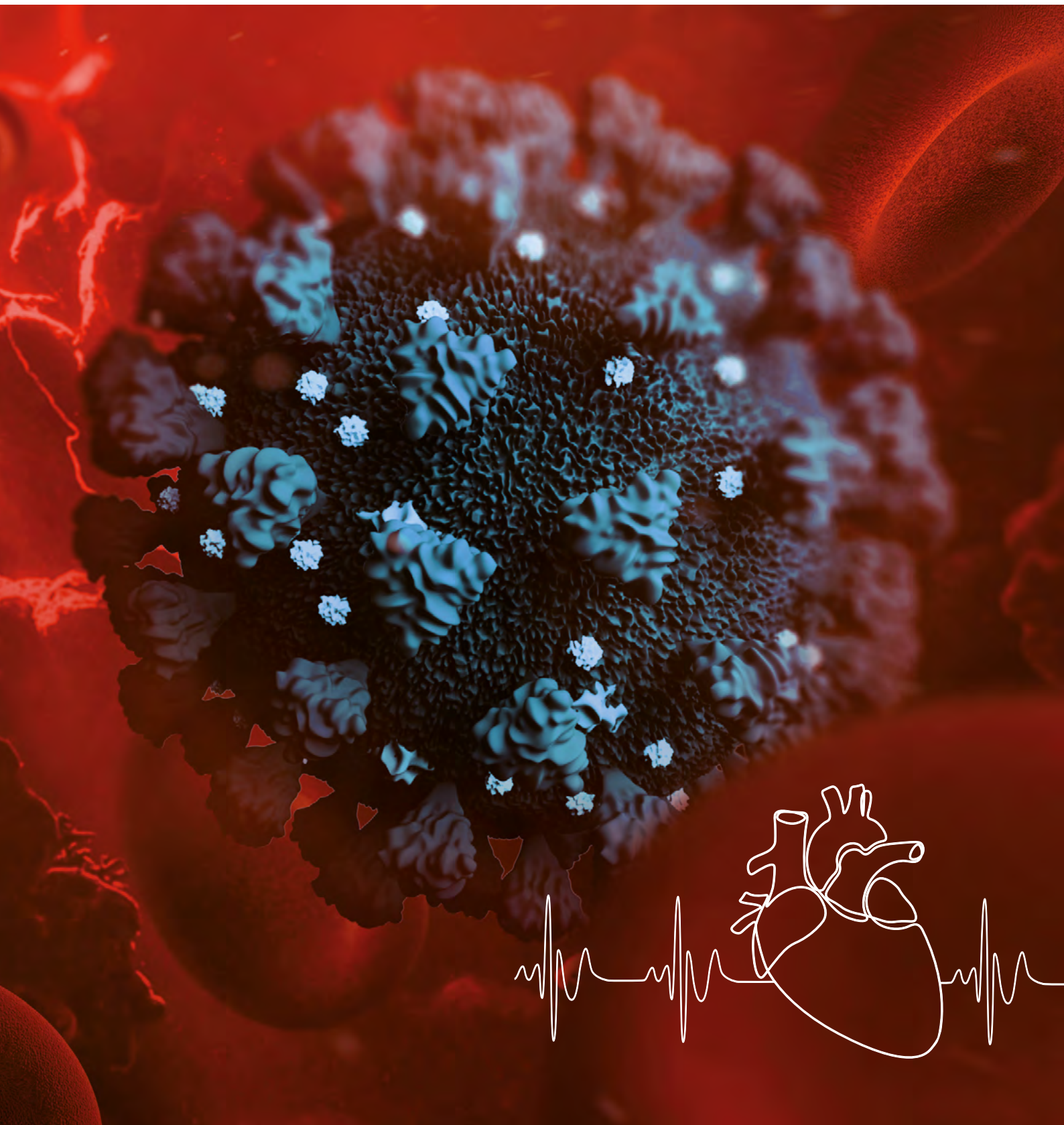




LABOR AKTUELL

ročník 25 | číslo 2 | rok 2021

Časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice



Vážení čtenáři,

máte rádi inovace, nebo spíše tradice? Všichni jsme v zajetí technologického pokroku. Příkladem může být éra mobilních telefonů, která odstartovala v tehdejší Československu 12. září 1991. Pamatujete si? Mobilní telefon byl skutečný luxus, o kterém jsem si jako vysokoškolský student mohla nechat jen zdát. Vidávala jsem ale v ulicích Prahy superdůležité podnikatele v oblecích podivných barev, kteří dávali svá drahá zařízení s madlem a sluchátkem na telefonní šňůře na odív hned vedle zlatých řetězců na krku. Pamatuji si, že jsem se tomu smála a přísahala, že takovou zbytečnost NIKDY NIKDY nechci. Proč by proboha vyřízení telefonátu nemohlo počkat, než se telefonující dostanou k normálnímu aparátu? O šest, možná sedm let později jsem dostala svůj první mobil od své tehdejší lásky a byla jsem tomu MOC MOC ráda. Následující léta jsem se učila nejdříve psát krátký strohý text, poté jej „krášlit“ emotikony. Místo pohlednic se zanedlouho začaly posílat fotky z cest. Nástroj, který jsem považovala za dokonalou hloupost – selfie tyč, se stal komerčním šlágre. Tu tedy zatím nemám, protože svůj odpor k fotografování sebe sama jsem opravdu nepřekonala.

Dnes spíše najdete člověka, který ve své domácnosti odmítá televizi, než jedince bez mobilního telefonu. Tzv. pevnou linku už má opravdu málokdo a změnil se i návyky a zvyklosti spojené s telefonováním. Mobilní přístroje převzaly mnohé další úlohy, jako fotografování nebo navigování, některé z nich jsou navíc plnohodnotnými mobilními počítači. Můžete si koupit jízdenku do vlaku, anebo zaplatit parkování vozu či oběd. Staly se téměř nezbytností. Prošly periodou zmenšování,

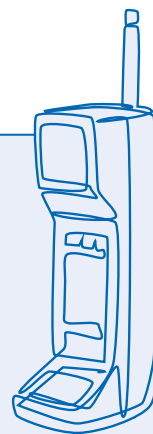
nyin je na řadě naopak zvětšování plochy dotykových obrazovek. Kdoví, třeba mobily s madlem budou zase v kurzu?


















Labor Aktuell se vydává již 25 let, což zhruba spadá do věku začátku provozu GSM sítí a rozšíření mobilních telefonů v ČR. Sám o sobě se časopis příliš nemění a věrný svému poslání stále přináší svým čtenářům zkušenosti a informace ze světa moderní medicíny, konkrétně laboratorní diagnostiky. Jedním z tradičních témat časopisu jsou kardiomarkery. Zdálo by se, že za tu dobu už muselo být napsáno vše. Klinická praxe ale přímo chrlí další, nová data. Nesmírné množství publikací v renomovaných periodikách dokládá důležitost, zájem a touhu po dalším poznání a je nám ctí, že můžeme být také u toho. Tentokrát představíme zkušenosti z ambulantního prostředí, kde se úspěšně používá NT-proBNP pro řízení moderní terapie srdečního selhání, další články se věnují dopadům onemocnění COVID-19 na srdce.

Diagnostika v těhotenství je zastoupena neinvazivními prenatalními testy a souhrnným přehledem problematiky hypertenzních onemocnění v těhotenství. Zde je patrná velká složitost klinické diagnostiky a těší nás, že laboratorní vyšetření pomáhají při diagnostice a monitorování těchto život ohrožujících stavů. Laboratorní praxi a zkušenosti uživatelů prezentuje příspěvek ze Slovenska o novém způsobu barvení H&E.

Věřím tedy, že si najdete téma, které Vás zaujme, a dopřejete si příjemnou chvíli k jeho přečtení. A na závěr mám prosbu: napište nám na webu go.roche.com/Zpetna_vazba, co máte na srdci, co bychom měli změnit a s čím jste spokojeni, kde inovovat a co ponechat. A nemusíte se omezovat pouze na hodnocení časopisu Labor Aktuell. Jsem zvědavá a těším se na Vaše komentáře!

S pozdravem
Kateřina Málková, šéfredaktorka časopisu



	KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY	
	Kardiomarkery a COVID-19 <i>prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.</i>	4
	NT-proBNP v praxi ambulantního kardiologa <i>MUDr. Antonín Novák</i>	9
	Roche NT-proBNP – Jasná volba pro pacienty se srdečním selháním <i>redakční příspěvek</i>	13
	Prognostický význam GDF-15 u pacientů s COVID-19 <i>MUDr. Tereza Rádl</i>	14
	Preeklampsie, speciál na www.zena-in.cz <i>Klára Křížová</i>	17
	Hypertenzní choroby v těhotenství jsou ve světě nejčastějším důvodem mateřských úmrtí a zhoršených perinatálních výsledků <i>doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D., MBA</i>	19
	Použití neinvazivního prenatalního testu (NIPT) Harmony® <i>Mgr. Tomáš Dráb, Ph.D.</i>	26
	ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ	
	Rozhovor s oddělením patologie UN L. Pasteura, Košice o přístroji VENTANA HE 600 a novom spôsobe farbenia H&E <i>Mgr. Jarmila Kosorínová, dipl.m.t.l., MUDr. Zuzana Hribiková, rozhovor vedla: Iveta Bottová, Ph.D.</i>	32
	UDÁLOSTI VE ZKRATCE	
	Symposium „Biomarkery v době covidové: známá fakta v nové podobě“ <i>MUDr. Tereza Rádl</i>	35
	IVD A PRÁVO	
	Regulace reklamy na zdravotnické prostředky a diagnostické zdravotnické prostředky in vitro <i>Mgr. Tereza Mikulová</i>	39
	PŘEDSTAVUJEME...	
	Služby Roche Diagnostics: Osobní přístup a digitální řešení <i>redakční příspěvek</i>	40
	Roche Remote CareGiver – platforma pro vzdálenou správu <i>Mgr. Anežka Hucíková</i>	41
	Nový objednávkový systém produktů Roche Diagnostics <i>Aleksandra Zubac</i>	45
	Varšavské centrum podpory zákazníka (RCSC Hub) <i>Ing. Petr Jurčík, Ph.D.</i>	46
	Požadavek podpory v novém <i>Ing. Mgr. Barbora Motlová</i>	47
	Smlouvy již pouze elektronicky. Digitální evoluce v Roche <i>Jakub Elliot Míl</i>	49
	Z KUCHYNĚ ROCHE	
	Rychlé menu pro hosty <i>Mgr. Tereza Mikulová</i>	51



Pandemie SARS-CoV-2 je nejvýznamnějším současným celosvětovým zdravotnickým problémem, který vedl k různě závažným formám onemocnění podstatné části celosvětové populace a bohužel také ke ztrátě velkého množství lidských životů. Tato pandemie má velmi mnoho rozměrů a konsekvencí, které pronikají do všech sfér našeho života. Z medicínského pohledu je onemocnění tímto typem koronaviru u řady pacientů multiorgánové a může vést i k závažnému poškození kardiovaskulárního systému (akutní koronární syndrom, myokarditida, srdeční selhání, arytmie, tromboembolické komplikace a další). Z těchto důvodů je jedním z nejčastěji indikovaných vyšetření stanovení srdečních troponinů. Podle vlastních zkušeností našeho pracoviště, ale i literárních údajů je onemocnění SARS-CoV-2 provázeno zvýšením hladiny srdečních troponinů relativně často a vzniká otázka, jak interpretovat zjištěná data. Cílem tohoto přehledu je podat základní informace o příčinách a významu zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných.

