemá přání otěhotnět, souhlasí, výsledek AMH 2,8 ng/ml. Seznámena s výsledkem. Požádáno o vyšetření na pracovišti s kvalitnějším ultrasonografem. Souhlasí, zde opět suspektní vzhled ovarii (nízká hodnota AFC). Navržen kontrolní odběr k vyloučení laboratorní chyby, souhlasí.



Druhý odběr 2,9 ng/ml. Kontaktována laboratoř pro neshodu s klinickým nálezem a laboratorním výsledkem, provedena kontrola metody, kde přehodnocený výsledek potvrzuje předchozí hodnoty vyšetření. Seznámena s výsledky, vyslovena omluva za falešně pozitivní sonografický nález. Do půl roku se pacientka rozhodla otěhotnět, následně porodila v termínu zdravou dceru. Během rodičovské dovolené dala výpověď a otěhotněla znovu.

Závěr: Chybně interpretovaný ultrazvukový nález vedoucí k potenciálně stresujícímu výsledku vyšetření, které sice diagnózu nepotvrdilo, ale je otázkou, zda přidalo na klidu, či vzbudilo nedůvěru

v laboratorní test, nebo zpochybnilo důvěru v gynekologa.

Dodatek: Pacientka se následně vyjádřila, že díky graviditě se vzmohla na odkládanou výpověď a je za své rozhodnutí nyní ráda, aneb jak chyba sonografisty vedla k malému happy endu.

Pacientka č. 8, 30 let

Nuligravida (žena, který nebyla dosud těhotná), astenie (BMI 16,7), celiakie, gynekologická anamnéza bez pozoruhodností, partner zdravý, dosud bezdětný, snaha o početí 3 roky – první vyšetření v ordinaci. Po vyšetření vysloveno podezření

na výrazně sníženou funkci vaječnicků, nabídnuto hormonální vyšetření včetně AMH, se kterým sice souhlasí, ale je výrazně zaskočena, až šokována, že by mohla být ve 30 letech postižena na plodnosti, jelikož byla dosud ujišťována předchozím lékařem, že je to na vrub celiakie a vyhublosti. Výsledek 0,4 ng/ml oplakala. Vedlejším nálezem autoimunní tyreoiditida a hypotyreóza. Doporučena do IVF centra po předchozím vyšetření u endokrinologa, kde vysloveno podezření na prediabetes, zahájena léčba onemocnění štítné žlázy. IVF intervence v plánu po normalizaci endokrinních funkcí.

Závěr: Díky přání otěhotnět a správně indikovanému vyšetření AMH spolu



s dalšími hormonálními faktory odhalena komplexnější autoimunitní porucha, která u celiaků není výjimečná, a jistě tak byla zkrácena cesta k zahájení IVF intervence, byť s nejistým výsledkem.

Pacientka č. 9, 19 let

Dostavila se s matkou ke gynekologickému vyšetření s požadavkem na změnu gynekologa, resp. změnu dosavadní hormonální antikoncepce pro její nedostatečný efekt (zkrácený menstruační cyklus, akné), a dále s podezřením, zda nemá endometriózu jako matka i babička. V rámci vstupního vyšetření vysloveno podezření na závažné onemocnění vaječníku, resp. dle ultrazvukového nálezu výrazně redukováná folikulární rezerva. O nálezu se vši naléhavostí, ale i možnosti falešné pozitivivity

vyslovené jen na základě AFC byla počtena za přítomnosti matky. Požádána na nepokračování v užívání hormonální antikoncepce a kontrola za 2 měsíce k přehodnocení netlumené folikulární struktury vaječníku. Pro identicky patologický nálezu odebrán AMH s výsledkem 0,6.

K interpretaci výsledku přizvána matka pacientky a poučena o potvrzení na podezření onemocnění vaječníků, kde je již nyní ve věku 19 let výrazně snížena plodnost a hrozba POF (předčasného ovariálního selhání) ještě před zahájením reprodukčních aktivit. Doporučeno kontaktovat centrum asistované reprodukce a pacientku zařadit do programu preventivního zamrazení oocytů.

Závěr: Včasný záchyt pacientky s hrozbou POF.

Doporučení: Nabízet vyšetření AMH při podezření na sníženou ovariální rezervu

i za cenu šokujících výsledků, které mohou při včasné zisku kvalitních oocytů předejít neplodnosti ještě před zahájením aktivit vedoucích ke graviditě. Dále pak nabízet vyšetření AMH u pacientek, které v dětství, adolescenci či mládí absolvovaly onkologickou terapii, byť nyní nemají snahu o graviditu.

Z uvedených kazuistik vyplývá, že **stanovení antimüllerianského hormonu má jistě své místo jak v ordinaci praktického gynekologa**, tak je rutinně vyšetřováno na IVF klinikách a jistě nezastupitelnou roli sehrává při dispenzarizaci vybraných pacientek s onkologickým onemocněním, při nádorech z buněk granulózy, kde by jeho hladina měla být ideálně neměřitelná, a stává se tak specifickým onkomarkerem u tohoto vzácnějšího tumoru (v naší ambulanci jsme jej v této indikaci zatím, naštěstí, nevyužili).

Interpretace výsledku AMH není složitá, pokud se jej využívá přiměřeně a adekvátně situaci.

Jeho nadužívání je stejně chybné jako jeho nevyužívání. Mnohdy se gynekolog pohybuje na tenkém ledě, jelikož si musí zvolit způsob a cestu, jak nevídanou a delikátní informaci, jakou je plodnost ženy, sdělit, a právě moderní laboratorní vyšetření mu může být praktickým nástrojem a pomocníkem, jak pesimistický závěr stravitelně transformovat v úspěšnou léčbu vedoucí k porodu zdravého dítěte.



MUDr. Filip Berger

FEMINOS s.r.o., gynekologicko-porodnická ambulance Ostrov, Hroznětínská 350, Ostrov
Kontakt: feminos@email.cz

Naděšený gynekolog, vášnivý cyklista. Denně dává za pravdu antickým učencům aneb varium et mutabile semper femina.



Portál www.zena.in.cz je lifestylový online deník pro ženy, který působí na českém internetu již 20 let. Jedná se o komunitní portál, jehož prostřednictvím redakce komunikuje se svými stálými čtenářkami a pracuje s nimi. Měsíční návštěvnost webu www.zena-in.cz se pohybuje kolem jednoho milionu uživatelů. V rámci rubriky Zdraví zde probíhají speciály na témata týkající se různých onemocnění nebo zdravotních problémů. Zdravotní speciál je po dobu, kdy je aktivní, komunikován na hlavní straně portálu www.zena-in.cz a čtenářky se tak jednoduše dostanou na všechny uveřejněné články, které jsou ke speciálu publikovány. Články jsou navíc propojeny klíčovými slovy, takže jsou snadno dohledatelné pomocí vyhledávačů.

Ovariální rezerva? Známá neznámá pro české ženy

KLÁRA KRÍŽOVÁ

www.zena-in.cz

Rádi jsme ve spolupráci se společností Roche Diagnostics Division realizovali z našeho pohledu velmi důležité téma pro ženy v produktivním věku, které se týkalo možnosti otěhotnění. **Zdravotní speciál jsme výstižně nazvali „Zjistěte, jak dlouho můžete počkat s těhotenstvím a jaká je rezerva vašich vajíček“.**

V rámci speciálu redakce připravila čtyři zajímavé články a současně zrealizovala výzkum mezi svými čtenářkami. Zajímalo nás, jak ženy vnímají problematiku plánovaného rodičovství, možnost a překážky otěhotnění, a také to, zda ví, že mají možnost se otestovat, aby věděly, jakou zásobu vajíček mají ve vaječnicích (tzv. ovariální rezerva). Články jsme se snažili napsat čtivě a pro čtenářky srozumitelně, aby co nejlépe porozuměly všem sdělením. Setkali jsme se totiž s tím, že ženy ve věku od 20 do 30 let často neví, co znamená slovo ovarium (vaječník). V článcích jsme se snažili čtenářkám mimo jiné vysvětlit, co je AMH test a jaké benefity ženám přináší.

V rámci Zdravotního speciálu byl na Žena-in realizován dotazníkový průzkum, kterého se zúčastnilo celkem **1 030** čtenářek. Otázky se týkaly znalostí a povědomí žen o vajíčkách v jejich těle a ovariální rezervě. Výsledky jsme zpracovali do tohoto článku.

Upoutávky na uveřejněné články se objevily také na portálu www.seznam.cz, se kterým Žena-in spolupracuje v rámci redakčního přebírání zajímavých textů. Portál Seznam.cz pravidelně umisťuje

upoutávky na své vstupní straně a ze Zdravotního speciálu byly takto přednostně komunikovány dva články.

Jak dopadl průzkum mezi čtenářkami? Dvě ze tří žen netuší o existenci jednoduchého testu, který umí změřit plodnost.

Průzkumu se zúčastnilo 1 030 žen různých věkových kategorií, přičemž nejčastěji odpovídaly čtenářky od 26 do 40 let věku. Nadpoloviční většina těchto respondentek plánuje otěhotnět v časovém horizontu do 2 let (35 %) nebo do 5 let (20 %).

Co oslovené ženy ví o reprodukčním zdraví?

K tomu, že neznají přesný význam pojmu reprodukční zdraví, se hned v úvodní

Co je AMH test?

Aby měla žena velmi rychlý přehled o tom, zda má ještě dostatečně velkou zásobu vajíček ve svých vaječnicích, stačí podstoupit jediný odběr krve a pak jednoduchý laboratorní test. Řeč je o takzvaném AMH testu, o který je možné požádat gynekologa nebo si ho nechat provést v certifikované biochemické laboratoři. Test není hrazen ze zdravotního pojištění, žadatelka si ho musí zaplatit sama. Jeho cena se pohybuje mezi 650–1 100 Kč (může se lišit v různých gynekologických zařízeních, případně laboratořích, a to v závislosti na výši jejich nákladů).

Prostřednictvím stanovení koncentrace AMH (antimülleriánského hormonu) v krvi lze nejenom odhadnout individuální **ovariální rezervu** vajíček a díky tomu „biologický věk“ vaječniců. Stanovení AMH se také používá pro odhad **reakce vaječniců na hormonální stimulaci** při provádění in vitro fertilizace (IVF), a dále je významným markerem **syndromu polycystických ovarí (PCOS)**.

U **nádorů granulózových buněk vaječniců** jsou hladiny AMH specifickým markerem při sledování pacientek po odstranění ovarí. Při cytostatické léčbě a ozařování může dojít k **poškození ovariální rezervy**. AMH je pak dobrým ukazatelem tohoto poškození a následného zotavení pacientky po léčbě, přičemž u určitých druhů léčby, kde je vysoké riziko poškození ovariální rezervy, je možné nejdříve provést odběr a **zamrazení vajíček** před zahájením léčby s výhledem na jejich pozdější využití v IVF po úspěšném absolvování onkologické terapie.

<https://www.labtestsonline.cz/antimulleriansky-hormon.html>



otázce přiznalo 43 % dotázaných. Co ale naopak věděly téměř všechny (99,6 %), je fakt, že šance na otěhotnění se mění v závislosti na věku ženy. Na otázku, v jakém věku je žena biologicky nejplodnější, tedy ve 20 až 25 letech, správně odpovědělo 76 % respondentek. Přes 20 % zbývajících čtenářek pak tipovalo ideální věk ženy pro početí až ve věku 25–30 let.

Jen čtvrtina (25 %) žen pak měla přehled o tom, jaký je průměrný věk prvorodiček v České republice. Oficiální statistiky uvádějí věk prvorodičky 31 let. Nadpoloviční většina (57 %) dotázaných však tipovala věk o celé tři roky nižší (28 let) a 13 % pak dokonce uvedlo o šest let méně (25 let), než je průměrný věk české prvorodičky.

Problémy s početím se podceňují

Správnou odpověď na otázku, kolik párů má problém s početím, zvolilo 40 % dotázaných. Tuto situaci řeší každý šestý pár. Že je to pouze 1 pár z 10 věří 31 % respondentek. Ještě větší optimismus prokázalo dalších 5 % účastnic průzkumu, které tipovaly dokonce 1 pár z 20.

Ovariální rezerva? Známa neznámá

Drtivá většina (84 %) dotázaných čtenářek věděla, případně správně odhadla, že pojem „ovariální rezerva“ znamená množství vajíček, která mohou být oplozena a v budoucnu vést k probíhajícímu těhotenství. Stejně tak většina (79 %) z nich správně tušila, že hlavním



faktorem způsobujícím sníženou ovariální rezervu je věk ženy.

O testu plodnosti čtenářky příliš nevědí

Podstatně horší už to ale bylo s povědomím, že si svou ovariální rezervu může každá žena nechat zjistit u gynekologa, a to pomocí takzvaného AMH testu. Netušilo to 68 % žen. Ještě větší množství žen (83 %) netuší, jakým způsobem toto vyšetření probíhá. Že lze ovariální rezervu stanovit ultrazvukem, to správně předpokládalo 62 % dotázaných, o zmíněném jednoduchém krevním testu AMH ví jen 57 % žen. Ostatní (20 %) by se spolehly na pomoc na základě údajů

z menstruačního kalendáře, což ale není možné.

Test by pomohl změnit mnoho životních rozhodnutí

Pokud už by si dotázané čtenářky nechaly test na ovariální rezervu udělat (AMH test), pouze 35 % z nich soudí, že by na základě jeho výsledků nezměnily svůj pohled na plánování těhotenství. Pro zbylé ženy (65 %) by ale tato informace byla důležitým důvodem k zamýšlení se nad svým postojem k těhotenství a plánování rodičovství. Skoro čtvrtina (24 %) respondentek by své rozhodnutí přehodnotila určitě, odpověď možná pak zvolilo 41 % oslovených čtenářek.



Klára Křížová

Kontakt: klara.krizova@zena-in.cz

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



Syndrom polycystických ovarii (PCOS) je běžné endokrinní onemocnění postihující 8–13 % žen v reprodukčním věku a je jednou z nejčastějších příčin ženské neplodnosti.¹ PCOS je charakterizován širokým spektrem klinických příznaků z větší části doprovázejících hyperandrogenemii (nadváha, hirsutismus, akné) a nepravidelnostmi menstruačního cyklu, spojenými s anovulací. V gynekologické praxi je základním nálezem typický ultrazvukový obraz multifolikulárních vaječnicků s predominantní lokalizací preantrálních a antrálních folikulů pod jejich povrchem.

Význam biomarkeru AMH při diagnostice a monitorování syndromu polycystických ovarii (PCOS)

MUDr. ŠTĚPÁN MACHAČ, Ph.D.

IVF Clinic a.s., Olomouc

Časté jsou u pacientek s PCOS (z angl. Polycystic Ovary Syndrom) i metabolické abnormality, typicky pak inzulinová rezistence s kompenzatorní hyperinzulinemií, která postihuje až 95 % pacientek s PCOS a nadváhou. Pacientky s tímto syndromem mají v těhotenství **větší riziko spontánního potratu, hypertenze a preeklampsie, gestačního diabetu a v neposlední řadě i předčasného porodu.**² Samotnou diagnózu PCOS nelze stanovit na podkladě jednoho specifického vyšetření nebo znaku, a proto je, právě díky heterogenitě klinických příznaků, u části pacientek její stanovení obtížné. Realitou pak zůstává poddiagnostikování části ženské populace, což vzhledem k dlouhodobým komplikacím spojeným s PCOS může ovlivnit její zdravotní stav.

V současné době se pro diagnostiku PCOS stále používají kritéria z roku 2004, tzv. Rotterdamská.³ Tato kritéria vyžadují pro stanovení správné diagnózy přítomnost dvou a více z následujících znaků: oligomenorea (výrazně zpožděná menstruace), klinické nebo laboratorní příznaky hyperandrogenemie (zvýšená hladina mužských/androgenních hormonů) a PCO morfologie vaječnicků

při UZ vyšetření (známky polycystických ovarii). Z důvodů subjektivního hodnocení ultrazvukového vyšetření vaječnicku právě Rotterdamská kritéria nahradila popis ultrazvukového nálezu počítáním ovariálních folikulů na každém vaječnicku. Pro správnou diagnostiku byl stanoven minimální počet folikulů v jednom vaječnicku na 12. V roce 2018 došlo k revizi tohoto postupu týkajícího se počtu folikulů v jednotlivém vaječnicku a pro diagnostiku byl počet stanoven na nejméně 20 folikulů.⁴ V gynekologické praxi se stále využívá vyšetření hladin FSH a LH naplánované na 2. nebo 3. den menstruačního krvácení s očekávanou vyšší hladinou LH. Tento postup se však v rámci komplexnosti problematiky PCOS považuje v současné době za obsoletní, tedy zastaralý.

Antimülleriánský hormon (AMH) je dlouhou dobu známý jako testikulární glykoprotein, který se účastní rané fáze diferenciací mužských pohlavních orgánů. Ve výrazně menším množství je produkován i ženskými vaječnickými, kde s největší pravděpodobností plní roli v inhibici rekrutace primordiálních folikulů a v procesu následné selekce dominantního

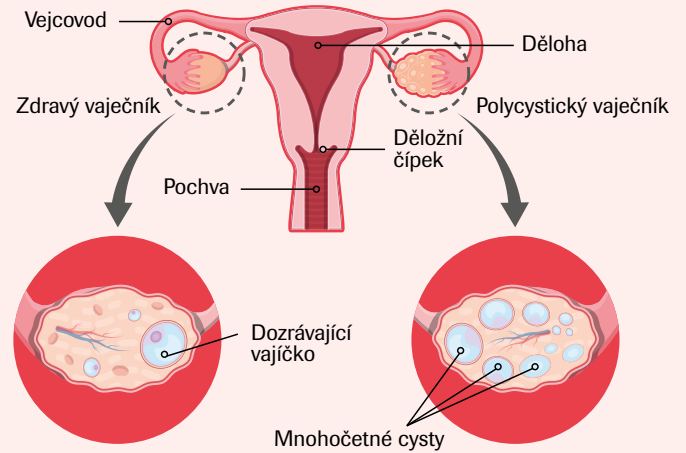
folikulu. AMH je ve vaječnicku produkován pouze buňkami granulózy, obsaženými v primárních folikulech, s největší produkcí ve folikulech preantrálních a antrálních. Po selekci dominantního folikulu s jeho postupným růstem se v něm produkce AMH snižuje. Ve fyziologickém procesu folikulogeneze AMH výrazně inhibuje FSH stimulovanou expresi aromatázy – klíčového enzymu ovariální steroidogeneze. Tímto mechanismem velmi pravděpodobně dochází k zastavení růstu a dozrávání preantrálních folikulů. Na myším modelu byl prokázáno, že AMH ochraňuje preantrální a antrální folikuly od dalšího dozrávání a následné ovulace. U AMH-null myši (klon myši s geneticky potlačenou produkcí AMH, např. MGI:88006) byla pozorována akcelerace mnohočetné folikulogeneze s velmi rychlým úbytkem počtu ovariálních folikulů.⁵

Protože byla potvrzena **korelace mezi hladinou AMH a počtem antrálních folikulů,**² lze AMH využít nejen ke stanovení ovariální rezervy, ale rovněž jako prediktor ovariální odpovědi na stimulaci gonadotropiny v programu IVF. Hladina AMH je relativně stabilní v průběhu menstruačního cyklu a odběr lze tedy provést bez závislosti na fázi menstruačního cyklu. Vyšetření hladiny AMH je možné využít i k hodnocení poškození vaječnicků chemoterapií, radioterapií nebo operací.

U pacientek s PCOS je sérová hladina AMH zvýšena 2–4násobně v porovnání s ženami bez PCOS a hladiny AMH hrají pravděpodobně přímou roli v samotné patogenezi tohoto syndromu. Z uvedeného důvodu bylo stanovení AMH opakovaně navrhováno jako spolehlivý prediktor přítomnosti tohoto jinak heterogenního syndromu.⁶ Yang Zhaou ve své recentní metaanalýze potvrdil, že nahrazení ultrazvukového nálezu obsaženého v Rotterdamských kritériích diagnostiky PCOS, takzvané PCO morfologie, stanovením hladiny AMH **zlepší efektivitu a přesnost diagnostiky PCOS.**⁷



Symptomy PCOS



▲ Syndrom polycystických ovarií (PCOS)

Zajímavé je i to, že byla prokázána přímá úměra mezi výškou hladiny AMH a horšími klinickými projevy PCOS.⁸ Abbara ve své práci potvrdil, že hladina AMH u pacientek se syndromem PCOS a klinicky přítomnými poruchami cyklu je statisticky vyšší než u pacientek s pravidelným cyklem.³ Nejvyšší hladiny AMH pak znamenal u pacientek s PCOS, které splňovaly všechna tři diagnostická kritéria (menstruační poruchy, hyperandrogenismus a PCOS) z Rotterdamských doporučení.⁹

Přestože role AMH je v patogenezi PCOS všeobecně akceptována, důvod jeho zvýšení není dostatečně vysvětlen. Je zřejmé, že vyšší počet preantrálních a antrálních folikulů produkuje vyšší množství AMH, ale bylo prokázáno, že jednotlivé folikuly u pacientek s PCOS produkují větší množství AMH ve srovnání s folikuly pacientek bez tohoto syndromu.¹⁰

Hladina AMH velmi dobře koreluje s AFC měřeným pomocí ultrazvuku (Antral Follicle Count) a velká část odborníků používá hodnocení jeho sérové koncentrace k doplnění diagnostiky PCOS. Na rozdíl od ultrazukového počítání folikulů, které je zatíženo jak technickými parametry, tak zkušeností osoby provádějící ultrazukové vyšetření, je hladina AMH relativně stabilní.

Přesto poslední doporučení⁴ Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE) navrhuje nepoužívat hladinu AMH k diagnostice PCOS. Jako hlavní důvod uvádí nemožnost stanovení jednoznačné cut-off hodnoty sérové hladiny AMH a tím i nejednoznačnou diagnostiku PCOS. Přesto je velmi pravděpodobné, že se standardizací laboratorních vyšetření a po stanovení věkové a rasově specifických cut-off hladin AMH bude v budoucnosti vyšetření AMH pro diagnostiku když ne dostačující, tak velmi přínosné.

Stanovení sérové hladiny AMH kromě přímého příspěvku v diagnostice syndromu PCOS přináší v klinické praxi i další možnosti použití. Do souvislosti s hladinou AMH se dostávají jednotlivé parametry hodnocení kvality léčby IVF jako kvalita oocytů a embryí při léčbě mimotělním oplodněním. Výška hladiny AMH je dávana do souvislosti s vyšším rizikem předčasného porodu u pacientek s PCOS. Stále se diskutuje výška hladiny AMH a rizika metabolického syndromu.

Byla publikována práce prokazující negativní korelaci mezi hladinou AMH u pacientek s PCOS a následným dělením jejich embryí v programu IVF. Pacientky s vyšší hladinou AMH měly nižší zisk kvalitních embryí ve srovnání

s pacientkami bez PCOS i přes to, že zisk oocytů při punkci byl srovnatelný.¹¹ Další práce však jasnou souvislost mezi hladinou AMH a výsledky léčby metodou IVF nepotvrdily.¹²

Na studii 184 PCOS pacientek, které otěhotněly po IVF s transferem čtvrtých embryí, bylo prokázáno, že PCOS pacientky s nižší hladinou AMH (pod 25% percentilem) měly statisticky významně vyšší šanci na porod zdravého dítěte (65,2 %) ve srovnání s pacientkami s vysokou hladinou AMH (nad 75% percentilem), u kterých byla šance 43,5%.⁸ A právě statistické hodnocení IVF léčby na podkladě porodu dítěte (Take Home Baby Rate – THBR) je v současné době považováno za nejspolehlivější statistický prvek k hodnocení úspěšnosti IVF.