Kardiomarkery a COVID-19

prof. MUDr. RADEK PUDIL, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LFUK a FN Hradec Králové

Epidemiologie zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných se SARS-CoV-2

U nemocných s onemocněním SARS-CoV-2 dochází relativně často ke zvýšení hladiny srdečních troponinů. Podle publikovaných dat nastává zvýšení hladiny srdečních troponinů u 10–30 % hospitalizovaných pacientů, a to především u těch, kteří byli hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče, měli těžký průběh onemocnění, případně onemocnění vedlo k úmrtí pacienta.¹ Dokládají to výsledky řady observačních studií a metaanalýz, které byly v poslední době publikovány.^{2–5} Ačkoliv mají tyto studie mnohdy neporovnatelnou metodiku (různé metody stanovení srdečních troponinů, různý čas odběru vzorku s ohledem na průběh onemocnění, často pouze jeden odběr hladiny troponinu, který může vést k minutí skutečného vrcholu hladiny apod.), je nepochybné, že zvýšení hladiny srdečních troponinů nad 99. percentil normy je relativně časté a že je významně asociováno s prognózou pacienta.

V této souvislosti se otevírá otázka porovnání s podobnými stavy, mezi které

patří těžká respirační selhání při bronchopneumoniích, či s vlnami epidemie SARS-CoV-1 nebo MERS. U kriticky nemocných pacientů s těžkým respiračním selháním dochází ke zvýšení hladiny srdečních troponinů až ve 40 % případů a tento stav je asociován se zvýšenou mortalitou.^{2,6} Předchozí epidemie virových onemocnění SARS-CoV-1 a MERS přinesly analogická data.^{7–10} Částečně podobná data, podtrhující význam stanovení troponinu, byla prokázána při analýze kardiovaskulárních komplikací provázejících i onemocnění chřipkou A H7N9.^{7,9}

Je tedy zřejmé, že srdeční troponiny mohou v těchto situacích identifikovat nemocné, kteří jsou ve zvýšeném riziku.

Patogeneze zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných SARS-CoV-2

Poškození myokardu při onemocnění SARS-CoV-2 může být velmi závažné a je zpravidla provázeno vzestupem hladiny srdečních troponinů. Přestože byla provedena řada studií a analýz, které přinesly řadu důležitých poznatků o patogenезi poškození myokardu v důsledku působení koronaviru, některé otázky zůstávají doposud neobjasněny.¹ Virus SARS-CoV-2 interaguje prostřednictvím tzv. spike proteinu s transmembránovou serinovou proteázou typu II (TMPRSS2) a následně



s receptorem pro angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2), který je exprimován v řadě tkání lidského těla. V lidském srdci je exprimován zejména na kardiomyocytech, pericytech, fibroblastech, endoteliálních buňkách a adipocytech epikardiální tukové tkáně. Následně přestupuje virová RNA do cytoplazmy buňky a dochází k rozvoji řady patogenetických mechanismů. Ty následně vedou k rozsáhlému

spektru procesů způsobujících multiorganové postižení organismu.

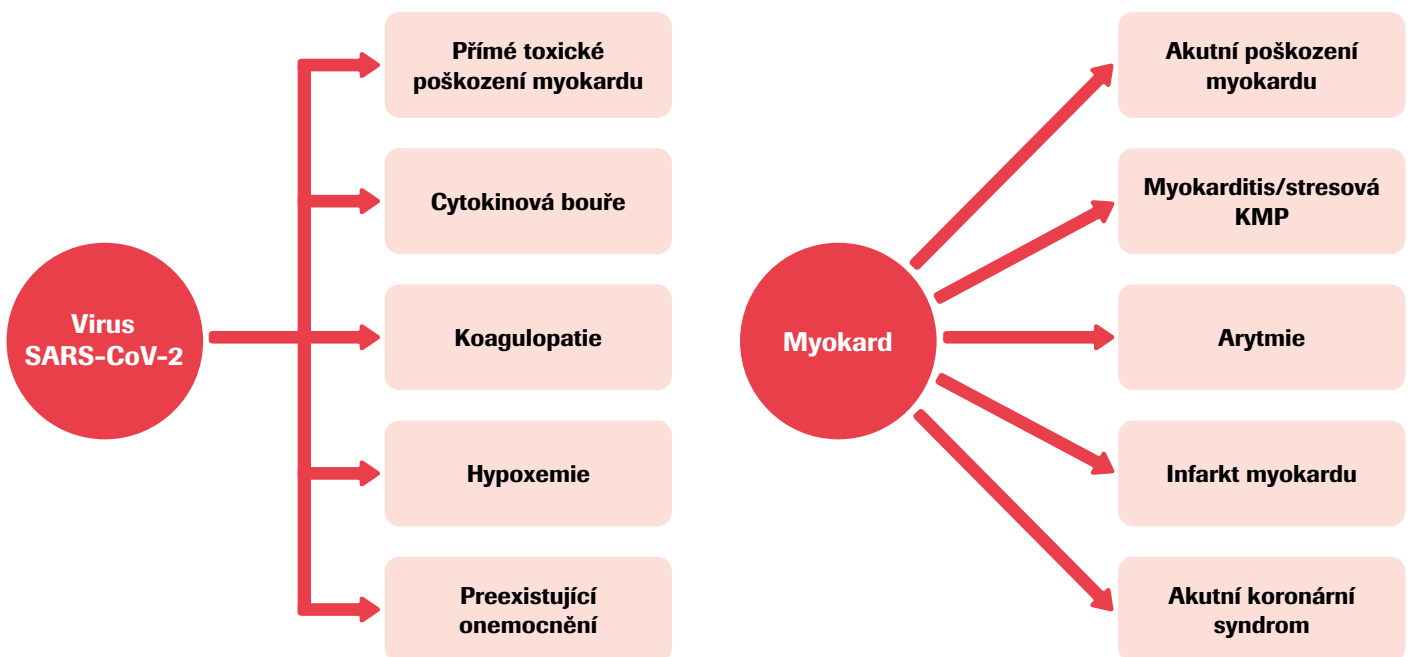
Podle současných znalostí se ukazuje, že patogeneze postižení myokardu zahrnuje:

- **přímé poškození myokardu působením koronaviru** – cytotoxické působení koronaviru na buňky buněčné struktury myokardu, stav je potencionován poškozením endotelu;
- **poškození myokardu v důsledku tzv. cytokinové bouře** – charakterizována nadprodukcí prozánětlivých cytokinů (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α , interferon gama), dále granulocyty stimulujícího faktoru (G-CSF), vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), monocytů chemoatrahujícího proteinu 1 (MCP1) a dalších;
- **poškození myokardu způsobené koagulačními změnami** – rozvoj koagulopatie asociované s onemocněním COVID-19 (CAC), která je hyperkoagulačním stavem provázeným zvýšenou hladinou D-dimerů, fibrin degradačních produktů, cytokinů (IL-6), prodlouženým

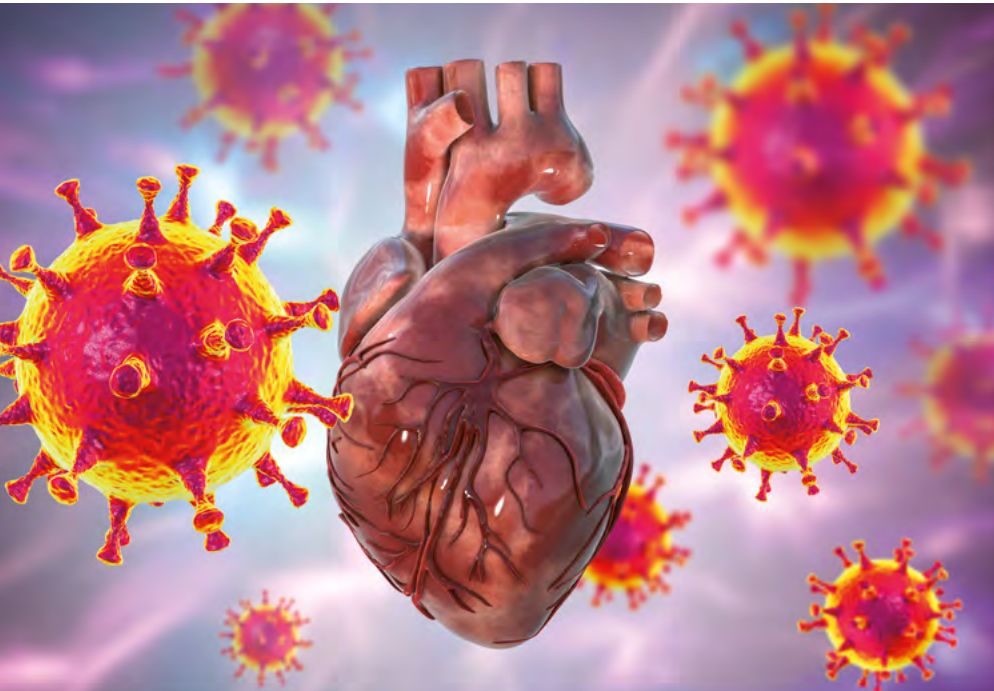
protrombinovým časem a aPTT, a naopak sníženým počtem lymfocytů, trombocytů, nižší hladinou inhibitoru cesty tkáňového faktoru; tento stav vede ke zvýšenému výskytu tromboembolických komplikací, jindy se vyvíjí obraz generalizované vaskulitidy malých cév s extenzivní mikrotrombotizací, v těžkých případech stav komplikuje obraz syndromu diseminované intravaskulární koagulace;

- **poškození myokardu v důsledku hypoxemie** – stav vzniká v důsledku hypoxemie při těžkém respiračním postižení plic, je komplikován tromboembolickými potížemi;
- **zhoršení preexistujícího onemocnění kardiovaskulárního systému.**

Souhrnně jsou tyto mechanismy zachyceny na obrázku č. 1. Je třeba si uvědomit, že tyto mechanismy nepůsobí samostatně, ale v kombinaci. Výsledkem působení těchto faktorů je poškození kardiomyocytů a následné uvolnění srdečních troponinů do cirkulace, kde je možné je detegovat.



▲ Obr. 1: Patogeneze poškození myokardu v průběhu infekce SARS-CoV-2; přímé toxické působení je zprostředkováno vazbou spike proteinu na ACE2. Upraveno podle Lopez-Pacheco M. et al.¹¹



Klinický obraz poškození kardiiovaskulárního systému při onemocnění SARS-CoV2

Klinicky se poškození myokardu projevuje širokým spektrem klinických obrazů. Patří mezi ně srdeční selhání vzniklé na podkladě myokarditidy (srdeční selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí), perikarditida, endokarditida, široké spektrum arytmií (včetně maligních), tako-tsubo kardiomyopatie, akutní koronární syndromy. Mezi ostatní postižení kardiiovaskulárního systému náleží následky hyperkoagulačního stavu navozeného infekcí SARS-CoV2: vznik plicní hypertenze, žilní tromboembolismus zahrnující trombózu hlubokého žilního systému a plicní embolizaci, zvýšenou tvorbu trombů v arteriálním řečišti, tromby v oblasti chlopenních náhrad a řadu dalších.

Je třeba mít na paměti zhoršení preexistujících kardiiovaskulárních onemocnění v důsledku onemocnění SARS-CoV-2, a to v důsledku primárního onemocnění plic, respirační insuficience provázené těžkou hypoxemií, v některých případech septickým stavem. Tyto stavy přinášejí velké nároky na funkci celého

kardiiovaskulárního systému, a proto nemocní, kteří mají preexistující kardiiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání, plicní hypertenzi, arytmiie, chlopenní vady, arteriální hypertenzi a řadu dalších onemocnění), jsou ohroženi progresí preexistujícího onemocnění, které je spojeno s vyplavením srdečních troponinů do cirkulace.

Klinický význam zvýšení hladiny srdečních troponinů v průběhu infekce SARS-CoV-2

Na základě doposud provedených studií (viz výše) bylo prokázáno, že ke zvýšení srdečních troponinů dochází u hospitalizovaných pacientů velmi často (až ve 40 %). Současně byla prokázána asociace zvýšené hladiny srdečních troponinů a sníženého přežívání pacientů. Tyto informace vedly k podstatnému zvýšení stanovení srdečních troponinů jako **potenciálně velmi důležitého markeru pro stratifikaci rizika této skupiny nemocných**. Současně vznikla nutnost tyto hladiny správně interpretovat, tak aby stanovení těchto markerů bylo skutečně efektivní. V této souvislosti byla

provedena řada studií na různě velkých souborech pacientů, prokazující tento vztah.^{3,12-15} Z těchto studií vyplývá několik důležitých faktů: k signifikantnímu zvýšení troponinu došlo častěji u nemocných s preexistujícím onemocněním kardiiovaskulárního systému (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, arytmiie), u některých pacientů nastal pouze mírný vzestup troponinů, u jiných byl tento vzestup dynamický, dosahoval velmi zvýšených hodnot, zpravidla koreloval s velmi těžkým klinickým stavem a byl významně asociován se zvýšenou mortalitou těchto nemocných. Podobně se vysoké hladiny srdečních troponinů vyskytovaly u nemocných, u kterých došlo k rozvoji srdečního selhání (například na podkladě myokarditidy) či ke vzniku akutního koronárního syndromu. Na tyto poznatky navázala analýza 3 011 pacientů mezinárodního registru CAPACITY-COVID, která tyto poznatky potvrdila a data rozpracovala pro jednotlivé typy kardiiovaskulárních onemocnění.¹⁶

Na základě analýz řady observačních studií vznikly první pokusy o efektivní interpretaci zvýšených hodnot srdečních troponinů v klinické praxi. Jeden z prvních významných návrhů interpretace zvýšených hodnot srdečních troponinů v průběhu infekce SARS-CoV-2 přinesli autoři Yader Sandoval, James L. Januzzi Jr. a Allan S. Jaffe v časopise Journal of Americal College of Cardiology.² Tento návrh doporučuje interpretovat zvýšenou hladinu srdečních troponinů nejenom z kvalitativního hlediska (absolutní výše hodnoty troponinu), ale především z hlediska dynamiky. Na základě toho klasifikuje zvýšenou hladinu troponinu jako: 1) chronické myokardiální poškození, 2) akutní neischemické poškození myokardu nebo 3) ischemické poškození myokardu (akutní infarkt myokardu):

- **chronické myokardiální poškození** je charakterizováno zvýšením hladiny srdečního troponinu nad 99. percentil a současně *změna hladiny troponinu*



v čase (zpravidla 24–48 hodin) nepřesáhne 20 % naměřené hodnoty. Tento stav je velmi častý u nemocných s preexistujícím onemocněním kardiovaskulárního systému (chronická ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, kardiomyopatie, hypertenze, chronická onemocnění ledvin). I u těchto nemocných byla prokázána asociace zvýšené hladiny troponinů a horší prognózy těchto nemocných;

- **akutní neischemické poškození myokardu** je charakterizováno zvýšením hladiny srdečních troponinů nad 99. percentil a současně *nárůstem hladiny v čase alespoň o 20 %*. Tyto stavy mohou být způsobeny přímým poškozením myokardu v důsledku myokarditidy, přímého poškození kardiomyocytu virem SARS-CoV-2, stresovou kardiomyopatií či akutním srdečním selháním. Nebo mohou vznikat v důsledku primárně nekaridiálního onemocnění (kritický stav, seps, plicní embolizace);
- **akutní infarkt myokardu** jako projev ischemie myokardu – hodnota srdečních troponinů zřetelně přesahuje 99. percentil a má *obvyklou dynamiku akutních koronárních syndromů*. Zpravidla jde o akutní infarkt myokardu 1. typu vzniklý v důsledku aterosklerotického uzávěru koronární tepny, nebo se jedná o infarkt myokardu 2. typu vzniklý v důsledku respiračního selhání s těžkou hypoxií, tachyarytmií či šokového stavu s hypertenzí.

Tento přístup, který hodnotí dynamiku hladiny troponinu v čase, umožňuje identifikovat méně rizikové pacienty (stabilní, mírně zvýšená hladina troponinu) a rizikové pacienty (hladina troponinu stoupá v čase). Aby byla interpretace zjištěných hodnot troponinu správná, je třeba výsledky stanovení posuzovat v celkovém kontextu, tedy především z pohledu klinického obrazu, komorbidit, změn elektrokardiogramu, zobrazovacích metod (echokardiografie, případně

CT či magnetické rezonance) a výsledků ostatních vyšetření (hodnota natriuretických peptidů, acidobáze, CRP, D-dimerů a podobně).

Tento přístup akceptovala a rozpracovala ESC Study Group on Biomarkers in Cardiology Evropské asociace akutní kardiologie.¹ Na základě stanoviska této skupiny je nutné posuzovat zjištěné hodnoty troponinů vždy v kontextu celkového klinického stavu a s ohledem na výsledky ostatních vyšetření (EKG, zobrazovacích metod a ostatních laboratorních vyšetření). Podle této analýzy:



- **zvýšení troponinu (nad 99. percentil normy, avšak pod hodnotu trojnásobku ULN*) v prvních 24 hodinách a v dalším průběhu stacionární** (bez vývoje), detekovatelné až u 20 % nemocných se SARS-CoV-2, *reflektuje spíše preexistující onemocnění kardiovaskulárního systému* (hypertenze, chronická ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, fibrilaci síní), dále je často asociováno s diabetem mellitem, renálním onemocněním, nižší hodnotou hemoglobinu, hypo-

hypertenzí nebo tachykardií, a pokud tento stav není provázen jasnými ischemickými změnami na EKG či absentuje typická bolest na hrudi, není indikace pro vyšetření koronárních tepen;

- **zvýšení troponinu $\geq 3x$ ULN** – v případě absence kritického stavu (především ARDS) může jít o myokarditidu, tako-tsubo kardiomyopatii nebo infarkt myokardu 1. typu:
 - v případě přítomnosti elevací ST segmentů na EKG (STEMI) je indikace pro rychlou selektivní koronarografii, event. perkutánní

intervenci provedenou v ochranném režimu, v ostatních případech je doporučena echokardiografie nebo magnetická rezonance myokardu k průkazu snížení funkce myokardu, poruchy kinetiky (např. při myokarditidě);

- v případě, že je pacient v kritickém stavu (septický šok, těžká pneumonie, ARDS), zvýšená hladina troponinu signalizuje poškození myokardu odpovídající infarktu myokardu typu 2.