Nižší úspěšnost IVF u pacientek s vysokou hladinou AMH je dávana do souvislosti s přítomnou hyperandrogenií. Podobné výsledky byly publikovány i v další práci hodnotící úspěšnost IVF u pacientek s PCOS, kde bylo potvrzeno, že pacientky PCOS s hyperandrogenním fenotypem mají nižší Clinical Pregnancy Rate (CPR) a následně THBR (Take Home Baby Rate) ve srovnání s pacientkami bez klinicky přítomné hyperandrogenie.¹³



U pacientek s PCOS jsou kromě vyššího rizika potratu i častější komplikace v těhotenství ve smyslu zvýšeného

rizika preeklampsie, gestačního diabetu mellitu a předčasného porodu. V retrospektivní studii na více než 450 ženách s PCOS, které otěhotněly po IVF, bylo prokázáno, že pacientky s vyšší hladinou AMH, opět nad 75% percentil, mají statisticky významně více předčasných porodů ve srovnání s PCOS pacientkami s hladinou pod 25% percentil. Zajímavostí je, že ve skupině pacientek s předčasným porodem bylo i statisticky významně více porozených plodů mužského pohlaví.⁶

Wiweko ve své studii hodnotil u 109 pacientek s PCOS vliv hladiny AMH na přítomnost metabolického syndromu (hypertenze, nadváha, porucha glukozové tolerance). Zjistil, že v jeho souboru mělo 23 % pacientek s PCOS známky metabolického syndromu. Hladiny AMH však

byly srovnatelné u obou skupin, a nebyla tedy prokázána souvislost mezi hladinou AMH a přítomností metabolického syndromu.¹⁴

Přestože stanovení sérové hladiny AMH je u pacientek s PCOS standardní součástí vyšetřovacího postupu, nelze stále použít jeden výsledek k jednoznačné diagnostice tohoto heterogenního syndromu. Jako velmi spolehlivé se jeví nahrazení ultrazvukového nálezu polycystické morfologie vaječnicku právě vyšetřením hladiny AMH, samozřejmě se zachováním dalších dvou Rotterdamských kritérií. Výsledek vyšetření hladiny AMH pak může přispět nejen k samotné diagnostice PCOS, ale i k odhalení dalších klinických rizik spojených s jeho projevy jak v oblasti gynekologie a porodnictví, tak dalších medicínských oborů.



MUDr. Štěpán Machač, Ph.D.

IVF Clinic a.s., Olomouc

Kontakt: stepan.machac@ivfclinic.cz

Vedoucí lékař kliniky asistované reprodukce IVF Clinic Olomouc. V oboru působí více než 25 let a o metodách umělého oplodnění jezdí přednášet po celém světě. Kromě jeho práce ho baví rybaření, tenis a turistika.

LITERATURA

1. Palomaki G.E., Karla B., Kumar T., et al.: Adjusting antimullerian hormone levels for age and body mass index improves detection of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, vol 113, No. 4, April 2020.
2. Eilertsen T.B., Vanky E., Carlsen S.M.: Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced. *HumReprod*, vol 27, No. 8, pp2494-2502, 2012.
3. Abbara A., Eng P. CH., Phylactou M., et al.: Anti-mullerian hormone (AMH) in the diagnosis on menstrual disturbance due to polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*, www.frontiersin.org, Sept. 2019, Vol. 10, a. 656.
4. Teede H.J., Misso M.L., Costell M.F., et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 2018; 89, 251-68.
5. Durlinger A., Gruijters M., Kramer P. et al.: Anti-mullerian hormone attenuates the effect of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142:4891-99.
6. Hu K.L., Liu F.T., Xu H., et al.: High anti-mullerian hormone levels are associated with preterm delivery in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, vol 113, No. 2, February 2020.
7. Zhao Y, Zhao Y., Wang CH. et al.: Diagnostic value of anti-mullerian hormone as a biomarker for polycystic ovary syndrome: a meta-analysis update. *Endoc Pract*, October 2019, vol. 25, No. 10, pp: 1056-1066.
8. Tal R., Seifer CH.M., Khanimov M., et al.: High serum Antimullerian hormone levels are associated with lower live birth rates in women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproductive technology. *Reprod BiolEndoc*. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00581-4>
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2014, 19, 41-7.
10. Pigny P., Merlen E., Robert Z. et al.: Elevated serum level of antimullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957-5962.
11. Liu X.J., Yang Y.J., Tang CH.L., et al.: Elevation of antimullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproduction: effect of insulin. *Fertil Steril*, vol 111, No. 1, January 2019, 157-167.
12. Smeenk J.M., Sweep F.C., Zielhuis G.A. et al.: Anti-mullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* vol. 87, 2007, 223-226.
13. Ramezani F., Ashrafi M., Hernat M., et al.: Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Mullerian hormone. *Reprod BioMed Online* 2016; 37: 163-71.
14. Wiweko B., Handayani L.K., Herzif A.K., et al.: Correlation of anti-Mullerian hormone levels with metabolic syndrome events in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int Jou Repr Biomedicine*, vol 18. issue 3. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v18i3.6716>.



V dnešní době prakticky úplné digitalizace zdravotnictví a prudkého rozvoje výpočetní technologie máme k dispozici obrovské množství medicínských dat a kapacitu pro jejich komplexní zpracování. Nabízí se zde tedy možnost, jak získat množství nových informací vedoucích ke zlepšení zdravotní péče jako celku, tak pro jednotlivého pacienta. Speciální oblast z pohledu počítačového zpracování dat představují radiodiagnostické zobrazovací metody. V posledních letech zažíváme téměř boom ve snaze využít strojové učení a obecně umělou inteligenci v radiodiagnostice. Malou část takto pokročilé technologie máme již v praxi k dispozici, další nepřeborné množství nápadů čeká na svoje uplatnění.

Data a jejich současný management ve zdravotnictví

MUDr. TOMÁŠ ANDRAŠINA, Ph.D., MBA

Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Úvodem je užitečné vymezit význam pojmů data a informace v jejich použití v následujícím textu. Data referují na nosič, stavební kámen, informaci, např. text, číselné hodnoty, obraz. Na druhé straně informace chápeme jako data, kterým přisuzujeme určitý význam na základě kontextu, znalostí a vědomostí, čímž přispívají k pochopení okolního světa.¹ Jako příklad z praxe lékaře s odborností radiologa lze uvést vyšetření počítačovou tomografií, kde se setkáváme vlastně se třemi úrovněmi dat. První jsou technicky získané hodnoty útlumu rentgenového záření v různých průmětech lidským tělem, které jsou zaznamenány v podobě nul a jedniček v paměti přístroje a v této fázi jsou pro lidského uživatele nesmyslné, nepřináší mu uchopitelnou informaci. V druhé fázi, tedy po počítačovém přepočtu na anatomický obraz, již získáváme určitý stupeň interpretovatelné informace, vlastně i část informace definitivní, nicméně hlavním výstupem jsou data interpretovaná jako vlastní popis vyšetření radiologem. V tuto chvíli již máme informace ve formě dat, která jsou medicínsky uchopitelná a mají význam pro následnou péči o pacienta. V tomto kontextu lze zjednodušeně medicínská data chápat jako výsledek jednotlivých vyšetření, která společně dávají informaci o zdravotním stavu pacienta.

Ve všech zmíněných fázích CT vyšetření v dnešní době zůstávají data v digitální podobě, což velmi zjednodušuje jejich další archivaci a zpracování. Stejně tak je i vytvářena a ukládána veškerá ostatní medicínská dokumentace. Takto vzniká denně množství dat, která vzhledem k jejich převážně textové povaze není při současné technické situaci problém archivovat na úrovni daného poskytovatele zdravotní péče. Objem takto vzniklých dat nicméně roste nebývalým tempem, k čemuž nyní nejvíce přispívají právě moderní zobrazovací metody a pokročilé laboratorní analýzy (např. genomu). Na přelomu století byla diagnostická oddělení nemocnic vybavena jedním CT a MR přístrojem, nyní stejná pracoviště obsluhují zpravidla několik CT přístrojů a několik MR přístrojů





včetně hybridních diagnostických jednotek (PET/CT, PET/MR). Tyto přístroje pak generují submilimetrové řezy „tkáněmi“ těla pacienta, v případě magnetické rezonance dokonce v několika sekvencích. Jedno vyšetření pacienta tak obsahuje od několika stovek obrázků až po 15 000 obrázků, každý plný dat k dalším analýzám.

Archivace a přístupnost dokumentace ve formě národní, či až mezinárodní je však stále svízelná. Jistou snahou zvýšit dostupnost medicínských informací pro pacienty i lékařskou praxi jsou projekty elektronických zdravotních knížek, v současnosti v České republice aktuální projekt „Zdravel“ (<https://www.zdravel.cz>). Cesta k elektronizaci zdravotnictví je ale komplexnější a delší než jen výsledný produkt elektronických zpráv. Z pohledu množství medicínských dat je důležitá nejen obecná dostupnost, ale i kompatibilita mezi uživateli a v neposlední řadě bezpečnost. Nejen pro cenné statistické a úhradové účely je nutné sjednocení, standardizace dat a informací o pacientech. Nejznámější takové sjednocení představuje Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, MKN, která již v několikáté revizi přiřazuje alfanumerický kód konkrétní nemoci či jiné komplikaci zdravotního stavu (obr. č. 1).

Vlastní textová data medicínské dokumentace, lékařské zprávy, jsou však stále v České republice vedena velmi individuálně bez pevné standardizace. To je dáno výraznou rozdílností jednotlivých nemocničních informačních systémů. Obecně výrazná heterogenita těchto dat zásadně limituje další strojovou těžbu informací. Již se sice nabízí řada nemocničních informačních systémů, které implementují navrhované standardy, např. DASTA (<https://www.dastacr.cz>) v ČR, HL7 (<https://www.hl7.org>) původem z USA, přesto je většina lékařských zpráv stále ve formě individuálního slohového útvaru.

TABELÁRNÍ ČÁST

Prezentovaná verze Tabelární části MKN-10 vstoupila v platnost 1. 1. 2020 sdělením Českého statistického úřadu a zahrnuje aktualizaci k 10. 3. 2020. Podrobnější informace naleznete [v článku k MKN jako celku](#).

Tabelární část kapitola: A00-B99 >		
I.	A00–B99	Některé infekční a parazitární nemoci
II.	C00–D48	Novotvary
III.	D50–D89	Nemoci krve, krevtovorných orgánů a některé poruchy týkající se mechanismu imunity
IV.	E00–E90	Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek
V.	F00–F99	Poruchy duševní a poruchy chování
VI.	G00–G99	Nemoci nervové soustavy
VII.	H00–H59	Nemoci oka a očních adnex
VIII.	H60–H95	Nemoci ucha a bradavkového výběžku
IX.	I00–I99	Nemoci oběhové soustavy
X.	J00–J99	Nemoci dýchací soustavy
XI.	K00–K93	Nemoci trávicí soustavy
XII.	L00–L99	Nemoci kůže a podkožního vaziva
XIII.	M00–M99	Nemoci svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
XIV.	N00–N99	Nemoci močové a pohlavní soustavy
XV.	O00–O99	Těhotenství, porod a šestinedělí
XVI.	P00–P96	Některé stavy vzniklé v perinatálním období
XVII.	Q00–Q99	Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality
XVIII.	R00–R99	Příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde
XIX.	S00–T98	Poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin
XX.	V01–Y98	Vnější příčiny nemocnosti a úmrtnosti
XXI.	Z00–Z99	Faktory ovlivňující zdravotní stav a kontakt se zdravotnickými službami
XXII.	U00–U85	Kódy pro speciální účely

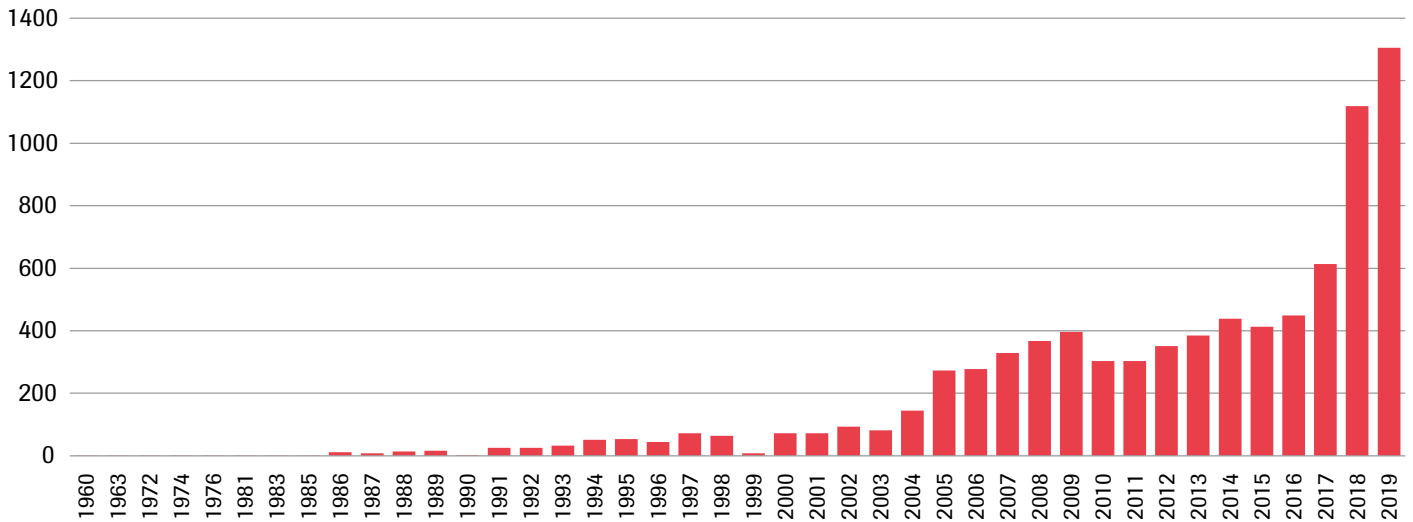
▲ Obr. č. 1: Základní kategorie MKN klasifikace

Na druhou stranu zcela specifickou datovou oblast ve zdravotnictví představují zobrazovací metody, kde vedle textových či číselných dat dominuje výstup v podobě obrazové informace. Na úrovni archivace zde panuje silná uniformita formátu DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine, <https://www.dicomstandard.org>), univerzálního pro všechny zobrazovací modalit. Kromě vlastní obrazové dokumentace obsahuje samozřejmě i identifikaci pacienta a technické přístrojové údaje o vlastním vyšetření.

Zobrazovací metody získaly za posledních několik desítek let zásadnější roli v medicíně, a to především s rozvojem CT a MR. Budeme-li historicky konkrétnější, tak první CT přístroj byl v ČR instalován roku 1978,² první magnetická rezonance r. 1988,³ první hybridní PET/MR v roce 2015.⁴ Výpočetní tomografie a magnetická rezonance jsou postaveny přímo na zpracování digitálních dat na obraz. Ostatní modalit jako skiografie, skioskopie a ultrazvuk jsou již téměř všude také plně digitalizované. Přímé propojení výpočetní techniky

a jednotlivých vyšetřovacích metod souvisí s jejich současným dynamickým rozvojem. Inovativní propojení výpočetní techniky a zobrazovacích metod vychází ze zvláštní podstaty medicínských obrazových dat. Tato data totiž nesou zakódovaných více informací, než je lidský uživatel schopen za běžné situace diferencovat. A proto se právě zde nabízí využití celé řady výpočetních nástrojů, postavených na komplikovaných algoritmech, které dokážou obsažené informace vytěžit a upozornit obsluhu na abnormality.

Při současné výpočetní kapacitě dostupného hardwaru se do běžné praxe dostávají nástroje založené i na strojovém učení a neurálních sítích. Vzniká tím nové odvětví medicíny označované jako počítačem asistovaná diagnostika, či přímo počítačem asistovaná radiologie.⁵ Oba tyto pojmy lze zahrnout do obecnějšího pojmu umělá inteligence. Pro ilustraci aktuálnosti a významnosti tohoto odvětví lze uvést následující graf vývoje počtu v PubMed indexovaných článků pod klíčovými slovy „artificial intelligence radiology“ (graf č. 1).

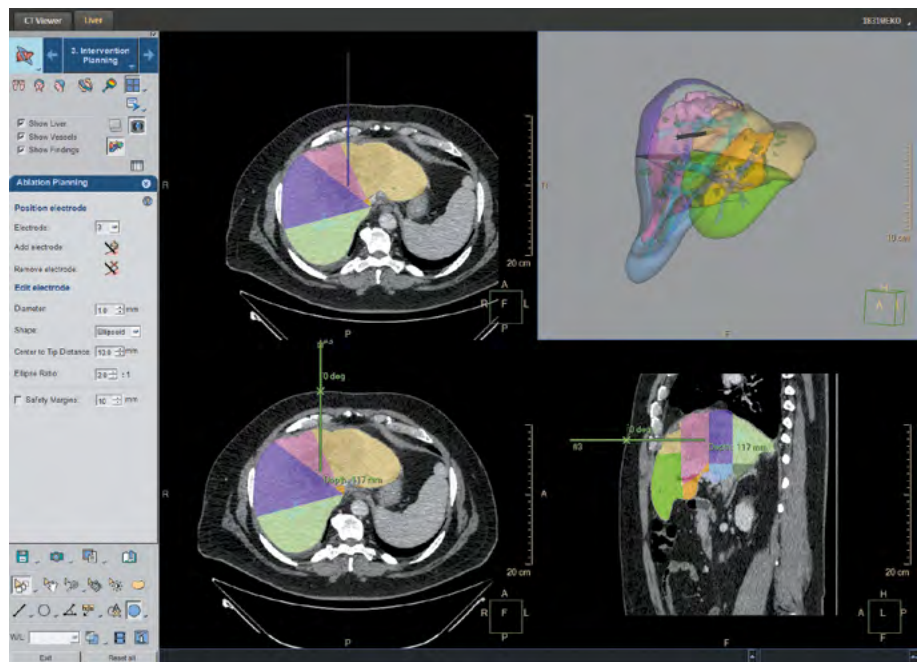
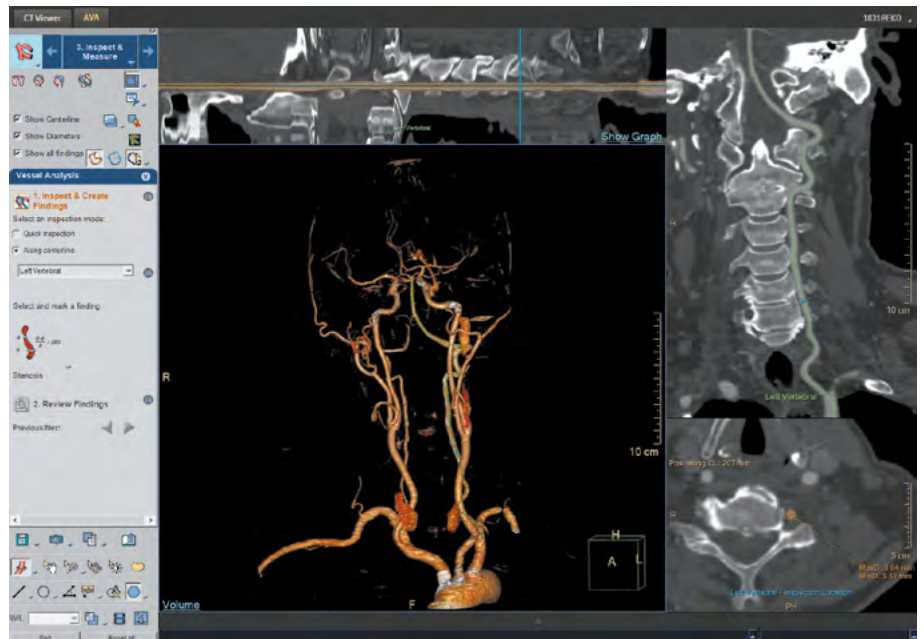


▲ Graf č. 1: Počet článků pod klíčovými slovy „artificial intelligence radiology“

► Obr. č. 2: CT prostorová rekonstrukce přírodních mozkových tepen včetně analýzy průběhu levé vertebrální tepny, aplikace AVA prohlížeče Philips Portal

►▼ Obr. č. 3: Segmentace a volumetrické zobrazení jater včetně plánování intervenčního přístupu jaterního ložiska, aplikace liver prohlížeče Philips Portal

V praxi již máme k dispozici a klinickému použití řadu nástrojů pomáhajících zrychlit hodnocení nebo získat další informace z obrazových dat. Asi nejběžnější jsou prostorové rekonstrukce – na prvním místě skeletu, dále pak především angiografické rekonstrukce – zobrazení cév (obr. č. 2). Nadstavbou prostorových rekonstrukcí je pak segmentace a volumetrie – měření objemu některých orgánů, nejčastěji jater, s možností plánování radiologické intervence (obr. č. 3). V současnosti je běžné využití semiautomatických nebo automatických modulů, které jsou přímo z radiologických dat/řezů schopné extrahovat tkáň jater (změřit její objem), po definici některých anatomických bodů dokážou provést automatické segmentace (rozlišení jaterních segmentů) a případně zjistit podíl funkčního parenchymu a nefunkčního objemu jiné tkáně (např. metastázy, jizvy atd.). Kombinací cévního a objemového hodnocení jsou pak nástroje na hodnocení srdce (obr. č. 4), které mohou nahradit