* **ULN** – Upper Limit of Normal – horní limit normálních hodnot



Souhrn pro praxi

Onemocnění SARS-CoV-2 je relativně často provázeno zvýšenými hladinami srdečních troponinů. Dosavadní studie prokázaly, že existuje asociace mezi zvýšenou hladinou troponinů a rizikem těžkého průběhu (případně úmrtí) pacienta. Zvýšení srdečních troponinů u těchto pacientů je multifaktoriální, podílí se

na něm nejenom přímé toxické poškození kardiomyocytu virem SARS-CoV-2, ale také ostatní faktory, mezi které patří cytokinová bouře, hypoxemie vzniklá v důsledku těžkého respiračního selhání, koagulopatie provázející toto onemocnění, přičemž vše probíhá v terénu preexistujícího onemocnění kardiovaskulárního systému. Za účelem správné interpretace zjištěných hodnot je nutné

sledovat nejenom zjištěnou hodnotu troponinu, ale především její dynamiku. To vše je nutné posuzovat v kontextu celého klinického obrazu, který zahrnuje vyhodnocení anamnézy, symptomů, EKG, zobrazovacích metod a ostatních výsledků laboratorních vyšetření. Z výše uvedených důvodů má stanovení srdečních troponinů v průběhu onemocnění SARS-CoV-2 nezastupitelný význam.



prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

FN Hradec Králové, I. interní kardiologická klinika, Sokolská 581, Hradec Králové – Nový Hradec Králové
Kontakt: radek.pudil@fnhk.cz

Pracuje jako zástupce přednosty I. interní kardiologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Věnuje se problematice neinvazivní kardiologie, kardiomarkerů a srdečního selhání. Kardiotoxicita je jedním z témat jeho výzkumné činnosti. Ve volném čase se věnuje sportovnímu potápění.

LITERATURA

1. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, Hammarsten O, Mills NL, Mockel M, Krychtiuk K, Thygesen K, Lindahl B, Association ESCSGoBiCotACC. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Feb 28.
2. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr., Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 8; 76(10): 1244-1258.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
4. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F, De Freitas JK, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V, Mount Sinai CIC. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4; 76(5): 533-546.
5. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7): 802-810.
6. Vasile VC, Chai HS, Khambatta S, Afessa B, Jaffe AS. Significance of elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with acute respiratory disease. *Am J Med*. 2010 Nov; 123(11): 1049-1058.
7. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28; 378(26): 2540-2541.
8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7): 831-840.
9. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, Group HUSS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24; 361(9371): 1767-1772.
10. Kraaij-Dirkzwager M, Timen A, Dirksen K, Gelinck L, Leyten E, Groeneveld P, Jansen C, Jonges M, Raj S, Thurkow I, van Gageldonk-Lafeber R, van der Eijk A, Koopmans M, Netherlands ME-Coitot. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014. *Euro Surveill*. 2014 May 29; 19(21).
11. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, Morales MM, Caruso Neves C, Rocco PRM. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2021; 12:593223.
12. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28; 323(16): 1612-1614.
13. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21; 382(21): 2012-2022.
14. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239): 1763-1770.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1054-1062.
16. Linschoten M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2020 May 14; 41(19): 1795-1796.



V článku prezentujeme vlastní zkušenosti s kontrolou dynamiky laboratorní hodnoty NT-proBNP u pacientů se srdečním selháním, užívajících současnou nejmodernější farmakologickou léčbu, včetně kombinace sacubitril/valsartan. Cílem bylo dosáhnout pomocí vyladění optimální farmakologické léčby co nejvyššího poklesu původně vysokých hodnot NT-proBNP. Tento parametr byl nejen klíčovým laboratorním markerem pro nasazení kombinace sacubitril/valsartan, ale i vodítkem pro titraci dávek léků na srdeční selhání.

NT-proBNP v praxi ambulantního kardiologa

MUDr. ANTONÍN NOVÁK

Klinika EUC Ústí nad Labem, interní oddělení Děčín, Česká Lípa, Rumburk, Kardiologická klinika Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Úvod

Optimální léčba pacienta se srdečním selháním je dnes výzvou jak pro lékaře, tak i pacienta. Neboť v současné době máme velmi účinné instrumentální i farmakologické prostředky, jak výrazně pozitivně ovlivnit prognózu pacienta a často pacienta téměř vyléčit. Optimální farmakologická léčba srdečního selhání je snadno uchopitelná ve spolupráci praktiků, internistů a kardiologů. V posledních letech i diabetologů, protože mozaiku léčby v současnosti doplňuje i indikace gliflozinů, dokonce i u pacientů-nediabetiků se srdečním selháním. S přibývajícím počty pacientů se srdečním selháním a dnes i složitou a nepřehlednou COVID-19 epidemiologickou situací je nastavení optimální farmakologické léčby u pacienta se

srdečním selháním v ambulanci více než aktuální. Dle přicházejících vln epidemie se opakuje nedostatek volných lůžek v nemocnicích, a tak jednoduchý a dostupný laboratorní parametr NT-proBNP může být významným pomocníkem. Na úvodním obrázku připomínám v angličtině jednoduchý a výmluvný komentář ke známé studii „GUIDE-IT“ od Dr. M. Felkera o výlučné roli NT-proBNP, jakožto laboratorního markeru při kontrolách pacientů s různými formami a intenzitami srdečního selhání.¹ (obr. 1)

Již od roku 1957 máme možnost léčit pacienty klasickými léky (diuretika, ivabradin, betablokátory, blokátory na různých úrovních renin-angiotensin-aldosteronového systému) a novějšími, jako jsou sacubitril/valsartan a glifloziny. Proto jsme se v naší kardiologické ambulanci zaměřili na retrospektivní zhodnocení souboru pacientů na této komplexní moderní farmakologické léčbě s cílem stanovit dynamiku NT-proBNP a další parametry jako mortalitu, nežádoucí účinky a počty hospitalizací pro srdeční selhání. Jak je vidět dle komentáře výše zmíněné studie



“The big message from GUIDE-IT, or a big message from GUIDE-IT, is that, regardless of which arm you ran patients on or who got treated more aggressively, when we were able to get their NT-proBNP levels down, the lower did better regardless of which treatment arm they were in.” – G. Michael Felker, MD, MHS (Duke University Medical Center)

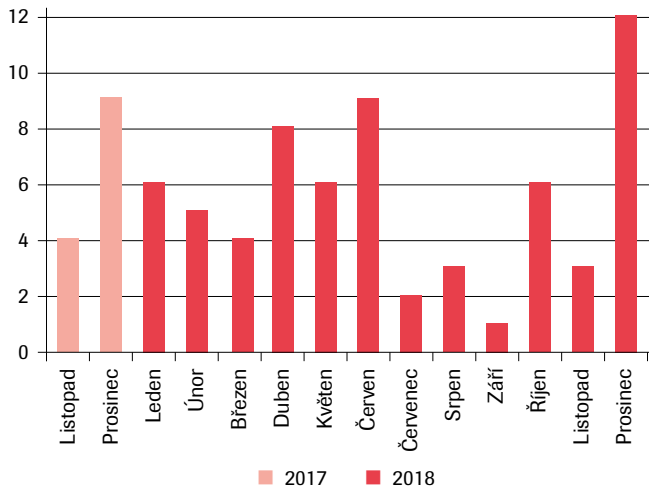
GUIDE-IT study-M Felker, 2018

▲ Obr. 1: Dr. M. Felker a jeho komentář k výsledkům studie GUIDE-IT a významu snížení hladiny NT-proBNP u pacientů ve sledované skupině



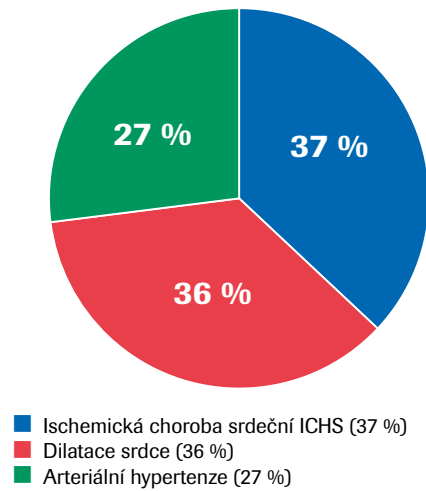
Postupné nasazování nové léčby během roku

Zahájení léčby kombinací sacubitril/valsartan.
Počet pacientů podle měsíců v roce.



Procentuální zastoupení kardiálních diagnóz

78 pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan kvůli srdečnímu selhání a ejekční frakci levé komory pod 40 %.



▲ Obr. 2: Počty pacientů nasazených v období 11/2017–12/2018

GUIDE-IT, může být v klinické praxi zajímavý právě určitý zpětný pohled na korelaci efektivity nasazené léčby dle míry poklesu hladin NT-proBNP. Zvláště když víme, že příznivá prognóza pacienta koreluje s jeho **časným, trvalým a co nejnižším poklesem hladin NT-proBNP**.

Vlastní sdělení

V roce 2018 jsme retrospektivně zhodnotili prvních 78 pacientů, u kterých jsme nasadili v té době neúčinnější farmakologickou léčbu na srdeční selhání, včetně kombinace sacubitril/valsartan. Vzhledem k tomu, že tato léčba snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a **významně i počet hospitalizací**, je v dnešní době z důvodu omezené dostupnosti kapacity lůžek (díky vytěžování COVID pozitivními pacienty), jak již bylo zmíněno výše, tento postup více než aktuální. Provedli jsme tedy jednoruční jednoduchou retrospektivní studii pacientů s ejekční frakcí pod 35 % léčených farmakologicky včetně kombinace sacubitril/valsartan od listopadu 2017 do listopadu 2018. Tuto léčbu jsme **nasadili za prvé u všech symptomatických** pacientů se srdečním selháním léčených dopsud ACE inhibitory nebo AT blokátory

Výsledky naší studie²

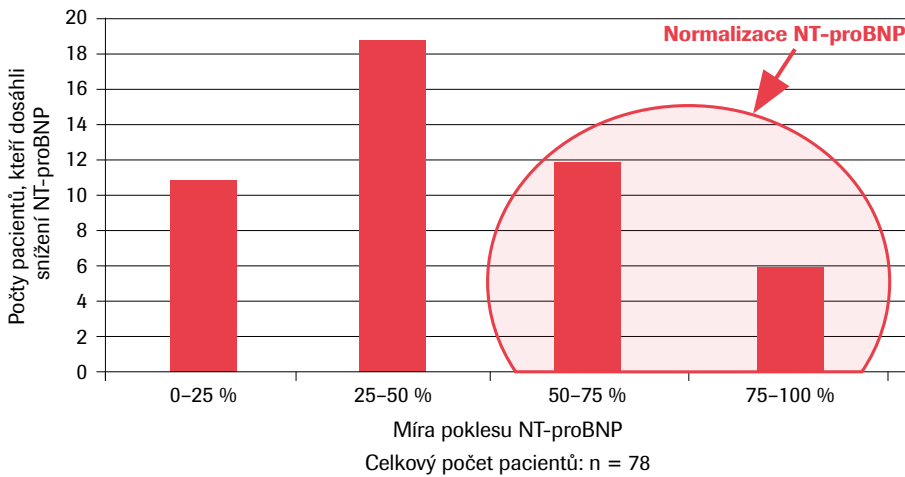
Charakteristika skupiny (listopad 2017 – prosinec 2018)

Počet pacientů celkem	78
Průměrný věk (roky)	70,4
Počet žen celkem	23 (29 %)
Ischemická choroba srdeční (ICHS)	29 (37 %)
Dilatace srdce	28 (36 %)
Arteriální hypertenze	21 (27 %)
Diabetes mellitus	39
Fibrilace síní	37
Průměrná ejekční frakce	33 %
Průměrný systolický tlak mmHg	135,1
ACEi terapie	50 (64 %)
ARB terapie	28 (36 %)
Průměrná konc. NT-proBNP pg/ml	2720
Výsledky u sledované skupiny (listopad 2017 – prosinec 2018)	
Pacienti s dobrou compliance	76 (97 %)
Pacienti se špatnou compliance	2 (2,6 %)
Počet pacientů s nepříznivým vývojem	2 (2,6 %)
Zhoršení renálních funkcí	2 (2,6 %)
Hyperkalemie	1 (1,3 %)
Lepší subjektivní výsledek	56 % (72 %)
Průměrné snížení NT-proBNP	58 %
Počet zemřelých pacientů	2 (2,6 %)
Počet rehospitalizací	3 (3,9)

▲ Tab. 1: Léčba na principu renin-angiotenzin-aldosteronovém systému a možnostech jeho blokády. Blokáda na úrovni konvertujícího enzymu (ACE inhibitory = ACE-I) a na úrovni receptoru (AT1 blokátory = ARB) patří již k zavedeným způsobům léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění



NT-proBNP – pokles za 3 měsíce



▲ Obr. 3: Výsledky sledování – změna hladin NT-proBNP na základě nasazené farmakoterapie

a za druhé u těch oligosymptomatických, ale s mírně zvýšenou hodnotou NT-proBNP nad 400 µg/ml. Zajímá nás další osud těchto pacientů právě v kontextu s dynamikou NT-proBNP, kterou jsme kontrolovali za 1,5 měsíce, do 3 měsíců, u některých za 6 měsíců a u všech do 12 měsíců od zahájení léčby. Průměrný věk našich pacientů byl 70,4 let, tedy o něco vyšší než v multicentrických studiích se sacubitril/valsartanem. Ve studii PARADIGM-HF byl průměrný věk necelých 64 let, náš soubor byl v průměru o 6 let starší. V našem souboru pacientů

bylo 29 % žen, průměrná ejekční frakce levé komory byla 33 %, podíl pacientů s ischemickou kardiomyopatií byl 37 %. Průměrný systolický tlak při první kontrole byl 134,5 mmHg. 97 % pacientů mělo diuretikum, 64 % pacientů ACE inhibitor, 36 % AT blokátor, BIV (biventrikulární stimulaci) a ACD mělo 5 % pacientů. Zajímavá byla průměrná vstupní hodnota NT-proBNP u našich pacientů – 2720 pg/ml, ve srovnání s průměrnými vstupními hodnotami NT-proBNP ve studii PARADIGM-HF, kde ve větvi s kombinací sacubitril/valsartan

dosahovaly 1631 pg/ml a ve větvi s enalapremem 1594 pg/ml. Naši pacienti, což odpovídá také běžné reálné praxi, byli v průměru o 6 let starší a měli v průměru vyšší hodnoty NT-proBNP, část jich byla asi i více kardiálně nemocná. U části našich pacientů jsme se snažili tuto moderní léčbu nasadit časně při již jen lehce zvýšených hodnotách NT-proBNP nad 400 pg/ml, pokud také měli ejekční frakci pod 35 %.

Průběh postupného nasazování této léčby během jednoho roku u jednotlivých kardiálních diagnóz vidíme na obrázku č. 2, výsledky sledování pak na obrázku č. 3.

Zásadním naším sdělením jsou výsledky na obrázku č. 3, kde ukazujeme ve sloupcovém grafu počty pacientů s poklesy NT-proBNP do 25 %, 50 %, 75 % a dokonce i více než 75 %. Zde se někteří pacienti již blížili svou hodnotou normální hladině NT-proBNP!

S potěšením jsme zjistili, že téměř 40 % pacientů po 3měsíční titraci optimální farmakoterapie mělo pokles NT-proBNP o více než 50 %. Pokles NT-proBNP také koreloval s významným subjektivním zlepšením pacienta. Někteří to i s radostí spontánně sdělovali při vstupu do ordinace.



▲ Obr. 4 a 5: Kapesní ultrazvukový přístroj (vlevo) pro vyšetření komplikujících pleurálních výpotků při základním sonografickém vyšetření plic (vpravo)



S výhodou jsme u některých hůře mobilních pacientů využívali domácí kardiologické kontroly s možností vyšetření klinického stavu. EKG křivky „hand held přístrojem“ a echokardiogram v bytě pacienta kapesním ultrazvukovým přístrojem do mobilu nebo notebooku. Tím jsme měli možnost kontroly nejen základních echokardiografických parametrů, ale i vyšetření eventuálně komplikujících pleurálních výpotků při základním sonografickém vyšetření plic (viz obrázek č. 4 a 5). Laboratorní vyšetření NT-proBNP těchto domácích pacientů bylo provedeno o několik dní dříve domácí pečovatelskou službou, takže hodnota byla známa již v den domácího vyšetření. Alternativou by bylo vyšetření NT-proBNP pomocí „bedside“ přístroje **cobas h 232** firmy Roche u lůžka pacienta (obr. č. 6). Tímto přístrojem nedisponujeme, v městské lokalitě se zázemím komplexně vybavené polikliniky bychom ho plně nevyužili. „Bedside“ laboratorní vyšetření může být výhodné ve venkovské ordinaci praktika

či specialisty-internisty, kardiologa, diabetologa, který nemá přímou návaznost na rychle dostupné laboratorní zázemí.

Závěr

Laboratorní parametr NT-proBNP je téměř ideální marker pro nasazení, ale i pro následnou kontrolu farmakologické léčby u pacientů se srdečním selháním. Je dostupný a výsledek může být znám do několika minut a eventuálně ho lze vyšetřit „bedside“ přenosným přístrojem. Takto můžeme symptomy pacienta vyjádřit jednotně výsledkem číselné hladiny NT-proBNP. I pacient vnímá NT-proBNP jakožto jednoduché a srozumitelné číslo, kterému rozumí a má i možnost porovnání s předchozím odběrem. Dosažený pokles NT-proBNP má pro pacienta také nezanedbatelný významný motivující efekt a podporuje



▲ Obr. 6: „Bedside“ vyšetření NT-proBNP (přístroj **cobas** od firmy Roche, Diagnostics Division)

ho v dodržování důležitých režimových a dietních opatření, dokonce i lépe vnímá zásadní důležitost omezení alkoholu.



MUDr. Antonín Novák

Klinika EUC Ústí nad Labem, interní oddělení Děčín, Česká Lípa, Rumburk, Kardiologická klinika Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Kontakt: novak59@kzcr.eu

Narodil se v září r. 1960 v Ústí nad Labem. V roce 1985 absolvoval I. lékařskou fakultu VFN. První atestaci z vnitřního lékařství získal r. 1988, druhou atestaci r. 1993 a v r. 1997 atestaci z kardiologie. Téhož roku obdržel funkční licenci pro jícnovou echokardiografii. V letech 1986–2003 pracoval jako sekundární lékař I. interní kliniky ILF v Ústí nad Labem, mezi lety 2003–2012 byl zástupcem primáře Kardiologické kliniky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem; oddělení neinvazivní kardiologie. V období 2013–2016 zastával funkci primáře Interního oddělení v Nemocnici Děčín. Od roku 2017 až doposud pracuje v Kardiologické ambulanci EUC Kliniky Ústí nad Labem, přičemž zároveň slouží na JIP v Děčíně, Rumburku či České Lípě. Zajímá se především o jícnovou echokardiografii, kontrastní echokardiografii, ambulanci srdeční slabosti a echokardiografii z pohledu záchranné služby. Je investigátorem studií Finesse, Remedy, Recover I-II, Resonate, Relax-AHF. Ovládá ruštinu, němčinu, angličtinu i španělštinu, a tak přednáší nejen na tuzemských, ale i zahraničních kongresech. Je ženatý a má tři děti.



Základní informace o zdravotnickém prostředku IVD **cobas h 232** najdete na webu go.roche.com/Navody. Podrobné návody k použití naleznete na go.roche.com/CZ_eLabDoc.

LITERATURA

1. Felker, GM, et al.: Sacubitril-Valsartan therapy, one year experience in routine daily practice *JACC: Heart Failure* Vol. 2, Issue 5 (2014), pp. 457-465.
2. Novak, A., Ryglova, J.: Cardiology ambulance, EUC klinika, Ústí nad Labem, Czech republic „Cardiology Update“ 16-20 February 2019 23th Cardiology update course in cardiovascular medicine - poster at conference.