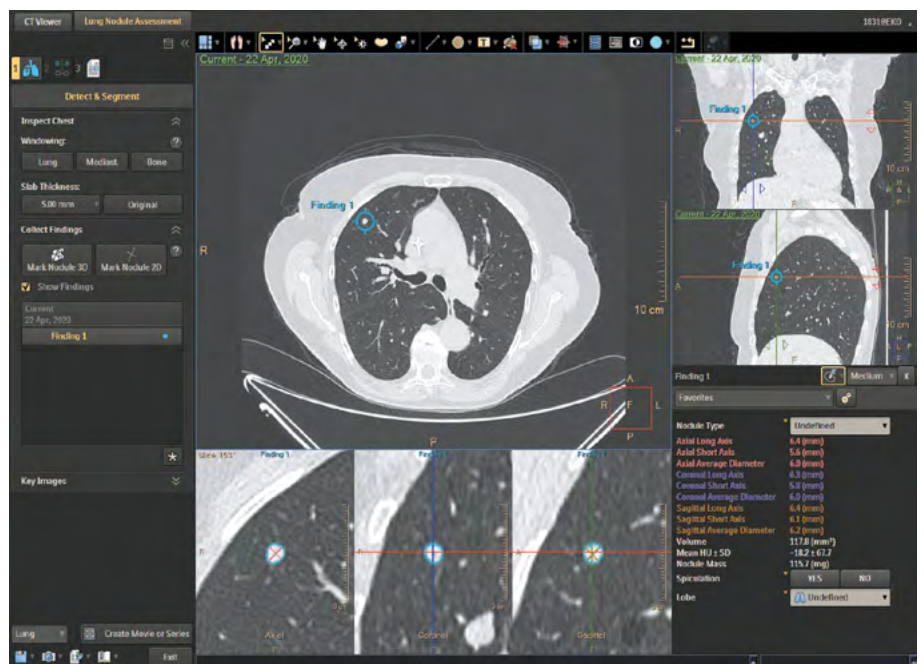
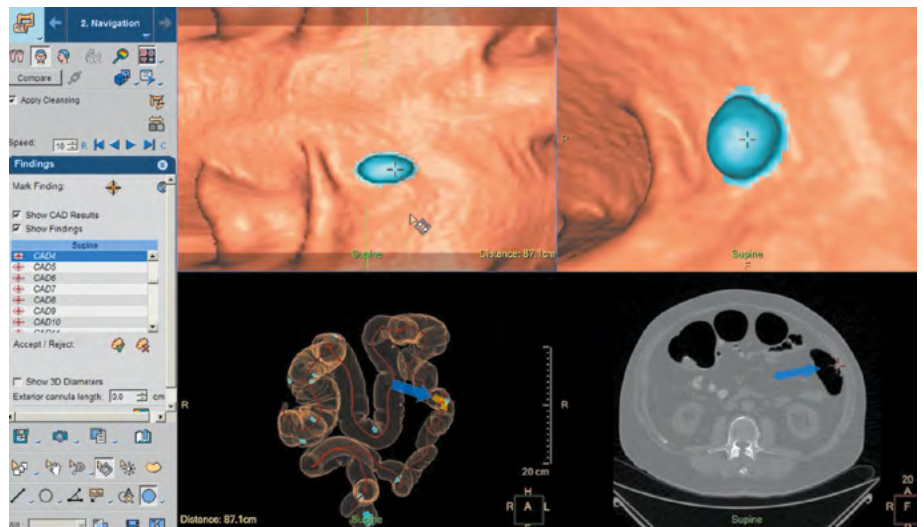
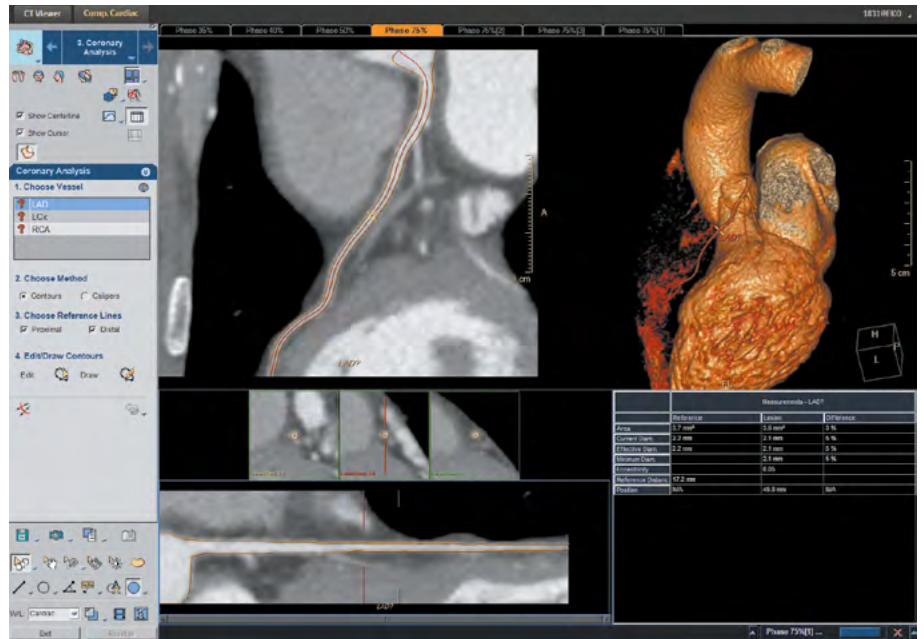


► *Obr. č. 4: CT prostorová rekonstrukce levostranných srdečních oddílů, rekonstrukce a analýza koronárních tepen, aplikace Compendium Cardiac prohlížeče Philips Portal*

►▼ *Obr. č. 5: Virtuální kolonoskopie, využití CAD modulů pro označení podezřelých patologických lézí, prohlížeč Philips Portal*

►▼▼ *Obr. č. 6: CT analýza plicních uzlů, aplikace Lung Nodule Assessment prohlížeče Philips Portal*

diagnostickou část kardiointervenčních výkonů. Další aplikací automaticky generovaných prostorových rekonstrukcí v klinické praxi je tzv. virtuální kolonoskopie (obr. č. 5). Tato využívá 3D rekonstrukčního algoritmu, který dokáže řezy tlustého střeva z CT vyšetření proměnit na prostorový model, kterým procházíme podobně jako endoskopista při klasické kolonoskopii tlusté střevo. Kromě toho, že je technika pro pacienta bezkontaktní, další výhodou představuje pouze limitovaná příprava pacienta před vyšetřením. Virtuální kolonoskopie totiž nevyžaduje kompletní vyprázdnění pacienta, zbylý obsah tlustého střeva je označen kontrastní látkou, kterou pacient přijímá před vyšetřením. Tento značený obsah (při technice zvané faecal tagging) počítač dokáže automaticky odečíst a hodnotitel prochází po „prázdném“ střevu. Pokročilé výpočetní algoritmy a umělá inteligence navíc dokážou rozpoznat podezřelé léze charakteru polypů a radiologovi místa výskytu barevně označí. Moduly CAD (computer aided diagnosis) zvýší citlivost k rozpoznání patologických změn v průběhu hodnocení, všechna počítačem označená místa však musí být zhodnocena i lidským okem. Techniky CAD, resp. počítačem asistované diagnózy využívané například i při analýze plicních uzlů (obr. č. 6), mají potenciál ve screeningu onkologických onemocnění. Obecně screeningová vyšetření patří aktuálně mezi nejlepší a nejvíce prozkoumaná využití strojového učení, zvláště kvůli velkému objemu dostupných





dat. Nejvýznamnějším zobrazovacím screeningovým vyšetřením je v současné době mamografie, kde lze uvést software Transpara od ScreenPoint Medical (schválený americkou FDA). Umělá inteligence je trénovaná na více než jednom milionu již zhodnocených případů, což odpovídá přibližně 100–150 letům intenzivního studia případů pro jednoho radiologa. Program je schopen zvýšit citlivost hodnocení samotným radiologem opět označením podezřelých míst přímo do snímků, výhodou je zlomek času potřebného k vyhodnocení výsledku radiologem. Mamografické snímky pacientek mohou být hned po vyšetření odeslány nezávislému hodnotiteli, radiolog zhotovující definitivní popis může pomoc počítače okamžitě využít. V budoucnu díky výše uvedenému budeme schopni přesněji vyhodnotit více případů v průběhu standardního času a zkrátit čekací doby pro vyšetření. Velmi intenzivně probíhá výzkum i na poli urgentní medicíny. Opět v průběhu času, než pacient odejde z vyšetřovacího prostoru CT pracoviště, výpočetní algoritmy pracující na vzdálených serverech dokážou data zanalyzovat

a vyslat signál do provozu o podezření na nebezpečný nález. Pacienti, u nichž počítač najde krvácení, volný vzduch v dutině břišní či pohrudniční dutině nebo sraženiny v cévách, se dostávají k radiologovi jako první. Při zahlcení provozu diagnostických pracovišť tato tzv. prioritizace nálezů nabírá na významu. Z mnoha firem věnujících se hodnocení CT a MR vyšetřeními lze zmínit alespoň společnost Aidoc.

Ve stadiu výzkumu a experimentů či již čerstvého schválení do praxe je aktuálně až nepřehledné množství dalších možných uplatnění „počítačového oka“ umělé inteligence v radiodiagnostice, a to pro všechny modality. Pro ilustraci lze uvést několik příkladů. Ve skiagrafií detekce fraktur skeletu,⁶ vyhledávání ložisek a identifikace obvyklých patologií na snímku hrudníku,^{7,8} rozpoznání a odstupňování artrózy kolenního kloubu.⁹ Pro MR a CT obecně automatické volumetrie a segmentace orgánů,^{10,11} diferenciací lymfatických uzlin,¹² diferenciací diagnóza ložisek dle postkontrastního sytění,^{13,14} detekce intrakraniálního krvácení.¹⁵

Mimo pomoc při diagnóze může být umělá inteligence užitečná i při vlastním vyšetření, především CT, k optimalizaci dávky záření¹⁶ a obrazové rekonstrukce.¹⁷ Neméně významná je také možnost automatického plánování a objednávání pacientů dle nálezů na zobrazovacích metodách či jiných paraklinických vyšetřeních.

Rozšíříme-li pohled na budoucnost zpracování a využití medicínských dat i v jiných oborech a zejména multidisciplinárně, pak výborným příkladem je péče o onkologického pacienta, kde se úzce kombinují nálezy zobrazovacích vyšetření, histopatologického a genetického nálezu, neopomenutelně i ostatních klinických a paraklinických oborů. Integrace všech specializovaných dat je klíčem k co nejlepší péči a individualizované léčbě pacienta. Jako nástroje pro sjednocení a asistenci při rozhodování se zřejmě budou čím dál více uplatňovat aplikace založené na umělé inteligenci, které dokážou data individuálního pacienta porovnat s literárními daty podobných skupin pacientů. Pohled stroje na nejen obrazová data může přinést nový rozměr jejich využití a získání dalších, lidským okem nepostřehnutelných informací pro léčbu pacienta.

Téměř kompletní digitalizace a počítačové zpracování medicínských dat nepřináší pouze výhody v podobě kvalitnější a rychlejší komunikace a péče o pacienta, ale i nová rizika. Asi nejvýraznějším z rizik je závislost zdravotnických zařízení na počítačových systémech, které mohou být napadeny a zablokovány hackerským útokem, jak bylo demonstrováno v posledních letech na několika zdravotnických zařízeních v České republice. Kromě zablokování a ztráty dat, nebezpečných především pro zdravotnický systém, usnadňuje digitální forma a její vzdálené hodnocení jejich kopírování a zneužití, což může výrazněji poškodit pacienta jako jednotlivce. Počínající rozvoj pomoci až autonomie umělé inteligence při



pomoci s diagnózou může vést k příliš velkému spoléhání se na stroje a ke vzniku nových chyb. Důležitý je i etický aspekt využití vlastní umělé inteligence v medicíně. Větší a aktuálnější problém představuje obrovské množství medicínských informací volně dostupných na internetu, jejichž kvalita, pravdivost a ověřitelnost jsou více než problematické.

Závěrem lze říct, že data ve zdravotnictví jsou nyní dostupnější než kdykoliv předtím, lze je vytvářet již dle definovaných standardů, archivovat, analyzovat lokálně i vzdáleně. Příkladem, jak využít pomoc počítačů, resp. umělou inteligenci pro ostatní specializace, může být obor zobrazovacích metod. Přestože jsou snímky z pohledu množství dat

náročné na zpracování, pokročilé vyhodnocovací systémy dokážou diagnózy zpřesnit, zkrátit dobu k získání definitivního výsledku, zvětšit kapacitu diagnostických úseků. Nezbyvá než doufat, že i medicína budoucnosti nebude postrádat kromě precizní strojové práce jistý lidský faktor.



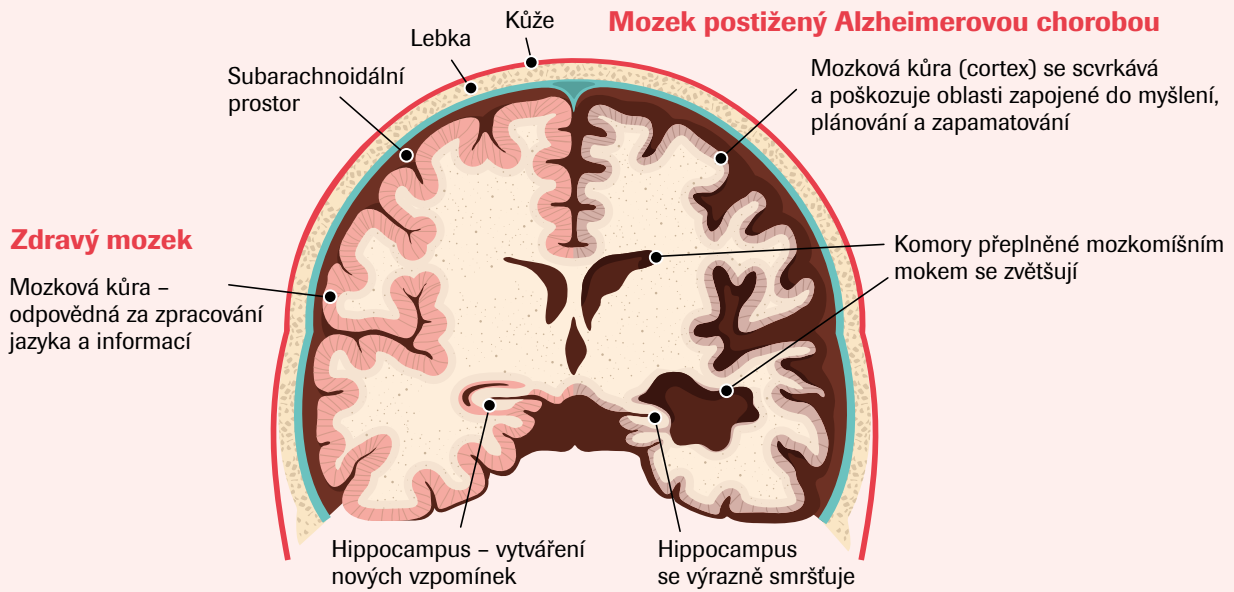
MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D., MBA

Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
Kontakt: andrasina.tomas@fnbrno.cz

Pracuje jako vedoucí pracoviště výpočetní tomografie Kliniky radiologie a nukleární medicíny FN Brno a LF MU. Věnuje se oblastem onkologického a gastrointestinálního zobrazování, intervenční radiologii zejména v oblasti jater a žlučových cest. Je členem České radiologické společnosti a České a Evropské společnosti intervenční radiologie, je zástupcem ČR ve vědecké komisi Evropské radiologické společnosti. V rámci výuky na Lékařské fakultě MU je garantem předmětů zabývajících se diagnostickými zobrazovacími metodami, v rámci vědecké dráhy se věnuje experimentálním přístupům v terapii postižení žlučových cest a nádorových onemocnění jater. Je autorem a spoluautorem více než 65 publikací, má h-index 9 a jeho publikace mají nyní 275 citací (dle Scopus).

LITERATURA

- PETŘÍKOVÁ, Růžena a kol. *Moderní management znalostí: principy, procesy, příklady dobré praxe*. 1. vyd. Praha: Professional Publishing, 2010. 323 s. ISBN 978-80-7431-011-9.
- Ferda, J., Baxa, J., Mírka, H. & Vendiš, T. *Notes to current ways of development in computed tomography imaging techniques*. 9.
- Tintěra, J. *Magnetic resonance clinical systems: development during last 30 years and new trends*. 17.
- <https://radiologieplzen.eu/prvni-petmr-pristroj-v-ceske-republice/>
- Castellino, R. A. *Computer aided detection (CAD): an overview*. *Cancer Imaging*. 2005; 5(1): 17–19. Published 2005 Aug 23. doi:10.1102/1470-7330.2005.0018
- Kim, D. H. & MacKinnon, T. *Artificial intelligence in fracture detection: transfer learning from deep convolutional neural networks*. *Clinical Radiology* 73, 439–445 (2018).
- Nam, J. G. et al. *Development and Validation of Deep Learning-based Automatic Detection Algorithm for Malignant Pulmonary Nodules on Chest Radiographs*. *Radiology* 290, 218–228 (2019).
- Qin, C., Yao, D., Shi, Y. & Song, Z. *Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey*. *BioMedical Engineering OnLine* 17 (2018).
- Liu, B., Luo, J. & Huang, H. *Toward automatic quantification of knee osteoarthritis severity using improved Faster R-CNN*. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 15, 457–466 (2020).
- Ouhmich, F., Agnus, V., Noblet, V., Heitz, F. & Pessaux, P. *Liver tissue segmentation in multiphase CT scans using cascaded convolutional neural networks*. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 14, 1275–1284 (2019).
- Tappeiner, E. et al. *Multi-organ segmentation of the head and neck area: an efficient hierarchical neural networks approach*. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 14, 745–754 (2019).
- Bouget, D., Jørgensen, A., Kiss, G., Leira, H. O. & Langø, T. *Semantic segmentation and detection of mediastinal lymph nodes and anatomical structures in CT data for lung cancer staging*. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 14, 977–986 (2019).
- Ferreira-Junior, J. R. et al. *CT-based radiomics for prediction of histologic subtype and metastatic disease in primary malignant lung neoplasms*. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 15, 163–172 (2020).
- Yamada, A. et al. *Dynamic contrast-enhanced computed tomography diagnosis of primary liver cancers using transfer learning of pretrained convolutional neural networks: Is registration of multiphase images necessary?* *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 14, 1295–1301 (2019).
- Ye, H. et al. *Precise diagnosis of intracranial hemorrhage and subtypes using a three-dimensional joint convolutional and recurrent neural network*. *European Radiology* 29, 6191–6201 (2019).
- Kambadakone, A. *Artificial Intelligence and CT Image Reconstruction: Potential of a New Era in Radiation Dose Reduction*. *Journal of the American College of Radiology* (2020) doi:10.1016/j.jacr.2019.12.025.
- Wu, D., Kim, K., El Fakhri, G. & Li, Q. *Iterative Low-Dose CT Reconstruction With Priors Trained by Artificial Neural Network*. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 36, 2479–2486 (2017).



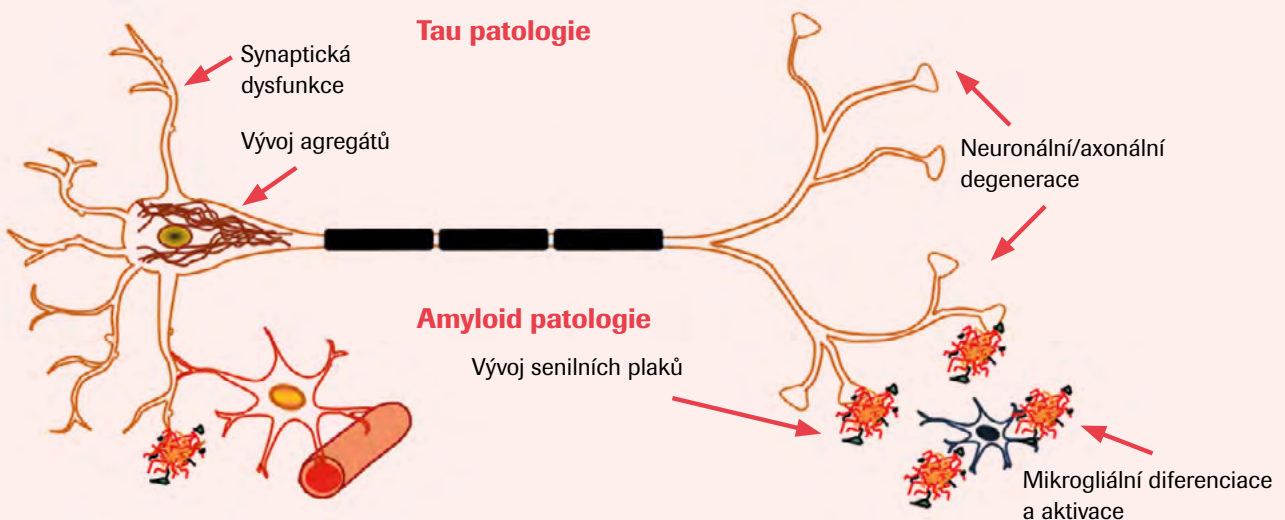
Alzheimerova choroba (redakční příspěvek)

Následující články jsou zaměřeny na onemocnění, které je v současné době stále častěji skloňováno. Jedná se o **Alzheimerovu chorobu** (Alzheimer's disease, AD). Z hlediska definice je AD progresivní neurodegenerativní onemocnění spojené s kognitivními, funkčními a behaviorálními problémy. AD je charakterizována ztrátou synapsí, smrtí neuronů, cerebrální atrofií a akumulací beta-amyloidních plaků a hyperfosforylovaných tau agregátů v mozku. Obecně je akceptováno, že AD je způsobena extracelulární depozicí amyloidu beta a intracelulární akumulací tau proteinu. Přesná role každého proteinu je kontroverzní, obvykle nejsou vzájemně exkluzivní a fungují synergicky.

Důležitým rysem těchto markerů jsou jejich patologické změny v preklinické fázi AD, které se objevují více než 10 let před

projevem symptomů. Hladiny těchto biochemických parametrů výborně korelují s PET, která je zde metodou volby. V příbalových letáčích metod Elecsys® β -Amyloid (1-42), Elecsys® Phospho-Tau a Elecsys® Total-Tau je demonstrována vysoká úroveň shody s PET skenem amyloidu. Například pro poměr Elecsys® Phospho-Tau / Elecsys® β -Amyloid (1-42) byla nalezena pozitivní procentuální shoda: PPV = 90,9 % a negativní procentuální shoda: NPV = 89,2 %.

Včasně odhalení této patologie umožňuje včasné zavedení preventivních opatření, která se zaměřují na modifikovatelné rizikové faktory. V článku Mgr. Hájkové a Mgr. Mátlové je názorně dokumentováno, že tato prevence účinně pomáhá zbrzdřit klinické projevy AD, což představuje při současné absenci kurativní péče naději pro nemalou skupinu osob. Druhá práce autorů z Fakultní nemocnice Ostrava se pak zabývá porovnatelností metod Roche Elecsys® a Euroimmun® ELISA a hodnocením jejich použitelnosti v rutinní klinické praxi.





Stanovení biomarkerů β -amyloidu 1-42 (Ab42), celkového tau proteinu (T-Tau) a fosforylovaného tau proteinu 181 (P-Tau) je využíváno v rámci diferenciální diagnostiky neurodegenerativních onemocnění, zvláště Alzheimerovy choroby (Alzheimer's disease, AD). Cílem naší práce bylo porovnání neurodegenerativních markerů dvěma typy diagnostických souprav.

Porovnání dvou analytických metod stanovení neurodegenerativních markerů β -amyloidu 1-42, celkového tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu 181

KUŠNIEROVÁ P.,^{1,2} SLEPČANOVÁ H.,¹ VŠIANSKÝ E.,¹ MICHNOVÁ O.,¹ BÁRTOVÁ P.,³ STEJSKAL D.^{1,2}

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

² Katedra biomedicínských oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³ Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod

Neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (AD) a další související demence, postihují téměř 44 milionů lidí na celém světě.¹ Nejčastěji se s nimi setkáváme u osob starších 65 let, jejich prevalence s věkem stoupá a podle odhadu se vzhledem k rostoucí délce života počet lidí s demencí v příštích 30 letech zdvojnásobí.² Z tohoto důvodu jsou hledány laboratorní biomarkery, které by pomohly diagnostikovat tuto chorobu v časných stádiích. V současné době je při podezření na řadu onemocnění centrálního nervového systému (CNS) doporučováno základní vyšetření mozkomíšního moku (CSF), a to posouzení vzhledu likvoru, kvantitativní stanovení počtu buněčných elementů, celkové bílkoviny, glukózy a laktátu.³ Pro podrobnější diferenciaci nemocí CNS je poté doporučováno stanovení konkrétních biomarkerů. Z hlediska diferenciace neurodegenerativních onemocnění se jedná o stanovení likvorové koncentrace beta-amyloidu 42 (Ab42), celkového tau proteinu (T-Tau), popř. fosforylovaného tau proteinu 181 (P-Tau).

Tau protein jako nízkomolekulární neurocytoskeletální protein se může vyskytovat až v 6 různých izoformách, které se liší délkou polypeptidového řetězce.⁴ Účastní se výstavby mikrotubulů, která je řízena fosforylací a defosforylací. Defosforylovaný tau protein přispívá k polymerizaci a stabilizaci mikrotubulů, kdežto fosforylovaný tau protein se z jejich vazby uvolňuje a tím vede k jejich rozpadu. Za fyziologických okolností

je mezi těmito dvěma pochody udržována rovnováha zajišťující potřebnou stabilitu mikrotubulů.⁵ Za patologických podmínek se fosforylované formy tau proteinu uvolňují za tvorby párových helikálních filament agregujících za vzniku neurofibrilárních klubíček.⁶ Přítomnost těchto obtížně odbouratelných intracelulárních deposit tau proteinu je typická pro neurodegenerativní onemocnění označované jako tauopatie, jejímž hlavním představitelem je AD. Následkem může být rozpad buňky se současným uvolněním tau proteinu do extracelulárního prostoru. Zvýšená koncentrace celkového tau proteinu společně s fosforylovaným tau proteinem v CSF tak patří k ukazatelům AD.