Roche NT-proBNP – Jasná volba pro pacienty se srdečním selháním (redakční příspěvek)



Mezinárodní kardiologická doporučení pro léčbu srdečního selhání nyní doporučují používat léčebnou kombinaci sacubitril-valsartan místo ACE inhibitorů.^{1,2}

„NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.“^{6,7,8}



NT-proBNP není ovlivněn mechanismem účinku kombinace sacubitril-valsartan; jeho klinická interpretace je stále stejná a bezpečná.^{3,4,5}

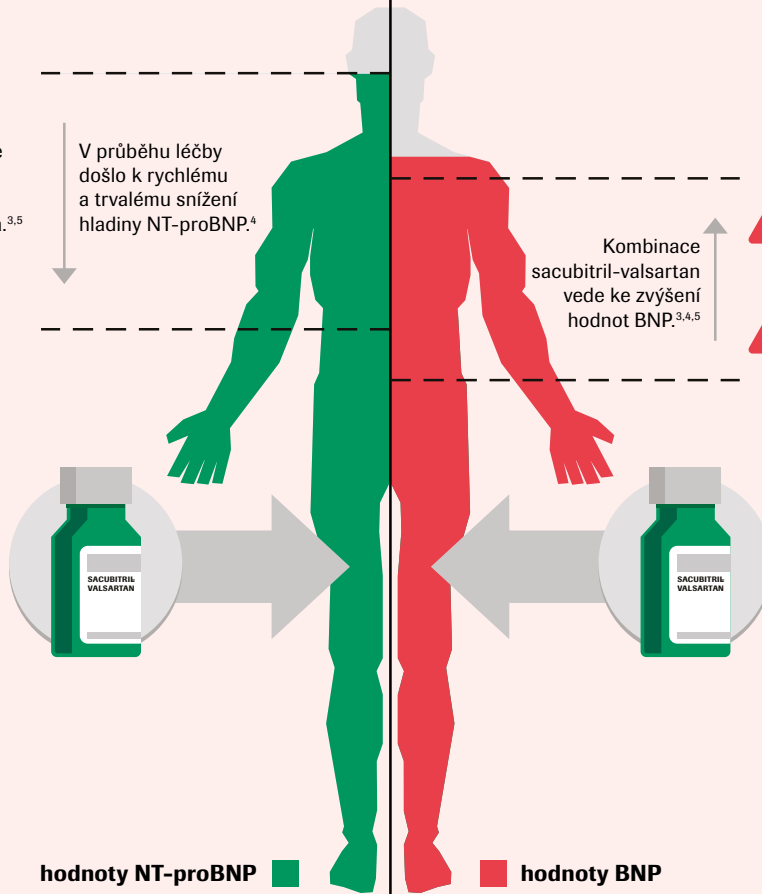


„BNP není vhodným markerem pro srdeční selhání u pacientů léčených kombinací sacubitril-valsartan, protože je substrátem neprilysinu.“^{6,7,8}



Klinická interpretace zůstává nezměněna: čím nižší je hodnota, tím lepší je prognóza.^{3,5}

V průběhu léčby došlo k rychlému a trvalému snížení hladiny NT-proBNP.⁴



Důsledky nesprávné interpretace mohou být významné.⁴



Promarněná příležitost možné léčebné intervence a předejití hospitalizace nebo úmrtí.⁴



Zvyšování dávek léků na srdeční selhání je spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků na léčbu.⁴

NT-proBNP je klíčový marker poskytující správné výsledky nezávisle na podávané terapii.

Technologie umožňující souběžné stanovení NT-proBNP na laboratorních i POC analytických přístrojích:

Laboratorní analyzátor řady **cobas e 411**

Patentovaná technologie Elecsys® zaručující vysokou kvalitu testování



Vysoká specifická a senzitivita



Široký rozsah měření



Kontrolovaná, stabilně probíhající reakce



Nízký objem potřebného vzorku ke stanovení



Výsledek do 18 minut

POC analyzátor **cobas h 232**

POC přístroj vhodný k použití přímo u pacienta



Spolehlivost
Přesné výsledky, standardizované s hodnotami laboratorních analyzátorů Roche⁹



Rychlost
Výsledky do 12 minut i dříve, přímo u pacienta¹⁰



Přenosnost přístroje
Jednoduché ovládání¹⁰

Literatura: 1. Ponikowski P, et al. (2016). Eur J Heart Fail. 2016 May. Eur Heart journal, Vol 37, Issue 27, 2016, 2129-2200. 2. Yancy CW, et al. (2016) J Card Fail. 1071-9164(16)30550-4. 3. Packer et al. (2014) Circulation. 131:54-61. 4. J.L. Januzzi, Jr. Clin Chem. 2016. May;62(5):663-5. 5. Mair, J. et al. (2016). Acute Card Care. Eur Heart J. (Epub ahead of print). 6. EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004062/human_med_001929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 7. Early Access to Medicines Scheme - Treatment protocol - Information for healthcare professionals, LCZ696. EAMS NUMBER 00101/0002. Accessed online 09-Sep-2015: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457858/EAMS_Sacubitril-valsartan_Treatment_protocol_-_information_for_HCP.pdf. 8. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Compendium.ch: <https://compendium.ch/mpro/mnr/26799/html/de>. 9. Bertsch, T., Chapelle, J. P., Dempfle, C. E., Giannitsis, E., Schwab, M., et al. (2010). Multicentre analytical evaluation of a new point-of-care system for the determination of cardiac and thromboembolic markers. Clin Lab 56(1-2), 37-49. 10. Roche (2016). cobas h 232 POC system Operator's Manual, Version 6.0.



Biomarkery jsou integrální součástí moderní medicíny a užívají se nejenom pro diagnostiku a monitoring nemocných, ale také k odhadu jejich prognózy. Onemocnění COVID-19, které způsobuje nový typ koronaviru SARS-CoV-2, představuje obrovskou zátěž pro samotné pacienty i zdravotnický systém. Časná prognostikace nakažených je klíčová pro alokaci v době pandemie vzácných zdrojů – zatímco níže rizikovní nemocní by mohli být směřováni k časnému propuštění do domácí péče. Léčbu vysoce rizikových je v řadě případů vhodné intenzifikovat již v počátku onemocnění.

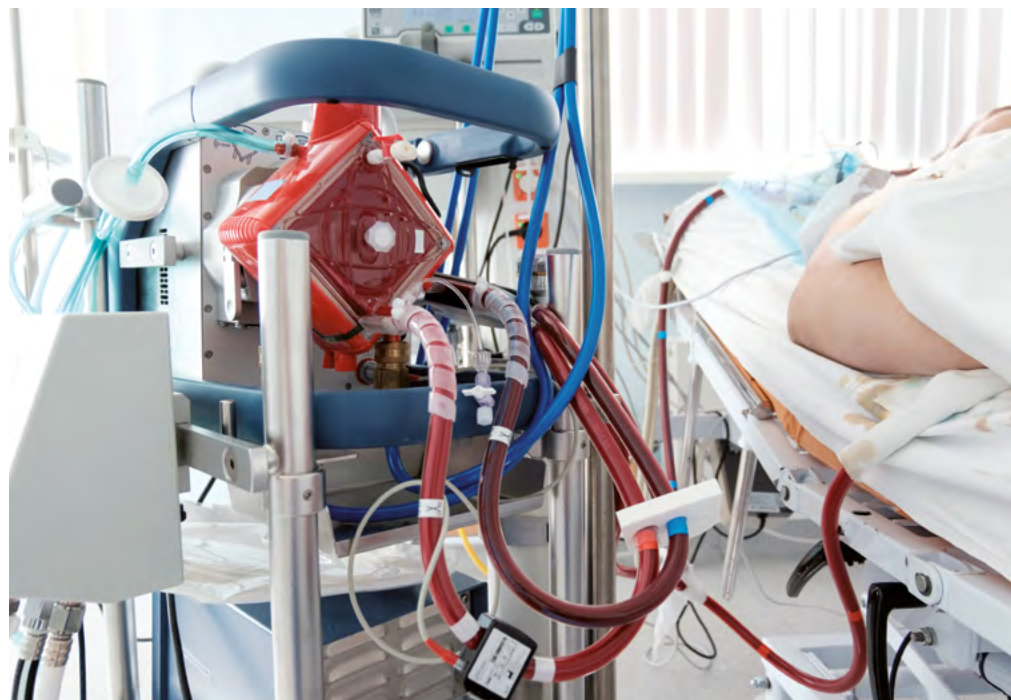
Prognostický význam GDF-15 u pacientů s COVID-19

MUDr. TEREZA RÁDL

Onemocnění COVID-19 je ve zvýšené míře komplikováno kardiovaskulárními příhodami v čele s arytmiemi, akutními koronárními syndromy a srdečním selháním. Někjaká forma kardiovaskulární abnormality se objevuje až u třetiny hospitalizovaných a poškození srdečního svalu bylo při patologickém zkoumání odhaleno u asi 40 % zemřelých. Potíže kardiovaskulárního charakteru jsou také častou součástí syndromu long-COVID. Pacienti s chronickým onemocněním srdce a cév jsou zároveň ve vyšším riziku vážného průběhu choroby. Kromě sepse se na kardiovaskulárním poškození podílí hypoxie, hypoperfuze, koagulopatie

a trombotické stavy, adrenergní stimulace a přímé poškození endotelu, mediované přes vstupní receptor viru ACE-2. Již z prvních publikací týkajících se onemocnění COVID-19 je zřejmé, že postižení vykazují elevované koncentrace markerů jako IL-6, ferritin, srdeční troponiny nebo D-dimer a jejich zvýšené koncentrace jsou spojeny s horší prognózou.

GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) patří zatím mezi méně využívané biomarkery, v některých českých nemocnicích je ale už jeho stanovení možné. Jedná se o cytokinin s pleiotropním účinkem, produkováný v celé řadě orgánů. Fyziologicky působí jako modulator stresové odpovědi s protizánětlivým a antiapoptotickým efektem, zabraňuje rovněž aktivaci integrinu a tím zpomaluje agregaci trombocytů. Vyšší koncentrace GDF-15 jsou tak spojeny s prodlouženým





časem krvácení. Koncentrace GDF-15 v krvi zjednodušeně odráží kumulativní míru systémového zánětu a oxidačního stresu a je zvýšená během sepsy a celé řady kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Zvýšená koncentrace GDF-15 predikuje vyšší kardiovaskulární a nádorovou morbiditu a mortalitu a zvýšené riziko krvácení při antitrombotické a antikoagulační léčbě.

Vzhledem k tomu, že COVID-19 provází septický stav, v jehož patofyziologii hraje zásadní roli poškození výstelky krevních cév – endotelu, je použití GDF-15 v tomto klinickém kontextu nasnadě. Prognostický význam GDF-15 u pacientů s COVID-19 hodnotila prospektivní observační studie norských autorů, která byla recentně uveřejněna v časopise *Circulation* 2020.

Do klinického sledování bylo zahrnuto celkem 123 konsekutivních symptomatických pacientů, kteří byli hospitalizováni s laboratorně potvrzeným onemocněním COVID-19. Medián jejich věku dosáhl 59,6 let, častěji se jednalo o muže (58 %). Sledovaná populace frekventně trpěla komorbiditami, téměř třetina vykazovala zvýšený krevní tlak a podobný počet byl obézní, diabetem trpělo 17 % z nich a jiné předchozí kardiovaskulární onemocnění se týkalo 15 %.