Beta-amyloid vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu, který je fyziologickou součástí buněčné membrány. V klinické praxi se využívá převážně stanovení izoformy Ab42 končící alaninem na rozdíl od kratší izoformy Ab40 končící valinem, která za fyziologických okolností převažuje, je solubilní a tělem vylučována. Rychle agregující izoforma Ab42 je tak dominující formou beta-amyloidu uloženého v plátcích. Jeho snížená koncentrace u pacientů s AD je pak vysvětlována právě jeho zvýšenou adherencí v perineuronálních neuritických plátcích.⁷





Senzitivita a specifita Ab42 pro diagnostiku AD oproti kontrolní skupině je odhadována z řady studií na 86 % a 90 %; pro celkový T-Tau 81 %, resp. 90 %, a pro P-Tau 80 %, resp. 92 %. Při kombinovaném hodnocení senzitivity a specifity byly pro Ab42 a T-Tau získány hodnoty 85–94 %, resp. 83–100 % ve skupině s AD oproti kontrolní skupině.⁸ Nicméně při hodnocení specifity těchto biomarkerů pro AD vzhledem k ostatním demencím byly její hodnoty mnohem nižší.⁹ Současně byly pozorovány rozdíly v absolutních koncentracích těchto biomarkerů napříč různými laboratořemi. Tyto rozdíly mohou být způsobeny rozdílnými preanalytickými i analytickými podmínkami.¹⁰⁻¹¹

Cílem naší práce bylo porovnání neurodegenerativních markerů dvěma typy diagnostických souprav, korelace mezi absolutními koncentracemi jednotlivých biomarkerů a jejich vzájemnými poměry a posouzení jejich vzájemné výpovědní hodnoty na základě shody klinické interpretace.

Metodika

Pacienti

Do studie bylo zařazeno 42 vzorků pacientů z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava s podezřením na neurodegenerativní onemocnění. Průměrný věk celé skupiny byl $49,9 \pm 16,8$ let. Skupinu tvořilo 33 žen s průměrným věkem $51,1 \pm 15,3$ let a 9 mužů s průměrným věkem $45,6 \pm 22,0$ let. Soubor pacientů byl dále rozdělen do následujících diagnostických skupin: Alzheimerova choroba (AD) ($n = 3$), jiné demence (D) ($n = 6$), Parkinsonova choroba (PD) ($n = 3$) a kontrolní skupina (Co) ($n = 30$).

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s použitím zbytkového biologického materiálu pro výzkumné účely. Kromě pohlaví a věku byly všechny údaje o pacientech anonymní.

Vzorky

Vzorky likvoru studovaných jedinců byly odebrány standardizovaným způsobem do polypropylenových zkumavek (Sartedt, Nümbrecht, Německo). Vzorky byly centrifugovány při $390 \times g$ po dobu 10 minut za pokojové teploty a supernatanty byly poté uchovány v kryozkumavkách (0,5 ml na kryozkumavku) a skladovány při -70°C do doby analýzy.

Analytické metody

Ke stanovení Ab42, T-Tau a P-Tau v likvoru byly použity dvě imunoanalytické metody s odlišným způsobem detekce, elektrochemiluminiscenční detekce využívající značení rutheniovým chelátem na plně automatickém analyzátoru **cobas** 6000 firmy Roche a imunoenzymatická detekce využívající bezbarvého chromogenního substrátu (ELISA) na analyzátoru DSX (Euroimmun; EI). V případě automatizovaného analyzátoru **cobas** 6000 byly použity diagnostické soupravy Elecsys Total-Tau CSF, kat. č. 07356994 190, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, kat. č. 07357036 190, a Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF, kat. č. 06986811 190. V případě ELISA stanovení byly použity diagnostické soupravy Total-Tau determination in CSF, kat. č. EQ 6531-9601-L, Beta-amyloid (1-42) determination in CSF, kat. č. EQ 6521-9601-L, a P-Tau (181) determination in CSF, kat. č. EQ 6591 9601 L (Euroimmun).

Ke statistickému zpracování dat byly použity programy Excel a MedCalc verze 17.9.7. U všech použitých testů byla statistická významnost posuzována na hladině $P = 0,05$.

Výsledky

Základní charakteristiku studovaného souboru uvádí tabulka 1. Absolutní hodnoty obou testovaných analytických platform se výrazně lišily, nicméně korelační analýza mezi studovanými biomarkery prokázala statisticky významné korelace mezi metodami Ab42 (Roche) vs. Ab42 (EI), resp. P-Tau (Roche), mezi Ab42 (EI) vs. P-Tau (Roche), mezi P-Tau (Roche) vs. P-Tau (EI), T-Tau (Roche) vs. T-Tau (EI), mezi P-Tau (EI) vs. T-Tau (Roche), resp. T-Tau (EI), a mezi T-Tau (Roche) vs. T-Tau (EI), $P \leq 0,001$. Při porovnání jednotlivých biomarkerů pomocí Demingovy regrese byla mezi nimi zjištěna výrazná proporcionální chyba, u Ab42 40 %, T-Tau 43 % a P-Tau 46 %, což je možné vysvětlit odlišným principem stanovení, viz tabulka 2, obrázek 1. Existence výrazných rozdílů mezi jednotlivými diagnostickými soupravami vyplynula rovněž ze vzájemného porovnání jednotlivých dvojic biomarkerů provedeného pomocí metody diferenčních grafů dle Bland-Altmana, viz tabulka 3, obrázek 2. Ve všech diferenčních

	N	Min.	Max.	Průměr	Medián	SD
Věk (roky)	42	17	90	49,91	50,50	16,78
Ab42 (ng.L ⁻¹) (EI)	42	280	1896	970,21	933,40	334,22
T-Tau (ng.L ⁻¹) (EI)	42	148	961	364,22	320,0	175,45
P-Tau (ng.L ⁻¹) (EI)	42	17,5	155,5	39,11	28,95	27,38
T-Tau/Ab42 (EI)	42	0,132	3,147	0,496	0,306	0,553
P-Tau/Ab42 (EI)	42	0,018	0,288	0,051	0,032	0,062
Ab42 (ng.L ⁻¹) (Roche)	42	200	1700	1087,59	1001,90	456,59
T-Tau (ng.L ⁻¹) (Roche)	42	80	493	171,18	138,35	96,37
P-Tau (ng.L ⁻¹) (Roche)	42	8,0	39,9	12,99	10,63	6,72
T-Tau/Ab42 (Roche)	42	0,047	0,781	0,200	0,132	0,174
P-Tau/Ab42 (Roche)	42	0,006	0,082	0,016	0,010	0,016

▲ Tab. 1: Základní charakteristika studovaného souboru. N – počet vzorků; SD – směrodatná odchylka



grafech byl navíc pozorován statisticky významný lineární trend nárůstu diferencí v závislosti na koncentraci daného biomarkeru ve vzorku. Tento trend samozřejmě ovlivňuje validitu výpočtu rozdílu (biasu) mezi jednotlivými metodami. Současně bylo zjištěno, že s rostoucí koncentrací T-Tau průměrná odchylka (BIAS) klesá, nicméně v celém rozsahu koncentrací je záporná, v případě P-Tau záporný BIAS s rostoucí koncentrací roste, kdežto u Ab42 je u nízkých koncentrací záporný BIAS, s rostoucí

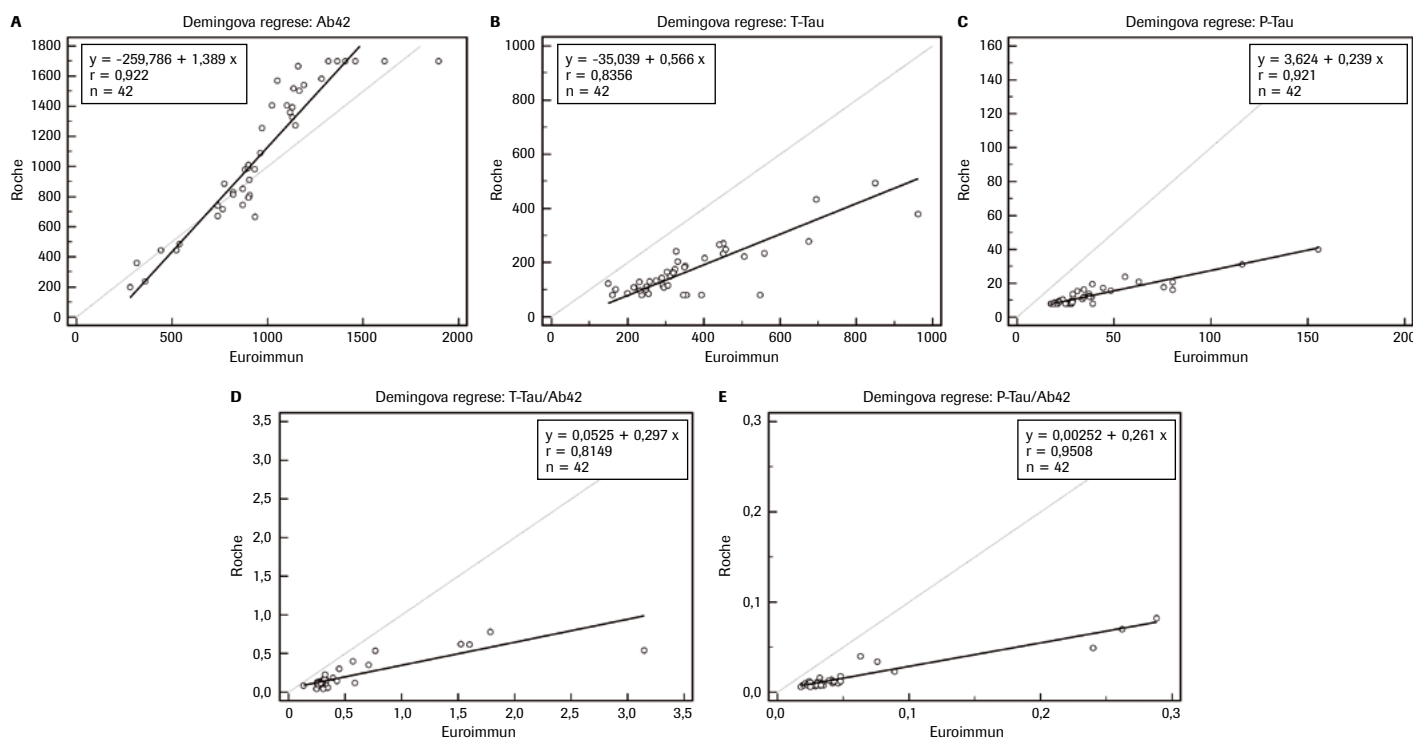
koncentrací Ab42 průměrná odchylka vzrůstá, tj. vykazuje kladný BIAS. Při porovnávání diferencí mezi měřenými biomarkery vzhledem k celkové analytické chybě měření ($TE_a = \pm 25\%$) vycházející z hodnocení externí kontroly kvality společnosti Instand bylo zjištěno, že metody jsou z klinického pohledu vzájemně nezaměnitelné.

Dále z důvodu rozdílných referenčních intervalů byla pro porovnání metod na základě shody klinické interpretace

použita Kappa statistika. Kvantitativní výsledky měření získané odlišnými metodami stanovení bylo nutné převést pomocí referenčních hodnot používaných pro danou metodu na kvalitativní výsledky (negativní/pozitivní). Nejvyšší kappa koeficient, resp. velmi dobrá shoda mezi testovanými metodami byla prokázána u T-Tau ($\kappa = 0,844$), dostatečná shoda pak mezi P-Tau metodou EI a Roche ($\kappa = 0,465$) a slabá shoda mezi Ab42 metodou EI a Roche ($\kappa = 0,286$), viz tabulka 4.

Metoda	Úsek (95% CI)	Směrnice přímký (95% CI)	r
T-Tau (EI) vs. (Roche)	-35,036 (-100,982 až 30,905)	0,566 (0,367 až 0,766)	0,744
P-Tau (EI) vs. (Roche)	3,624 (2,674 až 4,575)	0,239 (0,211 až 0,268)	0,921
Ab42 (EI) vs. (Roche)	-259,786 (-496,565 až -23,006)	1,389 (1,108 až 1,669)	0,922
T-Tau/Ab42 (EI) vs. (Roche)	0,053 (-0,071 až 0,176)	0,297 (-0,042 až 0,636)	0,815
P-Tau/Ab42 (EI) vs. (Roche)	0,003 (0,001 až 0,004)	0,261 (0,207 až 0,315)	0,951

▲ Tab. 2: Porovnání metod pomocí Demingovy regresní analýzy. CI – 95% interval spolehlivosti, r – Pearsonův korelační koeficient



▲ Obr. 1: Porovnání neurodegenerativních markerů a jejich vzájemných poměrů metodami Euroimmun vs. Roche Demingovou regresní analýzou. A: Ab42, B: T-Tau, C: P-Tau, D: T-Tau/Ab42 a E: P-Tau/Ab42; plnou čarou je vyznačena regresní linie, tečkovaně diagonální linie (identita)



Rozložení naměřených hodnot neurodegenerativních markerů v závislosti na diagnóze a použité metodě stanovení (EI vs. Roche) lze pozorovat na obrázku 3.

Diskuse

Neurodegenerativní onemocnění vznikají v důsledku progresivní degenerace nebo postupného zániku specifických skupin neuronů. Jejich patofyziologickou podstatou je strádání specifického

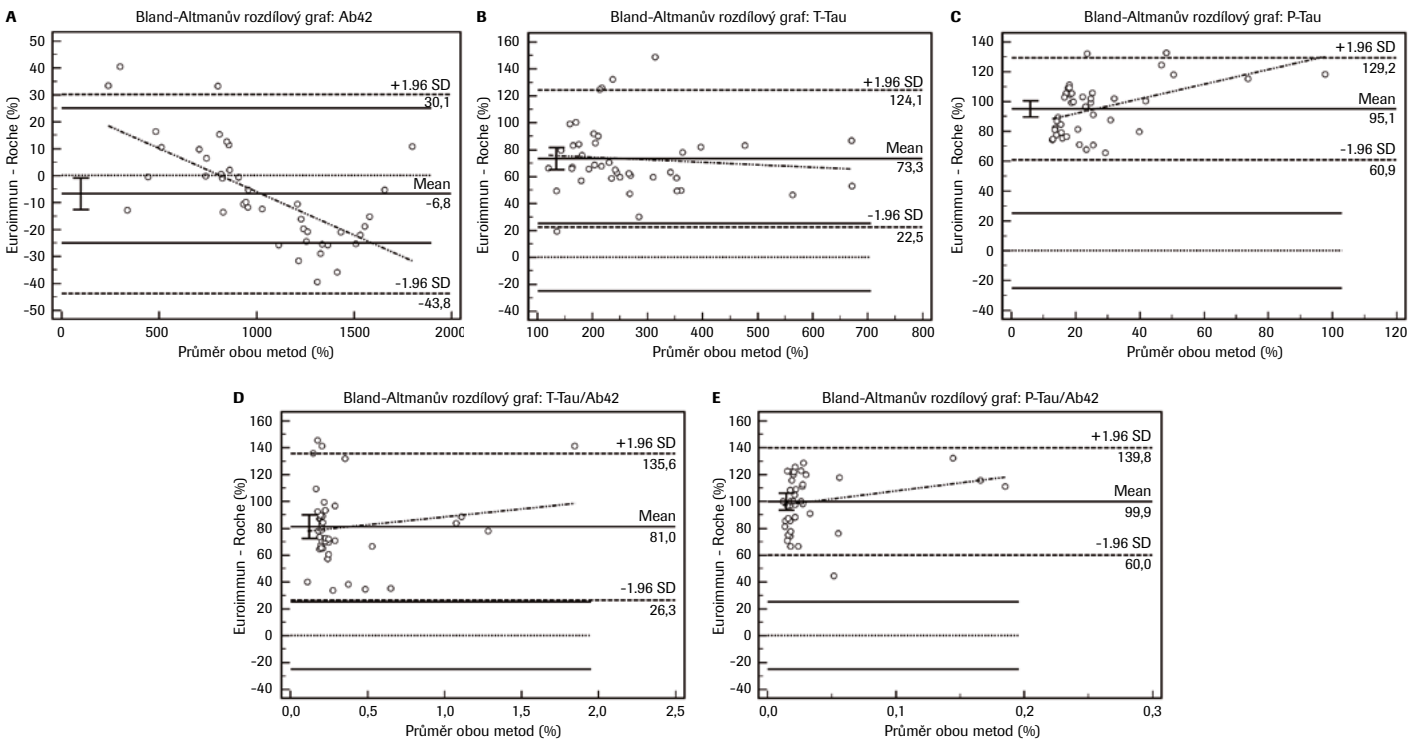
proteinu pro dané onemocnění v mozkové tkáni v kombinaci s obecnými mechanismy apoptózy a autofagie.¹²⁻¹³

V naší studii jsme se zaměřili na beta-amyloid 42, celkový tau protein a fosforylovaný tau protein (181P) a jejich stanovení dvěma odlišnými metodami. Stanovení diagnostickými soupravami firmy Roche vyžaduje přísné dodržování preanalytických podmínek, jako je odběr předem daného množství likvoru definovaným způsobem do specifických

odběrových zkumavek a jeho další zpracování (použití konkrétních špiček, mikrozkušavek atd.) a uchování při teplotě -60 °C nebo nižší minimálně po dobu 3 dnů do doby analýzy.¹⁴⁻¹⁶ Oproti tomu stanovení diagnostickými soupravami firmy Euroimmun vyžaduje odběr do polypropylenových zkumavek bez další specifikace typu odběrových zkumavek, špiček, alikvotačních zkumavek a doby zamražení před analýzou.¹⁷⁻¹⁹ Podobné informace lze získat i od autorů Bartoš a spol.,²⁰ kteří ve své práci popisují praktické informace

Metody	Aritmetický průměr diference	P (H ₀ : Mean = 0)	Dolní limit	Horní limit	P (směrnice trendu)
Ab42 (EI) vs. (Roche)	-6,816	0,024	-43,769	30,137	<0,001
T-Tau (EI) vs. (Roche)	73,288	<0,001	22,484	124,093	0,549
P-Tau (EI) vs. (Roche)	95,083	<0,001	60,926	129,239	0,002
T-Tau /Ab42 (EI) vs. (Roche)	80,993	<0,001	26,339	135,647	0,349
P-Tau /Ab42 (EI) vs. (Roche)	99,887	<0,001	60,016	139,758	0,145

▲ Tab. 3: Posouzení shody studovaných biomarkerů a jejich poměrů metodami Roche vs. Euroimmun pomocí Bland-Altmanova rozdílového grafu. Aritmetické průměry diferencí u T-Tau, P-Tau, T-Tau/Ab42 a P-Tau/Ab42 se signifikantně lišily od 0 (P < 0,001)

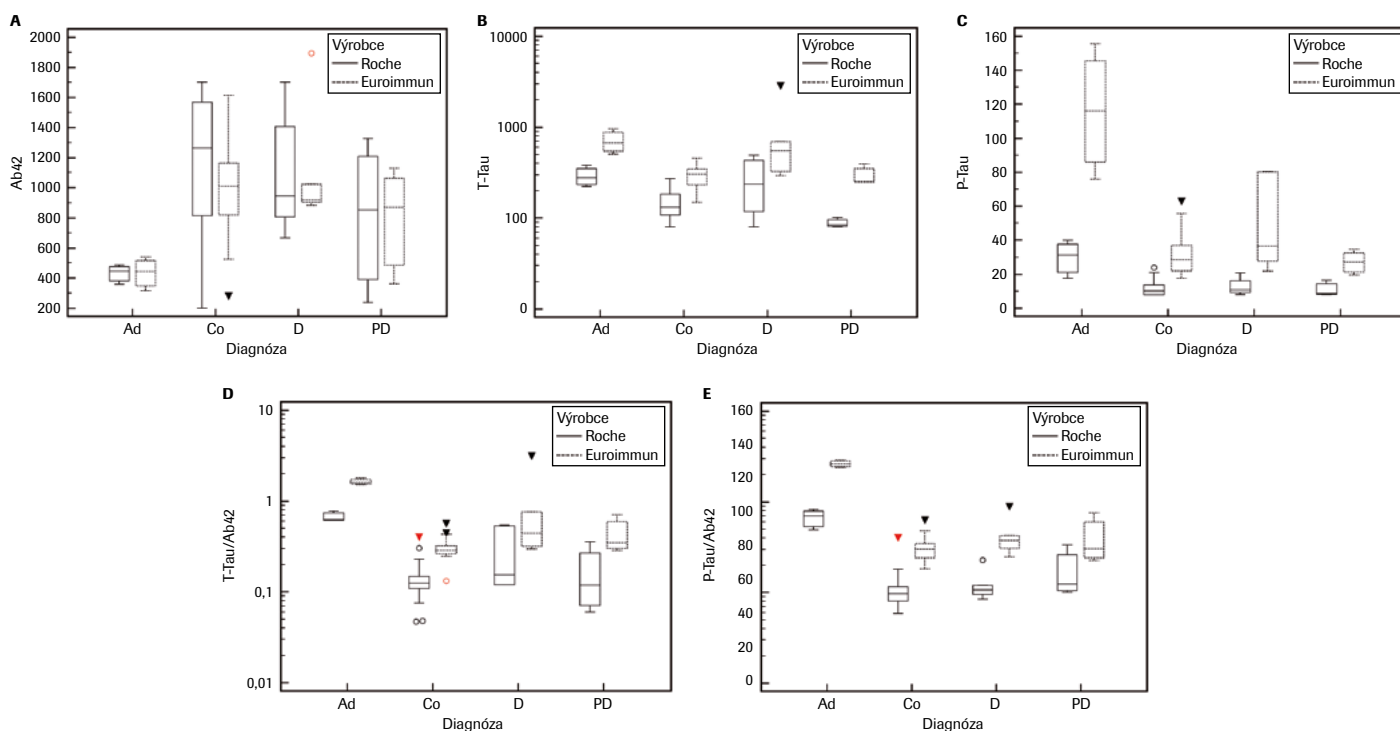


▲ Obr. 2: Bland-Altmanův rozdílový graf metod Euroimmun a Roche pro stanovení (A) celkového tau proteinu (T-Tau); (B) fosforylovaného tau proteinu (P-Tau), (C) beta-amyloidu (1-42) (Ab42), (D) poměru T-Tau a Ab42 a (E) poměru P-Tau a Ab42 v mozkomíšním moku. Plná čára představuje průměr rozdílů (Mean), přerušované čáry znázorňují interval – průměr ±1,96 SD, současně jsou vyznačeny plné čáry odpovídající celkové povolené chybě ±25 %



	T-Tau (EI) vs. T-Tau (Roche)	P-Tau (EI) vs. P-Tau (Roche)	Ab42 (EI) vs. Ab42 (Roche)
Kappa statistika	0,844	0,465	0,286
Standardní chyba	0,152	0,216	0,103
95% CI	0,547 až 1,000	0,0386 až 0,884	0,083 až 0,489

▲ Tab. 4: Porovnání metod na základě Kappa statistiky. Rozhodující limity jednotlivých diagnostických souprav: T-Tau Roche >300 ng.L⁻¹, P-Tau Roche >27 ng.L⁻¹, Ab42 Roche ≤1 000 ng.L⁻¹; T-Tau EI >614 ng.L⁻¹, P-Tau EI >61 ng.L⁻¹, Ab42 EI <550 ng.L⁻¹



Obr. 3: Rozložení naměřených hodnot neurodegenerativních markerů a jejich poměrů v závislosti na diagnóze a použité metodě stanovení (Roche vs. Euroimmun). (A) T-Tau, (B) P-Tau, (C) Ab42, (D) poměr T-Tau/Ab42, (E) poměr P-Tau/Ab42 v mozkomíšním moku

k vyšetření likvorového tripletu. Z práce vyplývají i další podstatné informace týkající se transportu vzorku bez nutnosti chlazení či zamražení vzorku, pokud je CSF dopraven do 6 dnů od odběru. Při delší časové prodlevě pak doporučují vzorek CSF zamrazit a skladovat při teplotě -15 až -25 °C, pro dlouhodobé skladování zamražení na -80 °C.

Vlastní stanovení neurodegenerativních biomarkerů již probíhá zcela standardně při použití obou diagnostických souprav. Nicméně diagnostické soupravy firmy Roche lze použít ke stanovení neurodegenerativních markerů kdykoliv bez ohledu na množství vzorků přijatých laboratoří k analýze na rozdíl od ELISA metody, kde by se rozhodně nevyplatilo provádět analýzu při počtu vzorků menším než 8.

V konečném důsledku, při malém počtu vzorků, by se stala ELISA metoda cenově náročnější než plně automatizovaná metoda na analyzátoru ROCHE, která má však vyšší vstupní cenu.

Při porovnání výše jmenovaných diagnostických souprav byly pozorovány v absolutních koncentracích výrazné rozdíly mezi testovanými biomarkery, nicméně testy spolu dobře korelovaly. V případě T-Tau a P-Tau bylo dále zjištěno, že diagnostické soupravy firmy Roche poskytují nižší hodnoty než diagnostické kity firmy Euroimmun, zatímco v případě Ab42 diagnostické soupravy firmy Roche poskytují při nižších koncentracích nižší hodnoty, naopak při vyšších koncentracích vyšší hodnoty. Současně jsme došli k závěru, že použité diagnostické soupravy nelze

z klinického hlediska zaměnit, tudíž je při interpretaci nutné přihlížet k referenčním mezím konkrétního výrobce.

S podobnými výsledky se setkáváme i v práci autorů Bartoš A. a spol.,²⁰ kteří studovali shodu výsledků likvorového tripletu T-Tau, P-Tau a Ab42 dvěma ELISA metodami, ale podobně jako v naší studii nacházeli u tau proteinu analyzovaného soupravou Euroimmun vyšší koncentrace než u druhé testované soupravy Innostest, zatímco v případě stanovení koncentrace Ab42 soupravou Euroimmun získali nižší koncentrace než soupravami Innostest.

Také Fagan A. M. a spol.²¹ se zabývali porovnáním diagnostických souprav Innostest® ELISA a INNO-BIA AlzBio3. Ačkoli absolutní hodnoty Ab42, T-Tau



a P-Tau získané oběma platformami byly odlišné, korelovaly spolu velmi dobře, stejně jako poměr T-Tau/Ab42. Rovněž v souladu s předchozími studiemi²²⁻²³ používajícími tyto testy zjistili, že jednotlivé neurodegenerativní markery T-Tau, P-Tau i Ab42 v CSF korelují s kortikální amyloidovou náloží, i když různou měrou. Nicméně poměry T-Tau/Ab42 získané oběma testovanými diagnostickými kity překonaly jednotlivé biomarkery včetně Ab2. Autoři došli k závěru, že obě testovací platformy fungují dobře při identifikaci jedinců

s přítomnými amyloidními plaky, zejména poměr T-Tau/Ab42, a dále podporují silný vztah mezi patologiemi amyloidu a celkového tau proteinu u pacientů s AD.

Závěr

Byly prokázány statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými metodami stanovení. Diagnostické soupravy firmy Roche a Euroimmun nejsou navzájem zastupitelné. Nicméně uspokojivá shoda z hlediska

klinické interpretace byla prokázána mezi všemi testovanými diagnostickými soupravami. Pro rutinní analýzu lze tedy doporučit obě metody stanovení, nicméně je nutné mít stále na paměti sledování hladiny příslušných biomarkerů ve stejné laboratoři používající stále stejnou metodu stanovení a hladinu konkrétního biomarkeru interpretovat vzhledem k referenčním mezím konkrétní laboratoře. Za pozitivní nález je pak vždy považován nález patologických koncentrací minimálně dvou testovaných parametrů.



RNDr. Pavlína Kušnierová, Ph.D.

Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava
Kontakt: pavlina.kusnierova@fno.cz

Vystudovala Přírodovědeckou fakultu Univerzity Palackého v Olomouci (2001). Téhož roku nastoupila jako chemik analytik na Oddělení klinické biochemie Nemocnice ve Frýdku-Místku, od roku 2005 pak na Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk jako vedoucí úseku molekulární biologie a genetiky, od roku 2009 jako vedoucí laboratoře. V roce 2007 dokončila PGS na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v oboru Lékařská chemie a biochemie, v témže roce atestovala jako odborný pracovník ve vyšetřovacích metodách v klinické biochemii. Od roku 2011 pracuje jako odborný pracovník v laboratořích Ústavu laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava. Ve stejném roce atestovala jako bioanalytik pro klinickou genetiku. Mimo jiné vyučuje na katedře biomedicínských oborů Ostravské univerzity. Podílel se na grantových výzkumných projektech v oblasti klinické biochemie, na tvorbě výukových materiálů. Je členkou České společnosti pro klinickou biochemii, České společnosti pro biochemii a molekulární biologii a Genetické společnosti Gregora Mendela. Je autorkou/spoluautorkou 40 publikací, z toho 19 v časopisech s IF, 24 publikovaných abstraktů, 3 skript, 1 kapitoly v odborné knize a e-knihy E-klinická biochemie s celkovým H-indexem 7. Současně je hlavním řešitelem/spoluřešitelem 10 grantů/projektů.

LITERATURA

1. Nichols E., Szeoke C.E.I., Vollset S.E., Abbasi N., Abd-Allah F., Abdela J., et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1): 88–106.
2. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
3. Zeman D. Praktický průvodce laboratorním vyšetřením likvoru. Olomouc 2018. ISBN 978-80-244-5262-3.
4. Fialová L., Bartoš A., Švarcová J., Doležil D., Malbohan I. Stanovení tau proteinu v mozkomíšním moku pacientů s roztroušenou sklerózou dvěma soupravami ELISA. *Klin. Biochem. Metab.*, 19 (40), 2011, No. 2, p. 113–118.
5. Johnson, G. V., Stoothoff, W. H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J. Cell Sci.*, 2004, 117, p. 5721–5729.
6. Shahani, N., Brandt, R. Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cell Mol. Life Sci.*, 2002, 59, p. 1668–1670.
7. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1: 213–25.
8. Blennow K., Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605–613.
9. Mattsson N., Zetterberg H., Hansson O., et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385–393.
10. Hort J., Bartos A., Pirttila T., Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol* 2010; 17: 90–96.
11. Verwey N.A., van der Flier W.M., Blennow K., et al. A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 235–240.
12. Rohan Z., Matěj R., Rusina R. Překrývání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 641–648.
13. Kaňovský P. Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demencí. *Interní medicína – mezioborové přehledy* 2003/4.
14. Návod k použití: Elecsys Total-Tau CSF, Ref. 07356994 190, Roche Diagnostics.
15. Návod k použití: Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, Ref. 07357036 190, Roche Diagnostics.
16. Návod k použití: Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF, Ref. 06986811 190, Roche Diagnostics.
17. Návod k použití: Total tau determination in CSF, Ref. EQ 6531-9601-L, Euroimmun.
18. Návod k použití: Beta-amyloid (1-42) determination in CSF, Ref. EQ 6521-9601-L, Euroimmun.
19. Návod k použití: pTau (181) determination in CSF, Ref. EQ 6591 9601 L, Euroimmun.
20. Bartoš A., Smětáková M., Řičný J., Nosková L., Fialová L. Možnosti stanovení likvorového tripletu tau proteinů a β -amyloidu 42 metodami ELISA a orientační normativní vodítka. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/ 115(5): 533–540.
21. Fagan A.M., Shaw L.M., Xiong Ch., Vanderstichele H., Mintun M.A., Trojanowski J.Q., Coart E., Morris J.C., Holtzman D.M. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of A β 1-42, total tau and p-tau181 for identifying Alzheimer's disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol.* 2011 September ; 68(9): 1137–1144.
22. Reijn T., Rikkert M., Van Geel W., De Jong D., Verbeek M. Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for analysis of amyloid β 42 and tau proteins. *Clin Chem.* 2007; 53:859–865.
23. Lewczuk P., Kornhuber J., Vanderstichele H., et al. Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: a multicenter study. *Neurobiol Aging.* 2008; 29: 812–818.



V posledních letech se čas od času objevují informace, že počet lidí s demencí je – ve státech, kde systematictěji sledují počty lidí s demencí – nižší, než se očekávalo. Jak je to možné, když kauzální léčba je stále v nedohlednu? Zdá se, že jednou z odpovědí na tuto otázku je důraz na zdravý životní styl, který je společností – především v bohaté části světa – poměrně široce akceptován.

Prevence demence

Mgr. LUCIE HÁJKOVÁ, Mgr. MARTINA MÁTLOVÁ

Česká alzheimerovská společnost, o.p.s.

Podobné závěry potvrzuje také poslední ročenka evropské alzheimerovské asociace Alzheimer Europe.¹ Ročenka *Dementia in Europe Yearbook 2019 – Estimating the prevalence of dementia in Europe* byla představena v únoru na půdě Evropského parlamentu a je po šesti letech první prací, která představuje odhad prevalence demence v Evropě. Její autoři analyzovali nejnovější evropské prevalence studie, které splňovaly poměrně přísná kvalitativní kritéria, a na jejich základě aktualizovali vlastní odhady prevalence z roku 2009 (projekt *EuroCoDe*). Výsledky potvrdily, že odhadované počty lidí s demencí jsou nižší, než předpokládala studie *EuroCoDe* (srovnání viz tab. 1). Například v ČR tak zřejmě v roce 2018 žilo až o 15 000 lidí s demencí méně, než jsme předpokládali před zveřejněním této studie.

I tato nejnovější analýza však předpokládá, že počty lidí s demencí se v Evropě

do roku 2050 téměř zdvojnásobí (viz tabulka 2).²

Ačkoliv tedy studie nebyla zaměřena přímo na vliv prevence na vznik a rozvoj demence, její výsledky dávají naději, že změna životního stylu a kontrola chronických nemocí mohou mít na demenci pozitivní dopad.

Jako zásadní v boji proti demenci chápe prevenci ostatně také Světová zdravotnická organizace (dále WHO). V roce 2019 vydala WHO materiál *Risk reduction of cognitive decline and dementia*. Na základě srovnání mnoha studií v něm ukazuje, že životní styl, např. fyzická nečinnost, kouření, nezdravý jídelníček nebo nadužívání alkoholu mohou přispět k rozvoji demence.

Zvýšené riziko vzniku demence lze znamenat i u lidí, kteří mají hypertenzi, cukrovku, obezitu či depresi. Mezi ostatní potenciální rizika mohou patřit i společenská izolace anebo kognitivní nečinnost.³ Dobrou zprávou však je, že se všemi výše zmíněnými rizikovými faktory lze něco udělat, jsou tzv. modifikovatelné.

	Alzheimer Europe 2019				EuroCoDe 2008	
	muži	ženy	celkem	% populace	celkem	% populace
ČR 2018	46 338	103 295	149 633	1,41	165 963	1,57
Evropa 2018	3 130 449	6 650 228	9 780 677	1,57	10 935 444	1,75

▲ Tab. 1: Odhad prevalence demence v ČR a v Evropě v roce 2018 (srovnání studií *EuroCoDe* a *Alzheimer Europe* 2019)

	muži	ženy	celkem	% populace
ČR 2050	102 789	177 194	279 983	2,65
Evropa 2050	6 575 215	12 271 071	18 846 286	18 846 286

▲ Tab. 2: Odhad prevalence demence v ČR a v Evropě v roce 2050 (studie *Alzheimer Europe* 2019)



a...



Zpracováno dle podkladů Alzheimer's Disease International

1. Fyzická aktivita

Pohyb úzce souvisí se zdravím mozku. Dlouhodobé studie dokazují, že u fyzicky aktivních lidí dochází oproti lidem, kteří se nepohybují, méně často k poklesu kognitivních funkcí. Pozitivní vliv pohybu byl samozřejmě potvrzen u kardiovaskulárních onemocnění, cukrovky atd., které dále zvyšují riziko rozvoje demence. Také WHO potvrzuje pravidlo, které praví, že co je zdravé pro srdce, je zdravé pro mozek. Pohyb u starších lidí navíc zlepšuje svalovou kondici a je tak podstatný pro prevenci pádů, které mohou vést k hospitalizaci, která dále negativně ovlivňuje (především) duševní zdraví starších lidí. Pozitivní vliv pohybu na náladu je sledován i u lidí s depresí, kteří také čelí vyššímu riziku rozvoje demence.

Velmi konkrétně pak WHO zpracovala doporučení ve svém starším dokumentu *Global recommendations on physical activity for health* z roku 2010, v němž uvádí, že **dospělí ve věku 65 let a více by se každý týden měli věnovat fyzické aktivitě (aerobnímu pohybu střední intenzity) nejméně 150 minut; pohybu větší intenzity by případně měli věnovat 75 minut.**

Jako fyzickou aktivitu WHO chápe i rekreační a volnočasové aktivity, přemísťování se (jízda na kole, chůze), domácí práce (i práce na zahrádce), rodinné či komunitní aktivity.⁴

Podstatné je, že WHO doporučuje pohyb nejenom zdravým jedincům, ale také lidem, u kterých již byla diagnostikována mírná kognitivní porucha či demence. V pokročilém stadiu nemoci se pak možnosti pohybu odvíjejí od zdravotního stavu, mobility a individuálních možností zapojení – nabízí se cvičení ve skupině, v případě potíží s mobilitou cvičení na židli nebo v českých podmínkách oblíbený tanec vsedě.

2. Zdravý jídelníček

Ke snížení rizika rozvoje demence přispívá také zdravé jídlo. Nejčastěji je pak vědci zmiňovaná tzv. středomořská strava. Jedná se o dietu bohatou na ovoce, zeleninu, obiloviny, luštěniny, semínka, ořechy, olivový olej. Typická je vysoká konzumace ryb nebo kávy. Podrobněji se výživovým doporučením věnuje samostatný dokument WHO – *Healthy Diet*.⁵

Jeho základní doporučení lze shrnout do několika bodů:

- Jíst je třeba nejméně 400 g (tj. pět porcí) ovoce a zeleniny denně.
- Vhodné je snížit příjem jednoduchých (volných) cukrů na přibližně 50 g za den (kolem 12 kávových lžiček) u člověka se zdravou tělesnou hmotností, ideální je však ještě nižší denní příjem cukru. Nesmíme zapomenout, že tyto cukry najdeme i v ovocných šťávách anebo medu.
- Ve stravě by měly být upřednostňovány nenasycené tuky (jejich zdrojem jsou ryby, ořechy, avokádo, slunečnicový či olivový olej) před nasycenými (nacházejí se v tučném mase, mléčných výrobcích, palmovém či kokosovém oleji) a tzv. trans tuky (ty jsou typicky v jídlech z fast foodu, pizze, sušenkách a různých cukrovinkách).
- Doporučené denní množství soli je 5 g (1 kávová lžička).

V souvislosti se stravováním je třeba věnovat pozornost také obezitě, která způsobuje ročně smrt téměř 3 milionů lidí po celém světě. Obezita se dává do souvislosti s celou řadou dalších „civilizačních“ onemocnění, jako je diabetes 2. typu, rakovina, kardiovaskulární onemocnění – hypertenze, vysoký cholesterol. Poslední studie z roku 2017 poukazují i na souvislost obezity a demence v pozdějším věku.

3. Duševní aktivita

Podstatnou v prevenci demence je také duševní aktivita a s ní spojená tzv. kognitivní rezerva. Kognitivní rezerva označuje schopnost mozku vyrovnat se nebo kompenzovat neuropatologii či poškození. Studie, které WHO porovnávala, ukázaly, že kognitivní aktivita může stimulovat (nebo zvýšit) kognitivní rezervy a má tak potenciál bojovat s rychlým kognitivním poklesem. Zvýšení kognitivní rezervy je možné dosáhnout kognitivní stimulací či kognitivním tréninkem. WHO duševní činnost opět doporučuje jak zdravým



jedincům, tak lidem, u kterých již byla mírná kognitivní porucha či demence diagnostikována. Kognitivnímu tréninku je třeba se podle doporučení WHO věnovat 40 minut třikrát týdně.

Nástroje pro trénování paměti jsou poměrně široce dostupné, materiálů pro procvičování dalších kognitivních funkcí, které by navíc byly upraveny pro lidi s různým stupněm kognitivního deficitu, je ale významně méně. Proto Česká alzheimerovská společnost již několik let vydává *Sešity pro trénování paměti a dalších kognitivních funkcí*, od roku 2020 pak organizuje skupiny kognitivního tréninku pro jedince s mírně rozvinutým kognitivním deficitem.

4. Čemu se vyhnout

WHO zmiňuje ve svých pokynech i další možnosti redukce rizik vzniku

kognitivních poruch. Na základě několika studií předkládá důkazy o alkoholu jako jednom z rizikových faktorů vzniku demence a poklesu kognitivních funkcí. Zdá se, že **riziková je konzumace i malého množství alkoholu. Podobně nepříznivě působí také kouření.**

Shrňme, že veškeré změny životního stylu mají smysl nejen v mladším věku, kdy člověk nepocituje žádné potíže s kognitivními funkcemi, ale velký význam mají i v době, kdy už k nějakému úbytku kognitivních funkcí došlo. Na zdravý život není nikdy pozdě! Dokládá to i pozitivní příběh ze života, který jsme si nechali na závěr.

Paní Zdenka se stará o svou maminku s Alzheimerovou nemocí už 6 let. Nemoc byla diagnostikována mamince krátce poté, co zemřel její manžel, který měl také Alzheimerovu nemoc. Když maminka začátkem roku 2017 prodělala

virózu a její zdravotní stav se zhoršil, celá rodina se připravovala na nejhorší. Těžké období přimělo dceru Zdenku, aby odešla z dobrého zaměstnání, aby mohla poslední dny strávit s maminkou. Tu si chtěla za pomoci podpůrných služeb nechat doma. Paní Zdenka začala zdravěji vařit, sama se přestala odbývat něčím rychlým, trávila více času s maminkou a byla tak spokojená. Najednou se ze dnů staly týdny a z nich měsíce. A protože se mamčin stav zlepšil, začala s ní dcera chodit na procházky, resp. „vyjíždky“ na kolečkovém křesle. Pohyb na čerstvém vzduchu udělal dobře jak mamince, tak dceři, která zhubla a dle slov praktické lékařky „rozkvetla“. Mamince se také začalo dařit lépe, zlepšila se její mobilita, zpět se vrátily určité komunikační schopnosti. Dnes jsou to 3 roky, co jsou spolu obě dámy doma nebo na chalupě na Vysočině anebo v parku na procházce, protože doma vlastně moc často nebývají.



Mgr. Lucie Hájková

Koordinátorka projektu Dny paměti a respitní péče České alzheimerovské společnosti
Kontakt: lucie.hajkova@alzheimers.cz

Je absolventkou Fakulty humanitních studií UK – Katedry řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích (2003–2006), dále pak Zdravotně sociální fakulty JČU, oboru „Rehabilitační-psycho-sociální péče o postižené děti, dospělé a staré osoby“ (2003–2005). Od roku 2007 působí jako sociální pracovníce a koordinátorka respitní služby v České alzheimerovské společnosti. Jako členka týmu konzultantů ČALS spolupracuje v rámci systému certifikace Vážka® na zvyšování kvality poskytovaných služeb v zařízeních pro lidi s demencí.

Mgr. Martina Mátlová

Ředitelka České alzheimerovské společnosti
Kontakt: martina.matlova@alzheimers.cz

Martina Mátlová je od roku 2014, kdy došlo k transformaci České alzheimerovské společnosti na obecně prospěšnou společnost, její ředitelkou. Vzděláním je socioložka (FSV UK). V minulosti se věnovala také výzkumu v oblasti zdravotní politiky a ekonomiky, výuce na 1. LF UK a FHS UK anebo projektovému řízení.



LITERATURA

1. Alzheimer Europe je nezisková nevládní organizace, jejímž cílem je poskytovat hlas lidem s demencí a jejich pečovateli a zasadit se o to, aby se z demence stala evropská priorita.
2. Alzheimer Europe. *Dementia in Europe Yearbook 2019 – Estimating the prevalence of dementia in Europe*. Dostupné: <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>.
3. WHO. *Risk reduction of cognitive decline and dementia -WHO Guidelines*. Dostupné na: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/
4. WHO. *Global recommendation on physical activity for health*. Dostupné na: <https://www.who.int/publications-detail/global-recommendations-on-physical-activity-for-health>.
5. WHO. *Healthy diet*. Dostupné <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.



Informační příručka ke COVID-19¹⁻¹⁵

Informační příručka ke COVID-19, ze které jsou převzaty následující texty, je publikovaná na webových stránkách IFCC (Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny, <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>). Českou verzi příručky publikovala na svých stránkách Česká internistická společnost ČLS JEP se svolením IFCC.

Diagnostika onemocnění COVID-19

Při podezření na infekci by měl být rychle odebrán a testován **vzorek z horních cest dýchacích**. Lze provádět výtěr z nosohltanu (preferováno) nebo výtěr z orofaryngu nebo výtěr z nosu. Vše pomocí speciální odběrové sady. Testování vzorků **z dolních cest dýchacích** je také doporučováno (sputum, bronchoalveolární laváž, endotracheální aspirát).¹⁴

Metoda NAAT¹⁵

Pro diagnostiku viru SARS-CoV-2 doporučuje WHO přímé stanovení virové RNA v odebraném vzorku pomocí amplifikačních testů (NAAT – Nucleic

Acid Amplification Tests). Nejpoužívanější metodou je **rRT-PCR** (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction), tedy PCR s reverzní transkripcí v reálném čase, která umí detekovat specifické sekvence virové RNA. Konkrétně se jedná o detekci genů *E* a *RdRP*.

Validovaný diagnostický postup pro detekci viru SARS-CoV-2 Význam laboratorních vyšetření u COVID-19 dle WHO uvádí: (a) primární screening: detekce genu *E*, (b) potvrzující screening: detekce genu *RdRP*. Tzn. pozitivní detekce jednoho genu by měla být potvrzena druhým rRT-PCR testem zaměřeným na jiný gen viru SARS-CoV-2.

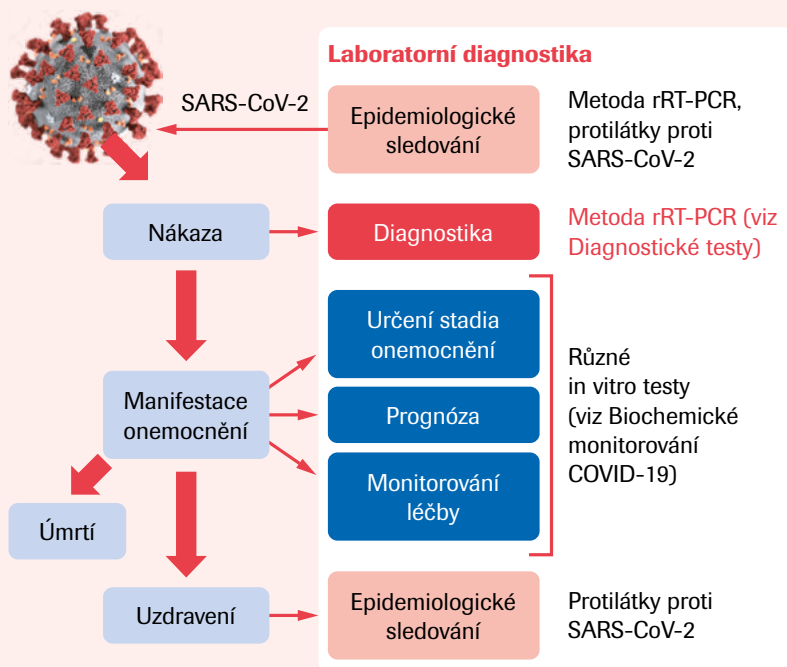
Vyšetření protilátek¹⁵

Sérologické testy stanovující protilátky proti viru SARS-CoV-2 nejsou v současné době doporučovány pro diagnostiku COVID-19. Důvodem je jejich limitovaná výpovědní hodnota v akutní fázi infekce, protože protilátky vznikají až za určitou dobu po nákaze (obvykle za 7–10 dní). Protilátkový test se nejvíce využívá k určení imunitní reakce a séro-prevalence.