Vzorky byly odebrány při vstupu do studie, u části pacientů po třech a devíti dnech. Primárním sledovaným parametrem byla nutnost pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP), případně úmrtí během stejné hospitalizace. Prognostický význam jednorázově odebraného, respektive sériově odebraného GDF-15, byl porovnán s významem již plně etablovaných biomarkerů. Jako zvýšená koncentrace GDF-15 byla hodnocena pro věk stratifikovaná koncentrace nad 95. percentilem hodnot naměřených u zdravých dobrovolníků (tato již známá data poskytl výrobce testu Roche Diagnostics).



Z celkem 123 účastníků byla koncentrace GDF-15 zvýšená u 97 jedinců (79 %) a vyšší koncentrace byly spojeny jak s virémií SARS-CoV-2 detekovatelnou z krevní plazmy, tak s hypoxémií ($p < 0,001$ u obojího). Pro koncentraci GDF-15 a saturaci periferní krve kyslíkem (SpO_2) se demonstrovala nezávislá nepřímá úměra, a to i u subjektů, které netrpěly na dušnost. Marker by tak mohl vést k časné identifikaci hypoxemických nemocných, kteří z nějakého důvodu dušnost nepocítují. To je o to důležitější, že onemocnění COVID-19 je známé rapidními a do jisté míry nečekanými propady v klinickém stavu. Virémie se objevila u celkem 39 % participantů. Zatímco u pacientů z kvartilu s nejnižší koncentrací GDF-15 byla detekována jen v 13 % případů, u nejvyššího kvartilu to bylo v 60 %.

Události primárního sledovaného parametru nastaly u necelé třetiny souboru (28 %). Obecně se jednalo o starší pacienty, častěji diabetiky, kteří měli při přijetí nižší SpO_2 a vykazovali vyšší hodnoty při hodnocení podle National Early Warning Signs (NEWS) skóre. Tito pacienti, kteří museli být léčeni na JIP nebo zemřeli, vykazovali skoro

dvojnásobný medián vstupní koncentrace GDF-15 ve srovnání s ostatními nemocnými (4 225 versus 2 187 pg/ml, $p < 0,001$). U všech osmi subjektů s COVID-19, které zemřely, přesahovala koncentrace GDF-15 celostudiijní medián. Vyšší než mediánová byla koncentrace také u 27 z 31 z těch, kteří byli přijati na JIP (81 %).

Signifikantní spojitost mezi vyšší koncentrací GDF-15 a častějším výskytem události primárního sledovaného parametru přetrvávala i po statistické úpravě korigující vliv věku, pohlaví, BMI, eGFR a infarktu myokardu, srdečního selhání nebo fibrilace síní v osobní anamnéze. Koncentrace GDF-15 byla navíc silnějším prediktorem nepříznivého průběhu než koncentrace jiných, běžně používaných markerů (IL-6, CRP, prokalcitonin, ferritin, D-dimer, srdeční troponin-T a NT-proBNP). Z uvedených biomarkerů nejlépe s koncentrací GDF-15 korelovala koncentrace prokalcitoninu (korelační koeficient 0,64). Po statistické úpravě pro možné zavádějící faktory přetrvával prognostická významnost pro události primárního sledovaného parametru jen u GDF-15, IL-6, CRP, prokalcitoninu a ferritinu.



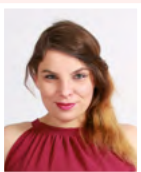
Jako optimální cut-off hodnota GDF-15 pro diskriminaci rizika hospitalizace na JIP nebo úmrtí se na základě Youdenova indexu ukázala vstupní koncentrace 2 252 pg/ml. Její použití pro určení rizika události primárního sledovaného parametru vykazovalo senzitivitu 1,0 a specificitu 0,52. Kromě toho bylo pozorováno, že podstatná není jen vstupní koncentrace GDF-15, ale i její trend. Zatímco u pacientů, kteří skončili na JIP nebo zemřeli, koncentrace GDF-15 mezi dny 0 a 3 stoupla, u ostatních mírně klesala (medián +1 208 pg/ml versus -86 pg/ml, $p < 0,001$). Mezi 3. a 9. dnem potom u nemocných, kteří zaznamenali událost primárního sledovaného parametru, dále vzrostla až na medián 8 031 pg/ml, u ostatních stagnovala. Koncentrace GDF-15 po 9 dnech ale byly známy jen pro malou část souboru a tato data je třeba brát s určitou rezervou. Po statistické úpravě pro vstupní charakteristiky koreloval trend mezi dny 0 a 3 s rizikem přijetí na JIP nebo úmrtí vedle GDF-15 také pro IL-6, nikoliv však pro další biomarkery, včetně již zmiňovaného prokalcitoninu.

Autoři v publikaci shrnuli, že koncentrace GDF-15 u hospitalizovaných



nemocných s COVID-19 představuje silný prognostický nástroj, který je nezávislý na již etablovaných biomarkerech. Kromě samotné vstupní koncentrace lze ke zpřesnění prognózy použít také trend při sériovém měření mezi dny 0 a 3. Tyto poznatky mohou vést ke kvalitnější triáži nemocných a cílenější péči. Naopak jako limitaci při interpretaci závěrů studie uvedli relativně nepočetnou velikost

souboru. Kromě toho se jednalo o výhradně hospitalizované pacienty s akutní infekcí. Pro odhalení možností použití GDF-15 u nemocných s COVID-19 v primární a přednemocniční péči bude potřeba provést další studie. Zajímavá by mohla být také jeho role v identifikaci a hodnocení pacientů s dlouhodobými následky onemocnění, takzvaným long-COVID.



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

MYHRE, Peder L., Christian PREBENSEN, Heidi STRAND, et al. Growth Differentiation Factor 15 Provides Prognostic Information Superior to Established Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers in Unselected Patients

Hospitalized With COVID-19. *Circulation* [online]. 2020, 142(22), 2128-2137 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050360.



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

Preeklampsie, speciál na www.zena-in.cz

KLÁRA KRÍŽOVÁ

www.zena-in.cz

Zabýváme se zajímavými tématy v oblasti zdraví žen, proto jsme uvítali spolupráci se společností Roche, Diagnostics Division, která podpořila i další zajímavý speciál týkající se tentokrát preeklampsie, což je onemocnění, které může postihnout ženy v období těhotenství, kdy dochází ke změnám prokrvení placenty a může vést v život ohrožující stav jak pro matku, tak i pro dítě. Téma preeklampsie bylo redakcí komunikováno z několika úhlů pohledu, takže speciál a jeho články byly velmi pestré a probraly do detailu problematiku tohoto onemocnění.

Redakce publikovala celkem osm zajímavých článků o preeklampsii a zrealizovala také výzkum mezi svými čtenářkami. Ty odpovídaly na předem připravené otázky, které byly věnovány povědomí o onemocnění, jeho prevenci a speciálním testu, který může odhalit již v období prvního trimestru riziko vzniku preeklampsie. Žena spolu s lékařem se tak mohou na tuto situaci včas připravit. Články byly postovány i na sociálních sítích – Facebooku Žena-in.

Zdravotní téma cíleně doplnily příběhy skutečných žen, které preeklampsii řešily v rámci svého těhotenství. Redakce zveřejnila výzvu ohledně kontaktů na čtenářky, které mají s preeklampsii

osobní zkušenost. Na základě těchto reakcí pak vznikly články s popisy reálných zkušeností a byly tak příkladem, jak může toto nebezpečné onemocnění probíhat.

V odborných článcích odpovídali na dotazy redakce prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., vedoucí lékař Centra fetální medicíny a ultrazvukové gynekologické diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, a přednosta Gynekologicko-porodnické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava doc. MUDr. Ondřej Šimětka, Ph.D., MBA.

Jeden z rozhovorů byl zveřejněn také na portálu www.seznam.cz, se kterým www.zena-in.cz redakčně spolupracuje.

Téma preeklampsie redakce spojila i s webovými stránkami www.nedoklubko.cz, které si následně převzaly zpracované články na www.zena-in.cz. Nedoklubko je nestátní nezisková organizace podporující rodiče předčasně narozených dětí a neonatologická oddělení v České republice.

Cílem komunikace bylo nejen srozumitelně vysvětlit problematiku preeklampsie, její rizika a ohrožení pro nastávající

matku a dítě, ale především upozornit na možnost odhalení rizika preeklampsie co nejdříve díky jednoduchému testu, který se provádí v rámci screeningu v prvním trimestru těhotenství.

Jak vidí problematiku preeklampsie samy ženy, kterých se osobně týká? Na otázky položené ve výzkumu, který probíhal na www.zena-in.cz, odpovědělo celkem 833 čtenářek.

Preeklampsie i možnost její prevence jsou pro české rodičky velkou neznámou, ukázal průzkum

Toto onemocnění patří k nejčastějším příčinám předčasných porodů a úmrtí rodiček. A protože je preeklampsie jednou z nejzávažnějších těhotenských komplikací, měly by o jejím riziku nastávající maminky vědět. Jenže opak je bohužel pravdou, jak ukázal průzkum mezi čtenářkami www.zena-in.cz.

Průzkumu „Víte, co je preeklampsie a jak se projevuje?“ se zúčastnilo 833 čtenářek všech věkových kategorií, nejčastěji pak ve věku od 26 do 45 let (59 %). Jen 16 % z nich ještě nebylo těhotných, ostatní jsou již maminkami.





Preeklampsie? Neznáme

Přestože je preeklampsie závažné onemocnění, které postihuje až 5 % procent všech těhotných žen, skoro polovina (44 %) účastnic průzkumu nevěděla, o jaké onemocnění se jedná, stejně tak nevěděla, jak se tato těhotenská komplikace projevuje. Řešit ji během svého těhotenství muselo 5 % dotázaných, což plně koresponduje s celorepublikovými statistikami.

Neznalost problematiky preeklampsie má nejspíš původ v nedostatečné komunikaci tohoto tématu ze strany ambulantních gynekologů. Pouze necelá pětina (18 %) účastnic průzkumu sdělila, že s nimi jejich gynekolog o tomto závažném onemocnění v průběhu těhotenství hovořil. Celých 66 % žen pak uvádí, že s nimi gynekolog o riziku nehovořil vůbec (38 %), nebo tak, že si na to nevzpomínají (28 %).

Z výše uvedených důvodů je logické, že 42 % respondentek vůbec netuší, že existují faktory zvyšující riziko vzniku preeklampsie, jako je nadváha, cukrovka, vyšší věk rodičky, vysoký krevní tlak, kouření, autoimunní onemocnění, předchozí výskyt preeklampsie v rodině, vícečetné těhotenství nebo těhotenství po umělém oplodnění.