Vyšetření antigenu

Testy detekují SARS-CoV-2 antigen prakticky ve stejných typech vzorků jako molekulární test. Tyto typy testů již byly použity v minulosti u jiných onemocnění dýchacích cest, jako je chřipka, a obvykle se jedná o testy POC. Je známo, že mají dobrou specifitu, ale ve srovnání s NAAT omezenou citlivost. Výhody jsou téměř okamžitý výsledek a nižší náklady ve srovnání s NAAT.

Význam laboratorních vyšetření u COVID-19



Upraveno podle Lippi et al., Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 19.

Copyright © IFCC

Screening pacientů v populaci

WHO¹³ doporučuje provádět screening u všech případů s podezřením na infekci COVID-19. Podezřelé případy jsou definovány jako:

- pacienti s pozitivní epidemiologickou anamnézou* a akutním respiračním onemocněním**;
- pacienti se závažným akutním respiračním onemocněním vyžadujícím hospitalizaci, kteří nemají žádnou jinou diagnózu, která by plně vysvětlila klinické příznaky.

* Pozitivní epidemiologická anamnéza – během posledních 14 dnů cestovní historie, pobyt v místě komunitního přenosu, kontakt s pravděpodobným nebo potvrzeným případem COVID-19.

** Akutní respirační onemocnění – akutní respirační onemocnění provázené horečkou a alespoň jedním respiračním příznakem (kašel nebo dušnost).





Biochemické monitorování pacientů s infekcí COVID-19¹⁻¹²

Biochemické monitorování pacientů s COVID-19 je zcela zásadní pro posouzení závažnosti a progresu nemoci a také hodnocení terapeutické intervence.

Níže je přehled biochemických testů na základě současných poznatků, včetně

nejčastějších abnormalit pozorovaných u pacientů s nepříznivým průběhem infekce COVID-19.

Kromě běžných laboratorních testů nové poznatky ukazují, že pacienti s těžkým průběhem COVID-19 mohou být ohroženi tzv. syndromem cytokinové bouře. Cytokinové testy, zejména hladiny IL-6, by měly být proto stanoveny u těžkých

pacientů s podezřením na silnou prozá-
nětlivou reakci.

IFCC Information Guide on COVID-19.
Copyright © IFCC. <https://www.ifcc.org/ifcc-news/>



PŘEHLED DOPORUČENÝCH BIOCHEMICKÝCH VYŠETŘENÍ¹⁻¹²

Laboratorní test	Abnormální nálezy u dospělých pacientů s nepříznivým průběhem COVID-19	Klinický význam/pozorování
Krevní obraz	Zvýšení počtu bílých krvinek Zvýšení počtu neutrofilů Snížení počtu lymfocytů Snížení počtu trombocytů	Bakteriální (super)infekce Bakteriální (super)infekce Snížená imunitní odpověď na virus Diseminovaná intravaskulární koagulopatie"
Albumin	Snížený	Poškození jater
Laktát-dehydrogenáza (LDH)	Zvýšená	Poškození plic a/nebo rozsáhlé multiorgánové poškození
Alanin-aminotransferáza (ALT)	Zvýšená	Poškození jater a/nebo rozsáhlé multiorgánové poškození
Aspartátaminotransferáza (AST)	Zvýšená	Poškození jater a/nebo rozsáhlé multiorgánové poškození
Celkový bilirubin	Zvýšený	Poškození jater
Kreatinin	Zvýšený	Poškození ledvin
Srdeční troponiny (hs TnT, hs TnI)	Zvýšené	Poškození srdce
D-dimer	Zvýšený	Aktivace krevní koagulace a/nebo diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Protrombinový čas	Zvýšený	Aktivace krevní koagulace a/nebo diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Prokalcitonin (PCT)	Zvýšený	Bakteriální (super)infekce
C-reaktivní protein (CRT)	Zvýšený	Vážná virová infekce / virémie / virová seps
Ferritin	Zvýšený	Těžší zánět
Interleukin-6 (IL-6)	Zvýšený	Syndrom cytokinové bouře

LITERATURA

1. Fan BE et al., *American Journal of Hematology*. 2020 Mar 4. PMID: 32129508.
2. Henry BM et al., *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Mar 16. PMID: 32172227.
3. Lippi G et al., *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Mar 19. PMID: 32191623.
4. Lippi G et al., *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Mar 3. PMID: 32119647.
5. Lippi G et al., *Clinica chimica acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020 Mar 4. PMID: 32145275.
6. Lippi G et al., *Clinica Chimica Acta*. 2020 Mar 13. PMID: 32178975.
7. Lippi G et al., *Progress in cardiovascular diseases*. 2020 Mar 10. PMID: 32169400.
8. Mehta P et al., *The Lancet*. 2020 Mar 16. PMID: 32192578.
9. Rodriguez-Morales AJ et al., *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Mar 13:101623. PMID: 32179124.
10. Ruan Q et al., *Intensive Care Medicine*. 2020 Mar 3:1-3. PMID: 32125452.
11. Gao Y et al., *Journal of Medical Virology*. 2020 Mar 17. PMID: 32181911.
12. Zhou F et al., *The Lancet*. 2020 Mar 11. PMID: 32171076.
13. WHO. *Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19)*.
14. CDC. *Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.
15. WHO. *Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans*.



Nový typ koronaviru (SARS-CoV-2), který způsobuje onemocnění COVID-19, dramaticky zahýbal v podstatě všemi sférami lidské činnosti. Ačkoliv většina nakažených zaznamenává jen mírný průběh, u části nemocných je nutná hospitalizace, respektive hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) s poměrně vysokou mortalitou. Těžkou formu COVID-19 často provází imunologicky vyvolaná patologie, známá pod pojmem cytokinová bouře, případně syndrom z uvolnění velkého množství cytokinů (Cytokine Release Syndrome, CRS). Při ní dochází k překotné sekreci celé řady působků, včetně interleukinu-6 (IL-6), IL-1, IL-12, IL-18 nebo tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Tato přehnaná zánětlivá reakce může vést k porušení alveolokapilární funkce (výměna dýchacích plynů přes alveolokapilární membránu), zvýšení vaskulární permeability, narušení oxygenace a rozvoji syndromu akutní respirační tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Vyplavené cytokiny lze detekovat v periferní krvi z diagnostických důvodů, za účelem monitorování a prognózy postižených pacientů.

Interleukin-6 v čase koronaviru

MUDr. TEREZA RÁDL

IL-6 je klíčový prozánětlivý cytokin secernovaný T-lymfocyty a makrofágy jako reakce na tkáňové poškození. Vyplavován je rovněž při kontaktu se specifickými molekulami na povrchu mikroskopických patogenů (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs). Jedná se o klíčový mediátor horečky a jeden z hlavních induktorů proteinů akutní fáze. Marker se dnes již poměrně široce užívá v intenzivní péči a jeho stanovení je rutinně dostupné v mnoha biochemických laboratořích. Výhodou je jeho rychlá dynamika, která výrazně časově předstihuje tradiční analyty, jako je C-reaktivní protein (CRP), leukocytóza, ale i prokalcitonin. Koncentrace IL-6 dosahuje maxima již po 6–10 hodinách od spuštění zánětlivé reakce. Kromě diagnostiky těžkých infekcí se uplatňuje při podezření a ke zhodnocení náhlých příhod břišních a akutní pankreatitidy a k odhalení neonatální sepsy. Dosavadní limitovaná zkušenost s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 ukazuje, že i v diagnostice pacientů postižených novým typem koronaviru by mohlo mít stanovení koncentrace IL-6 ústřední význam. Měření IL-6 v rámci biochemického monitorování pacientů s COVID-19 je v současné době oficiálně

doporučeno uznávanou mezinárodní odbornou společností IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Vzhledem ke krátkému času od propuknutí pandemie jsou klinická data pro cytokinovou bouři při COVID-19 zatím omezená, většina dostupných publikací je ve formě editoriólů, kazuistik, nebo retrospektivních observačních prací. Jejich interpretace tak musí být opatrná a do budoucna bude třeba závěry potvrdit nebo vyvrátit pomocí větších, prospektivních a ideálně randomizovaných studií s kvalitním designem. **CRS (Cytokine Release Syndrome) se nicméně nevyskytuje pouze při COVID-19, provázet může i další infekce a septické stavy (často se vyskytuje při horečce Dengue nebo onemocněních způsobených Epstein-Barr virem) a v poslední době se o něm často hovoří ve spojení s imuniterapií pomocí CAR T-lymfocytů** (Chimeric Antigen Receptor T-cell) u hematologických malignit. Po jejich podání se CRS v mírnější nebo závažnější formě vyskytuje v podstatě u všech pacientů a může být i fatální. V EU je pro léčbu CRS v této klinické indikaci

schválena i cílená léčba – humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R) tocilizumab, která blokuje účinky tohoto cytokinu. Některé zkušenosti s CRS při CAR-T terapii a z dalších příčin je možné opatrně extrapolovat i na pacienty s COVID-19, i zde ale platí, že výhledově bude třeba jejich ověření kvalitními klinickými studiemi.

Virus SARS-CoV-2 vstupuje do buněk pomocí receptoru angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), na který se váže svým spike (S) proteinem. Tento proces je závislý na transmembránové serinové proteáze 2 (TMPRSS2). Pneumocyty 2. typu secernují za normálního stavu ve vysoké míře oba tyto proteiny a mohou tak být vstupní branou infekce do plicní tkáně.¹ Navázání SARS-CoV-2 na ACE2 spouští u některých pacientů na základě genetických predispozic a dalších ne úplně zřejmých předpokladů složitou kaskádu dějů, vedoucí až k CRS (Cytokine Release Syndrome) a ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Na jejím začátku se aktivuje signální dráha nukleárního faktoru kappa-B (NF- κ B), která indukuje další prozánětlivé cytokiny a signální dráhu STAT3.² V rámci těchto dějů dochází také k aktivaci amplifikátoru IL-6 (IL-6 Amp) s pozitivní zpětnou vazbou a s tím i k překotné indukci IL-6 a dalších působků.³

Laboratorní monitorace hospitalizovaných pacientů s COVID-19 může napomoci časnou identifikaci rizikových osob, které budou s vysokou pravděpodobností vyžadovat intenzivní péči, umělou plicní ventilaci a další intervence. Vzhledem k limitované kapacitě zdravotnických zařízení v čase pandemie má prognóza význam i v rámci triáže nemocných a alokace léčebných zdrojů. Při triáži je vhodné laboratorní nálezy doplnit dalšími klinickými charakteristikami, jako je periferní saturace kyslíkem (SpO₂), přítomnost komorbidit nebo nálezy pomocí zobrazovacích metod. Podle



práce německo-vietnamských autorů, publikované v *International Journal of Infectious Diseases*, patří do základního panelu laboratorních markerů k odlišení COVID-19 s pravděpodobně lehkým a těžkým průběhem vyšetření CRP, D-dimerů, ferritinu a IL-6. Autoři rovněž upozorňují, že síla markerů je především v kombinaci laboratorních testů s tím, že čím více analytů se odchyluje od normy, tím pravděpodobnější je, že nemocný bude vyžadovat intenzivní péči.⁴ Samozřejmě plošné testování všech těchto parametrů ve všech zdravotnických zařízeních a u všech pacientů není v době zahlcení zdravotnického systému možné ani přínosné, ve sporných případech ale může napomoci správnému klinickému rozhodování.

Metaanalýze laboratorních abnormalit u pacientů s těžkým COVID-19 se věnoval mezinárodní tým výzkumníků z USA, Brazílie a Itálie. Ti hodnotili jednotlivé markery z hlediska predikce tíže onemocnění a mortality. Data pro 33 biomarkerů z 21 studií na celkem 3 377 pacientech byla shrnuta pro výpočet váženého průměrného rozdílu (WMD) mezi pacienty s lehkým a těžkým průběhem (18 studií, $n = 2984$), respektive mezi pacienty, kteří přežili nebo zemřeli (3 studie, $n = 393$). Ukázalo se, že subjekty s těžkým nebo fatálním COVID-19 vykazovali konstantní leukocytózu. Mezi laboratorní parametry s nejsilnějším diskriminačním potenciálem pro rozlišení osob s lehkým a těžkým průběhem patřil IL-6, IL-10 a sérový ferritin. Autoři u hospitalizovaných pacientů s COVID-19 doporučili, s ohledem na laboratorní dostupnost, úzkou monitoraci koncentrace leukocytů, lymfocytů, destiček, IL-6 a sérového ferritinu, a to zejména k identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku zhoršení průběhu onemocnění do kritického průběhu choroby.⁵

Že je elevace IL-6 spojena s tíží rozvoje onemocnění COVID-19, potvrdilo systematické review a metaanalýza amerických autorů z University of Toledo. Práce



zahrnula data z celkem 9 klinických studií. Pacienti s těžkým COVID-19 měli signifikantně vyšší koncentrace IL-6 ve srovnání s těmi, kteří měli mírný průběh (průměrný rozdíl 38,6 pg/ml, 95% konfidenční interval [CI]: 24,3–52,9 pg/ml, $p < 0,001$). Podle metaregresní analýzy byla zároveň stoupající koncentrace IL-6 spojena se zvýšenou mortalitou. Také tyto investigátoři doporučili použít IL-6 ve skórovacích systémech pro stratifikaci nemocných a identifikaci osob s těžkým průběhem COVID-19.⁶

Podobně se k monitoraci průběhu COVID-19 vyjádřila také práce čínských autorů, publikovaná rovněž v časopise *International Journal of Infectious Diseases*. V rámci tohoto sledování bylo 127 pacientů s COVID-19 rozděleno podle těžkého (12,6 %) a lehkého průběhu onemocnění. Jako nezávislý rizikový faktor pro těžký průběh se ukázala vedle koncentrace IL-6 a CRP také přítomnost hypertenze u komorbidních pacientů. Koncentrace IL-6 podle této publikace dynamicky kopírovala průběh onemocnění a se zlepšováním se klinického stavu se rovněž upravovala.⁷ Prognostickému významu

IL-6, prokalcitoninu a CRP u pacientů s COVID-19 se věnoval tým výzkumníků z čínského Wu-chanu. Retrospektivní kohortová práce zahrnula 140 pacientů, z nichž 107 vykazovalo lehký a 33 těžký průběh. Elevovanou koncentraci IL-6 při příjmu zaznamenalo 67,9 % sledovaného souboru, elevaci CRP 65,0 % a elevaci prokalcitoninu 5,7 %. U pacientů s těžkým průběhem COVID-19 docházelo ke zvýšení koncentrace všech tří markerů signifikantně častěji a podle další statistické analýzy mohly být IL-6 a CRP použity jako nezávislé prediktivní faktory tíže COVID-19. Závažné komplikace se častěji rozvinuly u pacientů s koncentrací IL-6 nad 32,1 pg/ml nebo CRP nad 41,8 mg/l.⁸

Retrospektivně se pacientům s COVID-19 věnovala i další práce z čínského Wu-chanu. Ta zahrnula celkem 548 pacientů, z nichž 49,1 % bylo při příjmu klasifikováno jako těžcí. Mezi faktory spojené se závažným průběhem patřil vyšší věk, hypertenze v komorbiditách, vysoké koncentrace cytokinů IL-2R, IL-6, IL-10 a TNF- α a vysoká koncentrace laktát dehydrogenázy. Odhadovaná mortalita



dosáhla 1,1 % u pacientů s mírným průběhem, ve srovnání s 32,5 % u pacientů s těžkým průběhem. Jako rizikové faktory pro mortalitu se ukázaly kromě mužského pohlaví a vyššího věku také leukocytóza, zvýšená koncentrace laktát dehydrogenázy, přítomnost poškození myokardu, hyperglykémie a použití vysokých dávek kortikosteroidů.⁹ Jiná práce čínských autorů popsala kromě vyšších koncentrací IL-6 ve skupině s těžkým průběhem také nižší riziko úmrtí u pacientů, jejichž IL-6 nevybočoval z referenčních hodnot.¹⁰

Podle další čínské práce je možné RNA viru SARS-CoV-2 detekovat u některých pacientů nejenom ve vzorcích z dýchacích cest, ale i v séru. Tým výzkumníků se zaměřil na otázku, zda je u pacientů s COVID-19 provázeným cytokinovou bouří koncentrace RNA viru v séru vyšší než u těch, kteří cytokinovou bouří neprošli. Celkem 48 nemocných bylo rozděleno do tří skupin podle tíže onemocnění. Přítomnost RNA SARS-CoV-2 v séru byla nicméně potvrzena jenom u některých pacientů v kritické skupině. Koncentrace IL-6 byla v této skupině téměř desetkrát vyšší než u ostatních nemocných a extrémně vysoká koncentrace IL-6 úzce souvisela s detekcí RNA v séru.¹¹

Nízká koncentrace IL-6 je pravděpodobně spojena nejenom s lehčím, ale i s kratším průběhem COVID-19. V čínské prospektivní kohortové studii byla sledována doba pozitivita PCR testu na přítomnost SARS-CoV-2 (doba mezi prvním pozitivním a prvním negativním testem) u celkem 137 pacientů. Ta dosahovala průměrně 12 dní s rozptylem hodnot v intervalu 4–45 dní. Signifikantně kratší byla délka pozitivita SARS-CoV-2 u mladších nemocných s lehčím průběhem, u pacientů s vyšší koncentrací lymfocytů, eozinofilů a CD8+ T-lymfocytů, ale také právě u pacientů s nižší koncentrací IL-6.¹²

Onemocnění COVID-19 je spojeno s hyperkoagulačním stavem, rozvojem mikrotrombů, plicní embolizací a stavy

podobnými diseminované intravaskulární koagulaci (DIC) s tím, že výrazně negativním prognostickým markerem u pacientů s COVID-19 je elevovaný D-dimer.¹³ Profylaktické podávání nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je tak doporučeno u všech hospitalizovaných pacientů s COVID-19. Ačkoliv hlavní funkcí trombinu je indukce trombotické zátky pomocí aktivací destiček a konverze fibrinogenu na fibrin, tento protein hraje významnou roli také v imunologických procesech. Trombin může zesílit zánětlivou reakci především přes proteinázami aktivované receptory (PAR).¹⁴ Hyperkoagulační stav tak může být s porušenou funkcí imunitního systému úzce spojen a jeho laboratorní monitorace může poskytnout další důležité informace. To potvrdila také práce čínských autorů provedená na celkem 54 pacientech s laboratorně potvrzeným COVID-19 (31 s těžkým průběhem, 23 kritických), průměrný věk byl 61,8 roku. Všichni nemocní vykazovali leukopenii s tím, že její míra odpovídala tíži onemocnění. Bylo potvrzeno rovněž prodloužení protrombinového času (PT), zvýšená koncentrace degradačních produktů fibrinu (Fibrin Degradation Products, FDPs) a D-dimerů, u kriticky nemocných více než u pacientů s „pouhým“ těžkým průběhem. Koncentrace ferritinu byla zvýšena oproti referenčním hodnotám, ale nekorelovala s tíží stavu. Z cytokinů bylo vyjádřeno především zvýšení koncentrace IL-6 a solubilního receptoru IL-2 (sIL-2R), rovněž tento nálezn byl výraznější u kriticky nemocných. Celkem ze souboru zemřelo 6 osob, všechny s kritickým průběhem.¹⁵

Vzhledem ke klíčové roli IL-6 v patogenezi COVID-19 se v odborných kruzích diskutuje přínos jeho terapeutické blokády. Zatímco plošné nasazení kortikosteroidů u pacientů s COVID-19 není většinou významných odborných společností doporučeno, o selektivní cytokinové blokádě lze u vybrané populace uvažovat. Inhibitory signální dráhy IL-6 se již u některých

pacientů empiricky nasazují s tím, že by mohly omezit poškození plicní tkáně vyplavením cytokinů. Ačkoliv jsou publikovaná data pro použití inhibitorů signální dráhy IL-6 zatím limitovaná, brzy budou zveřejněny alespoň předběžné výsledky probíhajících randomizovaných klinických studií s například již zmiňovaným inhibitorem IL-6R tocilizumabem nebo jiným inhibitorem IL-6R sarilumabem. Data pro monitoraci účinku terapie nebo pro optimalizaci jejího nasazení na základě koncentrace IL-6 nejsou pro pacienty s COVID-19 dosud dostupná.

Zatím jsou k dispozici alespoň závěry studií s méně přesvědčivým designem. Tocilizumab v kombinaci se standardní terapií byl podáván 20 čínským pacientům v jednoramenné studii. U většiny z nich došlo podle retrospektivní analýzy již během prvního dne k poklesu horečky. Během pěti dnů od aplikace se snížila spotřeba kyslíku u 75 % subjektů, jeden z nich již kyslík vůbec nepotřeboval. Podle CT snímku došlo k absorpci opacity plic u 90,5 % zařazených nemocných. Ačkoliv byla koncentrace lymfocytů v periferní krvi před léčbou snižena u 85 % souboru, do pěti dnů od podání tocilizumabu se u 52,6 % normalizovala. Nežádoucí reakce na přípravek nebyly pozorovány.¹⁶

V pilotní prospektivní jednoramenné multicentrické studii italských autorů byl tocilizumab podáván 63 hospitalizovaným dospělým nemocným s těžkým COVID-19 (56 mužů, průměrný věk 62,6 roku). Autoři pozorovali signifikantní snížení koncentrace ferritinu, CRP a D-dimerů po podání látky a významně se zvýšil rovněž poměr parciálního tlaku kyslíku vůči kyslíkové frakci (PaO₂/FiO₂). Celková mortalita v souboru dosáhla 11 % s tím, že časné podání tocilizumabu (do 6 dnů od přijetí) bylo spojeno se snížením rizika úmrtí. Léčba tocilizumabem byla bezpečná, ani zde nebyly zaznamenány žádné středně těžké až těžké nežádoucí účinky.¹⁷

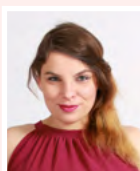


Závěr

Těžký průběh onemocnění COVID-19 je přinejmenším u části pacientů provázen patologickým vyplavením mediátorů zánehtu, označovaným jako cytokinová bouře. Ústřední roli při tomto procesu hraje IL-6, prozánětlivý cytokin a jeden z hlavních induktorů proteinů akutní fáze. IL-6 je již uznávaným biochemickým analytem používaným v intenzivní péči k diagnostice a monitoraci sepse, vykazuje rychlou

dynamiku s maximem koncentrace v periferní krvi již po 6–10 hodinách a jeho stanovení je rutinně nabízeno v mnoha biochemických laboratořích. Data pro použití IL-6 k monitoraci a prognostikaci pacientů s těžkým průběhem COVID-19 jsou zatím limitovaná, naznačují však významný potenciál nejenom v managementu konkrétního nemocného, ale i při rozhodování o využití cenných léčebných zdrojů v zatížených zdravotnických zařízeních během pandemie. Kromě toho je

na trhu dostupná řada inhibitorů signální dráhy IL-6, včetně inhibitoru IL-6R tocilizumabu. Tocilizumab vykázal v pilotních klinických studiích slibné výsledky v léčbě pacientů s těžkým průběhem COVID-19, ty bude nicméně nutné potvrdit velkými randomizovanými klinickými studiemi. Zda lze pomocí měření koncentrace IL-6 u nemocných s COVID-19 identifikovat ty nemocné, kteří budou z léčby tocilizumabem nejvíce profitovat, zatím není známo.



MUDr. Tereza Rádl

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.

LITERATURA

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens € TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, and Munster VJ (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 14, 523–534.
- Murakami M, Kamimura D, and Hirano T. (2019). Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity* 50, 812–831.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers [published online ahead of print, 2020 Apr 25]. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712(20)30277-0. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Clin Chem Lab Med.* 2020; /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.25948. doi:10.1002/jmv.25948.
- Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712(20)30257-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.041.
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *J Clin Virol.* 2020; 127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; S0091-6749(20)30495-4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020; 189(3):428–437. doi:10.1111/bjh.16659.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa449. doi:10.1093/cid/ciaa449.
- Lin A, He ZB, Zhang S, Zhang JG, Zhang X, Yan WH. Early risk factors for the duration of SARS-CoV-2 viral positivity in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa490. doi:10.1093/cid/ciaa490.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847.
- José RJ, Williams AE, Chambers RC. Proteinase-activated receptors in fibroproliferative lung disease. *Thorax.* 2014; 69: 190–192.
- Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Lab Invest.* 2020; 10.1038/s41374-020-0431-6. doi:10.1038/s41374-020-0431-6.
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 202005615. doi:10.1073/pnas.2005615117.
- Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Clin Exp Rheumatol.* 2020.



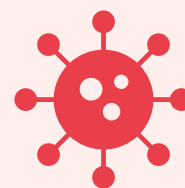
IL-6 aktuálně (redakční příspěvek)

Česká republika



Dnem 1. ledna 2020 nabyla účinnost vyhláška č. 269/2019 Sb., která mimo jiné přináší zařazení nového výkonu 81301 – Stanovení interleukinu IL-6 v lidském séru a plazmě pro odbornost 801 (klinické biochemie). Tím by se měla zlepšit dostupnost IL-6, který byl dříve výkonem vázán pouze na odbornost 813 (alergologie a klinická imunologie).

20. 12. 2019 bylo podepsáno Memorandum Ministerstva zdravotnictví a zdravotních pojišťoven o spolupráci při budování sítě zdravotnických zařízení s funkčními urgentními příjmy v České republice, ► **viz mapka na následující straně**. V souvislosti s Memorandem bylo dohodnuto, že Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky povolí nasmlouvání kódu č. 81301 s názvem výkonu *Stanovení interleukinu IL-6* v odbornosti 801 všem nemocnicím s urgentním příjmem uvedeným v tomto Memorandu.



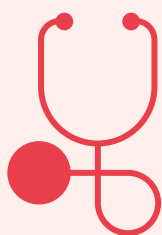
Spojené státy americké



Správa pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydala povolení pro test Elecsys® IL-6, který je časným indikátorem akutního zánětu. Test by měl pomoci lékařům při rychlé identifikaci těžké zánětlivé odpovědi u pacientů infikovaných virem SARS CoV-2. „Schválení FDA pro Elecsys® IL-6 je dalším krokem v našem závazku dodat rychlé a spolehlivé diagnostické testy, které pomáhají bojovat s pandemií koronaviru“, řekl Thomas Schinecker, generální ředitel Roche Diagnostics.

Užitečnost biomarkeru IL-6 při dalších život ohrožujících stavech

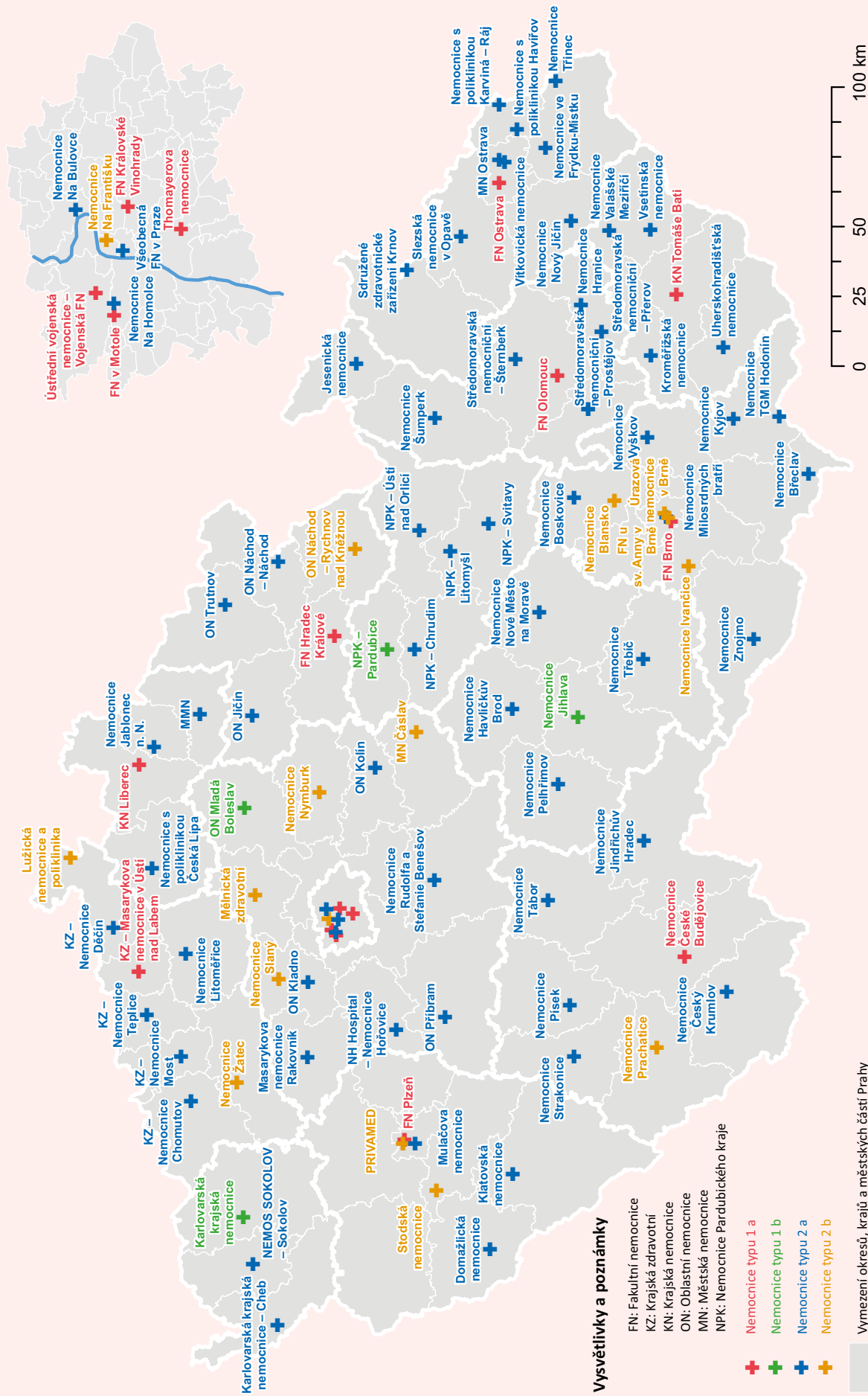
V prosinci 2019 bylo natočeno edukační video prim. MUDr. Pavla Maliny, Ph.D., na téma *Nové markery „zá-
nětu“ v diagnostice náhlých příhod břišních – zaměřeno na interleukin-6*, bylo natočeno pro Českou internistickou společnost v prosinci 2020. Uvedené video naleznete na tomto odkazu: <https://www.cisweb.cz/blog/edukacni-vidoa-s-aktualni-tematikou-z-interni-mediciny>.



Užitečnost stanovení IL-6 při předčasném odtoku plodové vody popsal prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D. ve svém článku pro časopis Labor Aktuell (3/2018) „*Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu*“.

Autorky MUDr. Anna Baštan, RNDr. Jitka Prošková v článku pro náš časopis (1/2020) s názvem „*Možnosti laboratorní diagnostiky novorozenecké sepse*“ rovněž zmiňují použití IL-6, které provádějí také z pupečnickové krve.

SÍŤ NEMOCNIC S URGENTNÍM PŘÍJMEM



Vysvětlivky a poznámky

- FN: Fakultní nemocnice
- KZ: Krajská zdravotní
- KN: Krajská nemocnice
- ON: Oblastní nemocnice
- MN: Městská nemocnice
- NPK: Nemocnice Pardubického kraje

- + Nemocnice typu 1 a
- + Nemocnice typu 1 b
- + Nemocnice typu 2 a
- + Nemocnice typu 2 b

Vymezení okresů, krajů a městských částí Prahy

Oblastní nemocnice Náchod (IČZ 64001000) má dvě hlavní místa poskytování (Náchod a Rychnov nad Kněžnou), v Rychnově nad Kněžnou není pracoviště odb. 809. Středomoravská nemocniční (IČZ 78006000) má tři místa poskytování (Prostějov, Přerov a Šternberk).



Zdroj: ArcČR 500, databáze VZP ČR platná k 1. 7. 2019
Zpracovatel: Oddělení metodiky a analytická podpory smluvní politiky, VZP ČR



V rutinní laboratorní praxi jsou pro detekci D-dimerů dostupné testy zahrnující latexovou aglutinaci, imunoturbidimetrii a enzymatický imunosorbentní test (ELISA). Negativní výsledek vyšetření D-dimerů (koncentrace nižší nebo rovna hraniční hodnotě) prakticky vylučuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Naopak pozitivní výsledek už není pro trombózu tak specifický. Nový typ POCT analyzátoru cobas h 232 je přístroj pro kvantitativní vyhodnocení imunotestů pro kardiovaskulární (tropoin T, CK-MB, myoglobin, NT-proBNP) nebo tromboembolické markery (D-dimer) s použitím techniky značení zlatem. Přístroj představuje nový způsob používání a byl vyzkoušen v ambulancích Trombotického centra ÚLBDL VFN a 1. LF UK v Praze pro detekci hladin D-dimerů. V porovnání s daty získanými na několika dalších analyzátoch využívaných v rutinní klinické praxi byly zjištěny vysoké hodnoty koeficientů R2 regresní analýzy (0,851–0,989), což ukazuje na velmi dobrou porovnatelnost s referenčním analyzátoem a je důležitým kritériem pro zařazení nového analyzátoru do laboratorní praxe.

Srovnání naměřených výsledků D-dimerů POCT přístrojem cobas h 232 s výsledky získanými z laboratorních analyzátorů

doc. MUDr. TOMÁŠ KVASNIČKA, CSc., Mgr. IVANA MALÍKOVÁ,
Bc. PETRA LINHARTOVÁ

Trombotické centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBDL), Všeobecná fakultní nemocnice (VFN) a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy (1. LF UK), Praha

Úvod

D-dimer je fragment proteinu, který vzniká, když enzym plazmin odbourává fibrinovou sraženinu stabilizovanou příčnými vazbami (vytvořenými působením faktoru XIII). Tento proces se nazývá fibrinolýza a opakovaným působením plazminu se vysokomolekulární polymery fibrinu štěpí na fibrinové fragmenty různé velikosti (fibrin degradační produkty). Konečný produkt odbourávání D-dimer je složen z jedné proteínové podjednotky E a ze dvou D podjednotek spojených příčnou vazbou (plazmin neštěpí tyto příčné vazby). Právě kvůli obsahu dvou D podjednotek se označuje produkt jako D-dimer. D-dimery jsou detekovány imunotesty pomocí monoklonálních protilátek specifických pro zesíťovanou doménu D-dimeru ve fibrinogenu. Komerčně dostupné testy

zahrnují latexovou aglutinaci, imunoturbidimetrii a enzymatický imunosorbentní test (ELISA), avšak jednotlivé testy nejsou navzájem komparabilní a snahy o standardizaci výsledků nebyly dosud úspěšné. V praxi nejčastěji používanými metodami jsou latexová imunoturbidimetrie nebo enzyme-linked immunofluorescence assay (ELFA), vhodné i v případě akutních stavů. Všechny používané techniky (ELISA, ELFA i latexová imunoturbidimetrie) vykazují vysokou senzitivitu, avšak na úkor nízké specifity. Tato skutečnost vede k velkému množství „nadbytečných“ ultrazvukových vyšetření (US) či CT angiografií (CTA). Negativní prediktivní hodnota testů – vyloučení přítomnosti hluboké žilní trombózy (DVT) / plicní embolie (PE) – je vysoká, avšak pozitivní prediktivní hodnota je naopak nízká. Hladinu D-dimeru zvyšuje nejen přítomnost PE či DVT, ale i zvýšení jeho prekursoru – fibrinogenu, který plní v organismu mnoho zásadních funkcí. Nejznámější je jeho role v hemokoagulaci a fibrinolýze. Zároveň tato molekula slouží při vzájemné interakci buněk a pojivové tkáně v průběhu hojení ran a procesu neoplazie. Fibrinogen reaguje s fibronektinem, heparinem nebo s endoteliálními kadheriny, čímž podporuje tvorbu kapilár a angiogenezi. Stejně tak interaguje s imunitními buňkami, které stimuluje v průběhu zánětlivé reakce.



Z toho vyplývá, že existují stavy vedoucí k trvalému zvýšení hladiny D-dimeru. Jedná se například o věk vyšší než 70 let, cévní aneuryzmata, maligní nádory, vrozené cévní malformace, systémová onemocnění pojiva, jaterní cirhózu či nefrotický syndrom a chronické renální selhání. Ke stavům spojeným s přechodným zvýšením hladin D-dimerů patří DVT, PE a tromboflebitida, ale také disseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), operace provedená v posledních 4 týdnech, traumata i větší hematomy, aortální disekce, přítomnost infekce či nádorového onemocnění v organismu, akutní stavy, jako je infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo končetinová ischemie a další. Koncentrace D-dimerů se udává v DDU jednotkách (z anglického D-dimer units, D-dimer jednotky) ng/ml DDU nebo mg/l DDU, označení DDU se obvykle vynechává). Nebo se používají FEU jednotky (fibrinogen ekvivalentní jednotky, ng/ml FEU nebo mg/l FEU, označení FEU se musí uvádět). Použití jednotek závisí na druhu diagnostické soupravy.

Význam monitoringu D-dimerů v klinické praxi

Výsledek testu se považuje za negativní, pokud je koncentrace D-dimerů nižší než 0,25 mg/l nebo 0,5 mg/l FEU. Tyto hraniční hodnoty může doporučit výrobce testu nebo si je mírně upraví sama laboratoř podle místních podmínek. Negativní výsledek vyšetření D-dimerů (koncentrace nižší nebo rovna hraniční hodnotě) prakticky vylučuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Negativní výsledek znamená, že v těle se

ve zvýšené míře nevytváří a neodbourávají krevní sraženiny. Naopak pozitivní výsledek už není pro trombózu tak specifický. Stavy spojené s trvalým nebo přechodným zvýšením byly uvedeny výše. Vyšetření D-dimerů pak jen přispívá k potvrzení diagnózy těchto onemocnění. Pozitivní výsledek znamená, že se vytvořily významné fibrinové sraženiny a ty se nyní odbourávají. Už ale není jasné, kde se vytvořily a co bylo příčinou. Pro klinické použití hladin D-dimeru je nutno znát přesnou anamnézu pacienta. K tomuto slouží Pre-Wellsovo skórování amnestických údajů popisující nebezpečí DVT. Zahrnuje stavy zvyšující riziko (například aktivní nádorové či infekční onemocnění, imobilizace, operace, edémy na končetinách) a klasifikuje pravděpodobnost postižení pacienta trombózou. V případě plicní embolie je možnost využít Ženevské skóre nebo Wellsova kritéria. Všechny tyto skórovací systémy rozdělují pacienty do tří skupin podle pravděpodobnosti DVT/PE – nepravděpodobná (LCP), pravděpodobná (ICP) a vysoce pravděpodobná (HCP).

Nový typ POCT analyzátoru **cobas h 232** je přístroj pro kvantitativní vyhodnocení imunotestů pro kardiovaskulární (troponin T, CK-MB, myoglobin, NT-proBNP) nebo tromboembolické markery (D-dimer) s použitím techniky značení zlatem. Přístroj představuje nový způsob používání a byl vyzkoušen v ambulancích Trombotického centra ÚLBDL VFN a 1. LF UK v Praze pro detekci hladin D-dimerů v průběhu roku 2019. Cílem sledování bylo získat výsledky od pacientů z analyzátoru **cobas h 232** a porovnat je s daty získanými na několika dalších

analyzátořech využívaných v rutinní klinické praxi.

Metody

Standardizace je u stanovení D-dimerů velmi obtížná, proto jsme museli mezi přístrojově porovnávat nejen prosté hodnoty, ale i principy stanovení, jednotky a také cutt-off hodnoty.

cobas h 232

Přístroj pro kvantitativní vyhodnocení D-dimeru pomocí imunotestu s použitím techniky značení zlatem. Hodnocení lze provést přímo na místě odběru vzorků krve. Přístroj **cobas h 232** má snadné a rychlé ovládání, vkládá se do něj diagnostický proužek a nanáší vzorek plné krve odebrané do zkumavky s anti-koagulačním přípravkem – natrium nebo lithium heparin.



▲ Obr. 1: Přístroj **cobas h 232** umístěný v Trombotickém centru VFN Praha

Název analyzátoru	cobas h 232	cobas t 511	miniVidas	Sysmex CS 5100	BCS XP
Princip měření	imunologický	imunoturbidimetrický	imunofluorescenční	imunologický	imunoturbidimetrický
Vlnová délka (nm)	*	800	450	800	405
Jednotky	µg FEU/l	µg FEU/l	µg FEU/l	µg/l	µg/l
Cut-off	500	500	500	190	190

▲ Tab. 1: Základní charakteristiky přístrojů

* skenování intenzity signální linie



cobas t 511

Automatický koagulometr, který používá kazetový systém reagentů, přičemž jsou reagentie rekonstituovány přímo v analyzátoru. D-dimery se stanovují pomocí latexových částic, které jsou potažené monoklonální protilátkou proti epitopu D-dimeru. Po přidání vzorku obsahujícího D-dimery se vytváří komplexy antigen–protilátka, což vede k nárůstu zákalu reaktantů. Změna absorbance v čase je závislá na koncentraci epitopů D-dimeru ve vzorku.

miniVidas

Analyzátor s fluorescenční detekcí, kde stanovení D-dimerů spočívá v kombinaci dvoukrokové sendvičové enzymatické

imunoanalýzy se závěrečnou detekcí pomocí fluorescence (ELFA). Základem testu je pevná fáze, tj. špička s navázanými protilátkami proti epitopu D-dimeru. Ve špičce je vzorek inkubován a pomocí ní pipetován mezi jednotlivými sekcemi stripu. V poslední jamce je na konci testu změřen fluorescenční signál a ten je následně přepočítán na koncentraci.

Sysmex CS 5100

Automatický koagulometr, který používá pro měření jednotlivé reakční kyvety. D-dimery se stanovují pomocí mikrolatexových částic, které jsou potažené monoklonální protilátkou proti epitopu D-dimeru. Imunologická reakce se projeví změnou propustnosti světla.

BCS XP

Automatický koagulometr, který používá pro měření reakční rotory. D-dimery se stanovují stejně jako u předchozího analyzátoru pomocí mikrolatexových částic. V měřicí kyvetce rotoru vznikne při imunologické reakci zákal, jehož intenzita se proměňuje turbidimetricky.

Charakteristika souboru

Pro měření byly použity vzorky heparinové krve u přístroje **cobas h 232** a citrátové plazmy u ostatních přístrojů (**cobas t 511**, **miniVidas**, **Sysmex CS 5100** a **BCS XP**).



▲ Obr. 2: Koagulometr **cobas t 511** umístěný v Centrální hematologické laboratoři (CHL) VFN



▲ Obr. 3: Analyzátor **miniVidas**



▲ Obr. 4: Koagulometr **Sysmex CS 5100**



▲ Obr. 5: Koagulometr **BCS XP**



Počet	Muži	Ženy	Průměrný věk	Negativní z hlediska tromboembolismu	Pacienti s tromboembolismem
45	5	40	45 let	35	10

▲ Tab. 2: Charakteristika sledovaného souboru

Výsledky

• Mezipřístrojové porovnání I

V Trombotickém centru jsou umístěny dva stejné přístroje **cobas h 232**, proto jsme se v první fázi zaměřili na mezipřístrojové porovnání u 33 vzorků přímo v ambulanci. Výsledky jsme vyhodnotili pomocí vícenásobné regresní analýzy v programu Statistica 12. Výsledný R2 koeficient 0,992 svědčí pro velmi dobrou porovnatelnost.

• Mezipřístrojové porovnání II

Všechny vzorky ze sledovaného souboru byly změřeny na přístroji **cobas h 232** a zároveň na dalších čtyřech výše uvedených analyzátoch. Pro grafické znázornění a větší přehlednost

byly hodnoty z analyzátorů BCS XP a Sysmex CS 5100 upraveny pomocí koeficientu vztaženého ke cut-off.

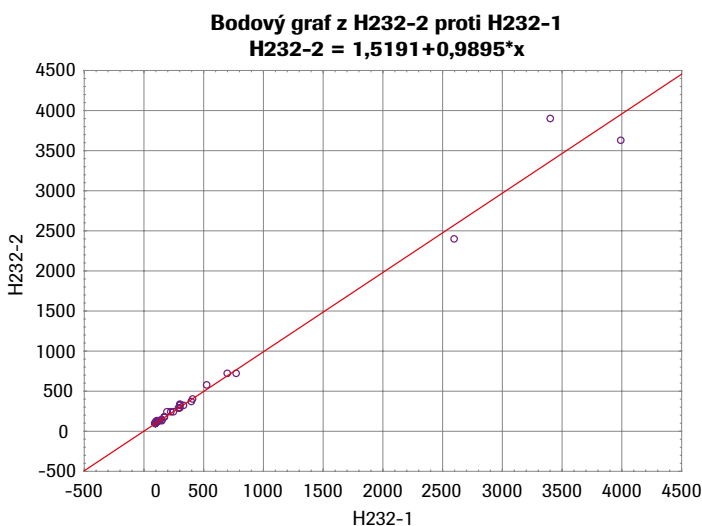
Závěr

Zjištěné vysoké hodnoty koeficientů R2 regresní analýzy (0,851–0,989) ukazují na velmi dobrou porovnatelnost s referenčním analyzátoem i jednotlivých analyzátorů mezi sebou. Porovnání s referenčním analyzátoem je důležitým kritériem pro zařazení nového analyzátoru do laboratorní praxe. Při porovnání vzorků pacientů s negativními hodnotami nebyly nalezeny významné rozdíly hodnot získaných z jednotlivých analyzátorů. Rovněž u pacientů s prokázanou

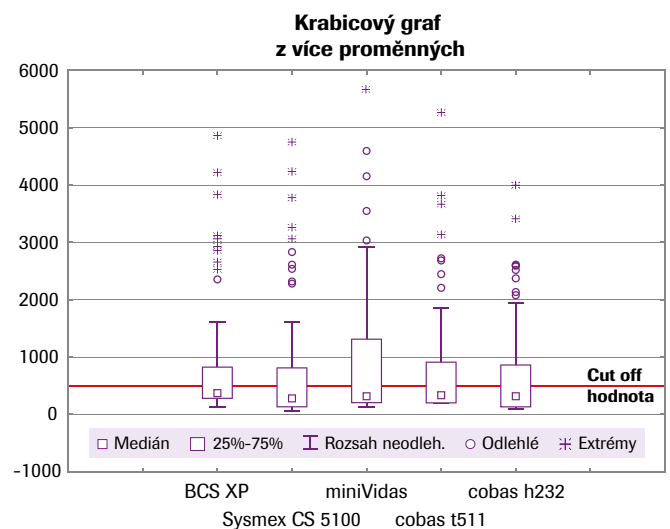
trombózou byly naměřeny vysoké hodnoty na všech přístrojích. Stanovení D-dimerů patří obecně k nejvíce problematickým stanovením v hemostáze a jen velmi těžko se jednotlivá měření porovnávají. Rozdíly ve stanovení mohou být způsobeny složením kitu, typem monoklonální protilátky navázané na latexových částicích, vlnovou délkou měření a typem analyzátoru. Je potřeba brát také v úvahu uváděné jednotky výsledku a normální rozmezí. Při výběru diagnostického testu je rovněž vhodné uvážit rychlost a podmínky stanovení a diagnostický přínos.

Přístroj **cobas h 232** je ideální pro použití na urgentních příjmech, jednotkách intenzivní péče, v odborných ambulancích (kardiologie, angiologie, interna) nebo u praktických lékařů.

Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165. Použitá literatura k dispozici u autora textu.



▲ Graf 1: Lineární regrese stanovení D-dimerů na **cobas h 232** (1 a 2)



▲ Graf 2: Krabicové grafy stanovení D-dimerů na všech analyzátoch



doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Vedoucí Trombotického centra, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Karlovo nám. 32, Praha 2, www.vfn.cz

Kontakt: tomas.kvasnicka@vfn.cz



eLabDoc je bezesporu nejvyžívanějším nástrojem zákaznického portálu DiaLog. Tohoto léta se dočkal výrazných vylepšení funkce a zobrazení. Nejedná se o pouhou změnu vzhledu – je na první pohled pro návštěvníka prostě přívětivější. Nově přichozím dokonce nabízí i prohlídku, kterou určitě doporučuji.

Představujeme eLabDoc v3.0

KATEŘINA MÁLKOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Pro ty z vás, kteří si nejsou jisti, co eLabDoc znamená – je to digitální prostor/web, který je zdrojem veškeré produktové dokumentace Roche Diagnostics v EU, viz tab. 1. Je jedním ze základních kamenů portálu Roche DiaLog a má část veřejnou a neveřejnou. Zatímco základní

funkce eLabDoc jsou dostupné bez přihlášení, registrace na portál DiaLog a přihlášení přináší přístup k neveřejným dokumentům a funkcím eLabDoc a rovněž možnost vlastního nastavení, čímž se významně zvyšuje užitná hodnota webu.

Nové možnosti:

- Nové vyhledávání od poslední návštěvy
- Správa oblíbených položek
- Aktualizace automaticky zasílaných oznámení
- Možnost agregovat dokumenty do jednoho balíčku ke stažení jedním kliknutím
- Uložení vyhledávání
- Fulltextové vyhledávání

Funkce a dokumenty eLabDoc dostupné pouze po přihlášení jsou v aplikaci eLabDoc označeny ikonou zámku. Mezi užitečné dokumenty například konkrétně patří Seznam sérových indexů pro sérum a plazmu (klinická chemie).

První dojem z eLabDoc v3.0 – výrazný, modrý, moderní. Tento vzhled na podzim ovládne celý portál. Oko potěší jednoduchá ikonka, sem tam obrázek produktu/přístroje. Na rozdíl od předchozí verze je zobrazení v mobilu opravdu čitelné, viz obr. 1.

Nápověda – tak ta se povedla! Kliknete v horní navigační liště na Nápověda, do okna zadáte, co vás trápí, nebo si vyberete ze seznamu a systém vás provede od tlačítka ke tlačítku až k vítěznému cíli,

Obory:

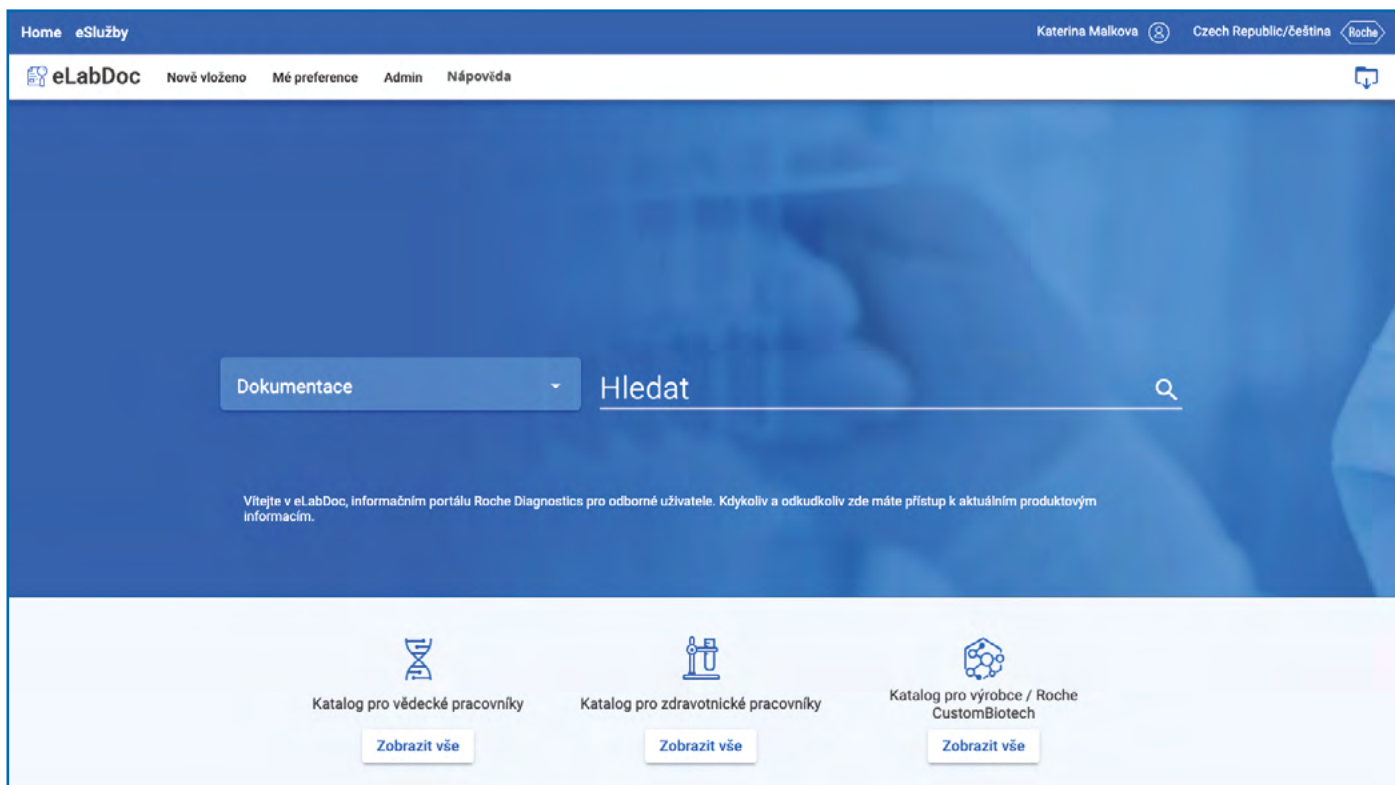
- Klinická chemie
- Imunologie
- Koagulace
- Analýza krevních plynů
- Molekulární diagnostika
- POC
- Tkáňová diagnostika
- Výzkum (molekulární, sekvenční, tkáňový)

Dokumenty jsou dostupné v různých jazycích, včetně českého a slovenského, a zahrnují:

- Metodický list / Návod k použití
- Certifikáty
- Tabulky návaznosti
- Tabulky hodnot pro kontrolu kvality*
- Listy čárových kódů (Barcode Transfer Sheets)*
- Bezpečnostní listy materiálu
- Stručné průvodce, uživatelské příručky*
- On-line asistenční služby
- Příručky hostitelského rozhraní

** Jsou dostupné po registraci na portál DiaLog a přihlášení.*

▲ Tab. 1



▲ Obr. 1

▶ Obr. 2-3

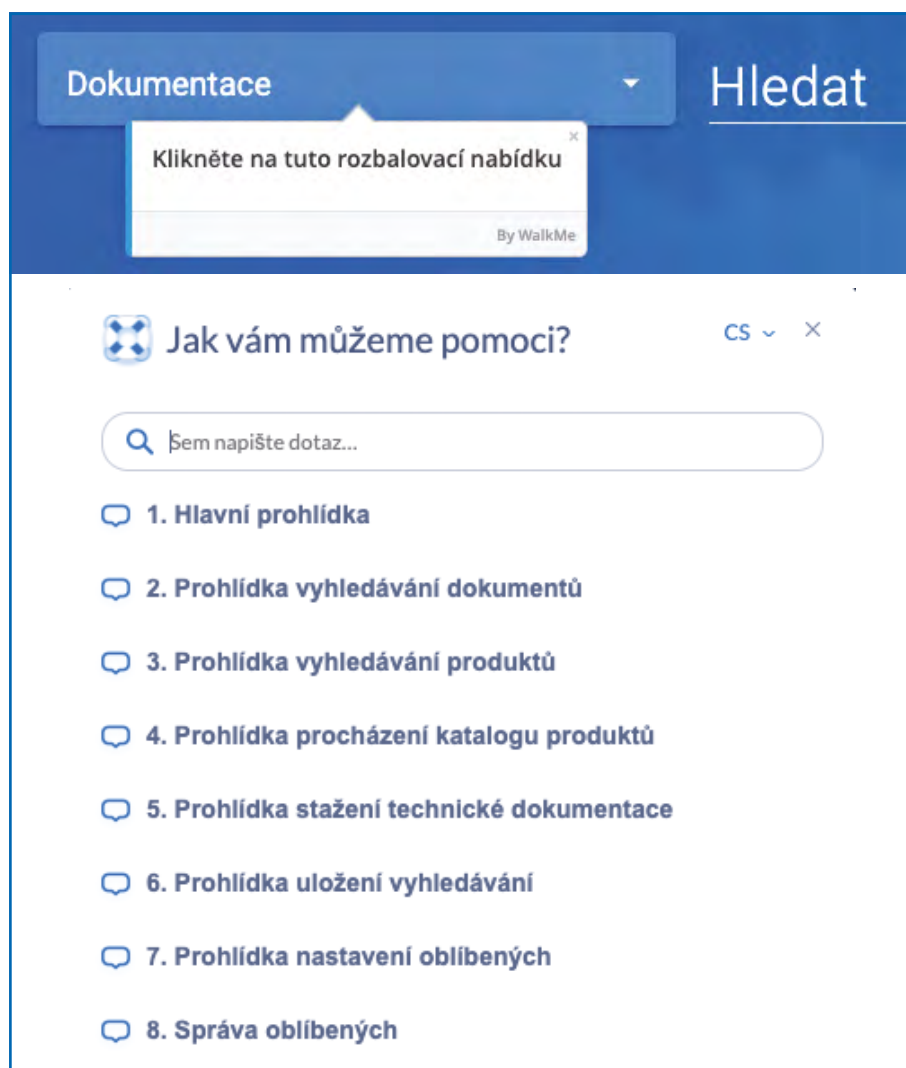
viz obr. 2-3. Pokud máte raději tištěný návod, kam si můžete udělat vlastní poznámky, pak bude brzy k dispozici.

Katalog – nyní výrazně přehlednější. Je užitečný zejména pro nastavení oblíbených položek.

Co není vidět, a přesto vás potěší – je to především rychlost vyhledávání obsahu.

Co zmínit závěrem? Pokud jste narazili na nedokonalosti českého překladu, pak vás nešálí zrak. Uvědomujeme si to. Sice nebrání funkčnosti služby, ale nehodláme se s tímto stavem rozhodně spokojit. Kdyby kdokoliv ze čtenářů chtěl přispět a překlad vylepšit, snahu určitě oceníme! Roche DiaLog je tu pro nás všechny a uvítáme i další vaše komentáře a náměty na zlepšení formy a obsahu portálu. Prosím pište na prague.dialog@roche.com. Těšíme se na společný dialog!

dialog.roche.com





Mobilní kouč pro teenagery s cystickou fibrózou CF Hero, LISA neboli Liver Surgery Analyser rozšiřující možnosti současné klinické péče o pacienty s nádorovým onemocněním jater a Záchranka, která získala čestné uznání za dosavadní přínos společnosti a pacientům. To jsou projekty, které firma Roche Česká republika ocenila v roce 2019 v prvním ročníku soutěže.

Druhý ročník soutěže Czech DIGI@MED Award, letos se dvěma novinkami

IVANA KALMUSOVÁ

ROCHE s.r.o., Pharma Division

V Czech DIGI@MED Award oceňuje společnost medicínské inovátory, kteří v uplynulém roce přišli s inovativním digitálním a mobilním řešením v oblasti péče o zdraví. Trináctičlenná porota složená z renomovaných odborníků z oblasti medicíny, farmacie, digitálních technologií, epidemiologie, obchodu a marketingu vyhodnotí tři nejlepší nápady ve třech kategoriích a Roche je finančně podpoří v celkové výši 300 000 Kč.

„Jsme hrdí na to, že jsme mohli loňské vítěze podpořit finančně i mediálně a zajistit tak publicitu projektům, které mají pro pacienty opravdu velký smysl. V letošním ročníku bychom rádi viděli také inovace, které umí využít stávající datové zdroje, podpoří personalizovaný přístup k terapii a zdraví a bude možné je implementovat do zdravotnických systémů, případně je propojit s nadnárodními datovými strukturami,“ vysvětluje David Skalický, ředitel oddělení Market Access & Governmental Affairs v Roche.

2 novinky v roce 2020

Letos přibyla nová kategorie **Sběr a analýza klinických, epidemiologických a sociologických dat a na jejich základě vytvořené modely**. Reagujeme tak na potřebu práce s daty z běžné klinické praxe (Real World Data), s jejichž pomocí je

Czech
#DIGI@MED
Award

možné poznávat onemocnění podrobněji a poskytovat pacientovi péči šitou na míru.

DIGI INNOVATOR WANTED! Další novinkou je možnost doporučit inovaci nebo inovátora z řad kolegů či přátel. Pokud víte o zajímavém projektu, řekněte nám o něm! Nejlépe na www.digimedaward.cz.





Nestandardní situace kolem nákazy COVID-19 ovlivnila v posledních měsících i obsah na portále www.mojemedicina.cz. V dubnu, období, kdy se tradičně věnujeme hemofilii, protože na 17. dubna připadá Světový den hemofilie, jsme se podívali na to, co „koronakrize“ znamená pro hemofiliky. 30. května jsme při příležitosti Světového dne roztroušené sklerózy spustili kampaň zaměřenou na sledování progresu onemocnění „Nečekej na lavičce“. Nemožnost fyzického setkávání a nutnost využívat videokonferenční hovory více než kdykoliv jindy vedly ke vzniku stránky o tom, jak je využívat a pracovat s nimi.

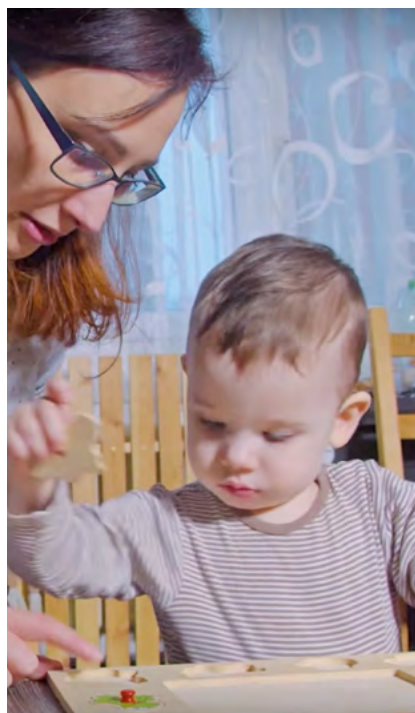
Příběh Františka, hemofilie a COVID a nová kampaň Nečekej na lavičce

Mgr. VERONIKA BAČOVÁ

Roche s.r.o., Pharma Division

Hemofilie – příběh Františka

Rodina 18měsíčního Františka žije na první pohled zcela standardní život. František rád zkoumá všechno ve svém okolí. Ještě nedávno se ale kvůli těžké formě hemofilie A pohybovat téměř nemohl. Standardní léčba u něj selhávala. „V 10. měsíci věku byla situace natolik špatná, že jsme požádali ošetřující lékařku o zahájení faktorové léčby dříve, než bylo běžně doporučováno. Jenže



▲ František

navzdory preventivní léčbě František stále krvácel do kloubů a měkkých tkání. V období okolo 12. měsíce to bylo skoro pravidelně po 14 dnech. Než jsme uzdravili kloub po výronu, krvácel znovu,“ uvedla maminka. Lékař proto doporučil preventivní podávání nové, nefaktorové léčby, která se aplikuje do podkoží. Úhradu těchto léků, které český zdravotní systém zatím standardně nehradí, našťástí pojišťovna schválila a František je od té doby užívá. Přečtěte si celý příběh rodiny na www.mojemedicina.cz a podívejte se na video.

Hemofilie a COVID-19

Existují v souvislosti s pandemií COVID-19 nějaká doporučení pro pacienty s krvácivým onemocněním? Jak má postupovat hemofilik nakažený koronavirem?

Jak je vhodné s obavami a úzkostmi pracovat? Jak si zachovat v současnosti optimismus a zároveň režim a disciplínu, které jsou nezbytné pro zvládnání nemoci?

Množství otázek souvisejících s koronavirovou pandemií se zvyšuje, pokud člověk trpí dalším onemocněním. Společně s hematoložkou MUDr. Ester Zápotockou a psycholožkou Mgr. Petrou Bučkovou jsme se podívali na to, co znamená COVID-19 pro hemofiliky, a to jak z hlediska zdravotního, tak i psychického.

Oba rozhovory si přečtěte na www.mojemedicina.cz.



Roztroušená skleróza – Nečekej na lavičce: všímej si progrese svého onemocnění

Nová kampaň „Nečekej na lavičce: všímej si progrese svého onemocnění“ apeluje na lidi, kteří trpí roztroušenou sklerózou, aby sledovali příznaky své nemoci a při jakémkoliv zhoršení informovali lékaře.

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění, při kterém imunitní systém napadá ochranný obal nervových vláken centrálního nervového systému a ovlivňuje schopnost nervových buněk v mozku a míše spolu vzájemně komunikovat.



Roztroušená skleróza má různé projevy. Kromě relapsů neboli atak se může zhoršovat i nezávisle na nich. Kampaň vyzývá pacienty, aby byli stále ve střehu a všímali si progrese svého onemocnění. Lidé s „ereskou“ potřebují stejně jako hráči v hokeji rychle reagovat na změny – ve hře nebo ve svém zdravotním stavu. Podceňovat nové nebo zhoršující se příznaky znamená ztrácet čas v zápase s nemocí.

Hana, Gabriel, Kateřina, Marek, Petra a Jan. Všichni trpí roztroušenou sklerózou, která se však u každého projevuje



▲ *Hana, Gabriel, Petra, Kateřina a Marek*

odlišně. Sdílet svou zkušenost s nemocí nemusí být jednoduché. O to víc si vážíme jejich odvahy o svém životě s „ereskou“ promluvit. Poslechněte si jejich příběhy na www.necekejnalavice.cz.

Videokonference – jak na ně

Pandemie koronaviru a hygienická opatření, která z ní vyplývají, omezily možnosti pro osobní schůzky a konference. Ve společnosti Roche daná pravidla plně

respektujeme a dodržujeme, protože zdraví našich zákazníků, partnerů a zaměstnanců je pro nás na prvním místě. Proto jsme schůzky a konference začali organizovat v online formátu pomocí videokonferenční platformy Google Hangout Meet. V době univerzálního a rychlého internetu je práce na dálku a online komunikace velmi snadná a pohodlná. Naučte se i vy používat tento nástroj podle stručného a srozumitelného návodu na: <https://www.mojemedicina.cz/akce-vzdelavani/osobni-rozvoj/videokonference.html>.



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.



Antipasti

LUKAS MÜLLER

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Příprava

Předejte troubu na 250 °C. Nalijte 12 lžic olivového oleje do velké mísy a smíchejte s česnekem, houbovým kořením, sušenými bylinkami, solí a pepřem. Nakrájejte cibuli na kroužky. Vyměte

Ingredience (pro 10 porcí):

- 400 ml olivového oleje
- 3 nadrcené stroužky česneku
- 4 polévkové lžičce sušených italských bylin (hlavně oregano, rozmarýn, tymián, bazalka)
- čerstvá bazalka a oregano
- 1 polévková lžičce houbového koření
- sůl a pepř
- 6 červených nebo žlutých paprik
- 4 cukety
- 2 lilky
- 500 g hub (mohou být žampiony)
- 200 g cherry rajčat
- 300 g červené cibule
- 4 lžičky červeného balzamikového octa či redukce

jádrince z paprik a nakrájejte papriky na široké proužky. Cuketu a lilek pokrájejte na kolečka (asi 1 cm silná). Houby očistěte a nakrájejte na kousky o tloušťce cca 1 cm. Rozkrájejte cherry rajčata na poloviny. Poté vložte veškerou zeleninu kromě rajčat do směsi bylinného oleje a důkladně promíchejte rukama, dokud



není veškerá zelenina pokrytá olejem. Okořeněnou zeleninu vložte na pečicí plech, přičemž se snažte, aby na sebe jednotlivé kousky zeleniny a hub nedoléhaly a mohly se lépe propéci a zhnědnout.

Vložte plechy do trouby (maximálně 3 najednou) a pečte přibližně 20 minut, dokud není zelenina hotová a nezíská nahnědlou barvu. V závislosti na troubě a vlhkosti při pečení to může trvat kratší či delší dobu. Já osobně preferuji zeleninu dobře opečenou a hnědou, protože zejména cukety a lilky přestanou být nevýrazné a kašovitě. Možná budete muset udělat i více než jeden běh trouby, abyste upekli veškerou zeleninu.

Ještě horkou zeleninu následně vložte do velké mísy, do směsi přidejte syrová

rajčata a pokapejte vše balzamikovým octem. Poté nalijte na zeleninu olivový olej tak, aby byla mírně zakryta.

Nyní si můžete vychutnat tento předkrm buď jako teplý salát, nebo jej můžete nechat vychladnout a užít si ho při jakékoli jiné příležitosti. Já dávám přednost předkrmům uleželým v lednici alespoň jeden den, protože mají výraznější chuť. Pokud zeleninu zcela zalijete olejem, můžete směs nechat v chladničce 1–2 týdny.

Před podáváním přidejte čerstvou bazalku a oregano a možná budete chtít přidat další sůl a pepř. Antipasti mám rád s chlebem, nějakým uzeným masem a mozzarellou. Je také skvělou přílohou pro jakékoli grilování.



Lukas Müller

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: lukas.mueller.lm2@roche.com

Pro Roche pracuje od roku 2008, přičemž od roku 2016 působí v České republice na pozici vedoucího marketingu. Svůj volný čas věnuje rodině, baví ho vařit pro ni a společně s ní prozkoumávat naši zemi. Má rád studium jazyků, nadchl se pro fotbal a jógu.

Vychází čtvrtletně, uzávěrka tohoto čísla: 31. 5. 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: Viry SARS-CoV-2 vázající se na receptory ACE-2 na lidské buňce. Počáteční stadium infekce COVID-19, autor Kateryna Kon. Doplněno ilustrací muže s rouškou, pociťujícího bolest hlavy a závrať, autor Blinx. Obojí Shutterstock.