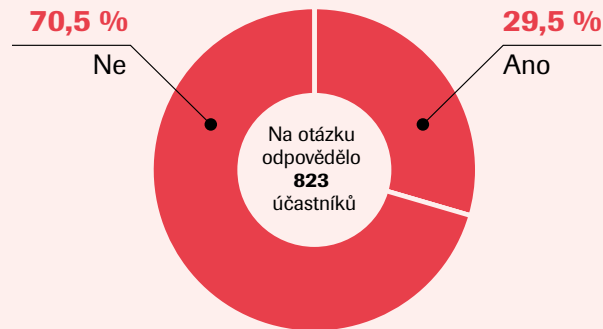
Užitečné testování je velkou neznámou

Ještě více na pováženou je informovanost českých rodiček o možnosti testování rizika vzniku preeklampsie, které lze provést v prvním trimestru těhotenství. Celých 70 % dotázaných žen vůbec netuší, že

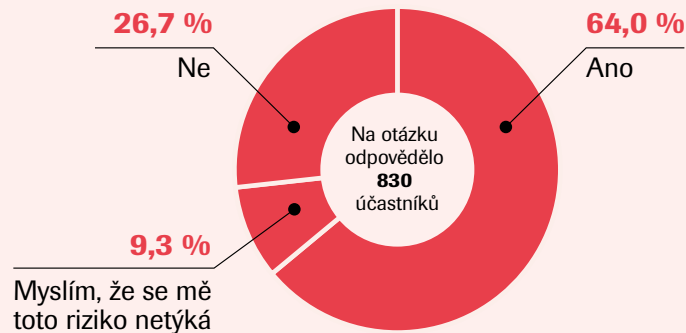
takovou možnost má. Přitom 64 % všech účastnic průzkumu by v případě těhotenství o tento test požádalo, proti by bylo jen

9 % zúčastněných. Zbýlých 27 % žen pak má pocit, že se jich riziko preeklampsie netýká, což je ovšem mylná domněnka.

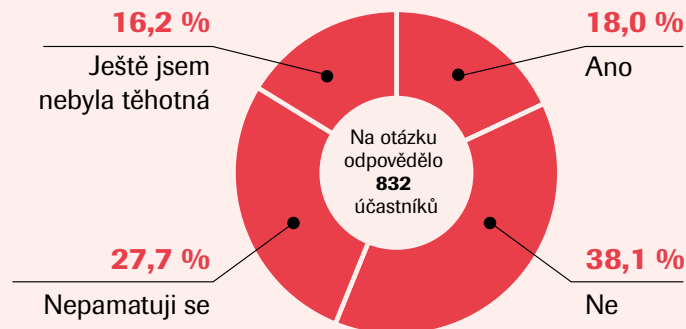
Víte o tom, že pokud má těhotná žena výše zmíněné rizikové faktory, má možnost si v prvním trimestru nechat udělat v rámci screeningu krevní test, který odhalí, zda u ní existuje riziko vzniku preeklampsie?



Pokud byste byla těhotná, chtěla byste si v prvním trimestru těhotenství nechat udělat test na riziko vzniku preeklampsie?



Hovořil s Vámi gynekolog v průběhu Vašeho těhotenství o preeklampsii (např. riziko tohoto onemocnění, možné projevy)?



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.



Je přáním všech, aby těhotenství probíhala správně, bez komplikací a měla šťastný konec pro matku i dítě. A většina těhotenství tak skutečně probíhá. Existují však stavy, které i přes veškerou moderní péči postihují část těhotných bez ohledu na to, ve které zemi se nachází. Je stále obtížně přijatelné, že ve světě ročně umírá přibližně 330 000 žen v souvislosti s těhotenstvím, porodem a šestinedělím, přičemž ještě před 20 lety to bylo více než 580 000 žen za rok. Za pouhých 15 let došlo ke snížení mateřské úmrtnosti ve světě o cca 43 %, což je skvělé. Ambice, které vyjádřila OSN v Rozvojových cílech tisíciletí, byly ale vyšší (75 %). K největšímu poklesu došlo v Asii, k nejmenšímu naopak v Africe.

Hypertenzní choroby v těhotenství jsou ve světě nejčastějším důvodem mateřských úmrtí a zhoršených perinatálních výsledků

doc. MUDr. ONDŘEJ ŠIMETKA, Ph.D., MBA

Tradičně se uvádí, že nejčastějším důvodem mateřského úmrtí je peripartální* krvácení, na které připadá více než čtvrtina všech mateřských úmrtí. Se zlepšující se péčí ve světě, zejména se stoupajícím počtem porodů vedených zdravotníkem, ale počet žen umírajících na krvácivé komplikace klesá a do popředí se dostávají komplikace spojené s hypertenzními stavy.

Vzhledem k fascinujícímu vývoji nových diagnostických metod a k novým možnostem prevence se ale také zde dá očekávat, že ke zlepšení dojde i v této oblasti. Je to jedna z priorit současné perinatologie, neboť ve světě každý rok zemře cca 500 000 novorozenců na důsledky mateřské preeklampsie (FIGO*).

Při své dvacetileté práci porodníka pracujícího jednak v ČR a jednak v zemích s insuficientní nebo zcela nedostupnou porodnickou péčí jsem měl možnost vývoj důvodů mortality pozorovat na vlastní oči a zároveň zažít porodnické stavy, které díky kvalitní práci porodních asistentek a lékařů již u nás téměř nevidíme. Mám na mysli především eklamptické záchvaty, krvácení do mozku z důvodu



▲ Timor – budoucí specialisté v oboru Gynekologie a porodnictví



▲ Dreny v břiše u pacientky s HELLP syndromem

nekorigované hypertenze, otoky mozku v důsledku pozdní diagnostiky a další zásadní komplikace charakteru abrupce* placenty nebo selhání jater. Na gynekologicko-porodnickém oddělení Národní nemocnice v Dili ve Východním Timoru, kde jsem měl možnost v posledních 15 letech opakovaně pracovat, umíralo v letech 2016–2019 ročně 18–40 rodiček, přičemž ve všech čtyřech letech byl podíl zemřelých na hypertenzní komplikace více než tříčtvrtinový a postupně narůstal.

Hypertenzní stavy v těhotenství tvoří širokou skupinu onemocnění, která se sice navenek projevují stejně (zvýšeným krevním tlakem), ale patofyziologii mají odlišnou.

Dělí se na 4 základní skupiny:

1. preexistující (chronická) hypertenze (CHT; primární nebo sekundární)
2. těhotenstvím indukovaná hypertenze (TIH)
3. preeklampsie (PE) / eklampsie
4. superponovaná preeklampsie (tzn. PE nasedající na chronickou hypertenzi)

Do skupiny PE patří i vzácné stavy, jako je například HELLP* syndrom anebo

HELLP syndromu podobné a od sebe obtížně odlišitelné stavy spojené s klinickými a laboratorními známkami trombotických mikroangiopatií* (TMA), jejichž nejčastějším zástupcem je aHUS (atypický hemolyticko-uremický syndrom) a TTP (trombotická trombocytopenická purpura).

Preeklampsie

Preeklampsie je daleko komplexnějším onemocněním než hypertenze vztažená ke graviditě. Jedná se o idiopatickou multisystémovou poruchu, která se objevuje pouze u lidské gravidity a během šestinedělí. Přesněji řečeno je preeklampsie onemocněním placenty, protože ji nacházíme i u těhotenství, které produkuje trofoblast, ale žádnou tkáň plodu, jmenovitě u kompletní molární gravidity.* PE se podílí na zvýšení mateřské a perinatální mortality i morbidity a také na zvýšení prematurity a intrauterinní růstové retardace.

Incidence tohoto onemocnění se pohybuje mezi 4 až 8 %. Vzhledem k časté nutnosti předčasného ukončení gravidity

při ohrožení života matky nebo plodu je významná rovněž nezralost plodu – prematurita kolísá (15–40 %), perinatální mortalita je vysoká (4–28 ‰). PE může být provázena edémy, poruchou hemokoagulace a známkami jaterního poškození. Stupňuje-li se tento vývoj a přidají-li se další orgánové léze a tonicko-klonické křeče, jde o eklampsii.

PE je dvoustupňové onemocnění. Prvotní faktory patogenetického řetězce působí již v časném těhotenství – porucha placentace, pokles průtoku v uteroplacentárním řečišti a poškození endotelu drobných cév. Teprve ve druhé polovině gravidity dochází ke klinické manifestaci tohoto onemocnění. Vaskulopatie poškoďuje nejprve ledvinné glomeruly a následně i další orgány. Vzestup krevního tlaku je pravděpodobně nefrogenního původu. Vzniká hepatopatie, která je spoluzodpovědná za poruchu hemokoagulace (diseminovaná intravaskulární koagulace – DIC, tromboembolická nemoc – TEN). Dále se prohlubuje periferní vazokonstrikce, dochází k hemokoncentraci.

Snížení perfuze placentou je zodpovědné za intrauterinní růstovou retardaci plodu. Ve druhé polovině těhotenství a především až ve III. trimestru dochází k výskytu zmíněných klinických projevů preeklampsie – ke zvýšení krevního tlaku, proteinurii, edémům, hyperurikémii, elevaci jaterních enzymů a eventuálně i k trombocytopenii.

Matka je při PE ohrožena intrakraniálním krvácením, abrupcí placenty, poškozením ledvin, plod intrauterinně strádá v důsledku zhoršené placentární perfuze (intrauterinní růstová retardace, hypoxie).

Při tomto pro těhotenství specifickém idiopatickém onemocnění dochází tedy k multisystémovému poškození organismu, které postihuje především vitálně důležité parenchymatózní orgány – ledviny, játra, mozek, plíce, placentu, krevetvorný systém a cévy.



▲ Hematom kůže u pacientky s HELLP syndromem

Někdy probíhá preeklampsie ale zcela atypicky a může předstírat jinou chorobu. Je proto třeba věnovat nejvyšší pozornost diferenciální diagnostice.

HELLP syndrom

Do skupiny PE řadíme i další velmi vzácnou těhotenskou komplikaci, tzv. HELLP syndrom. Jde o stav vázaný na těhotenství a projevující se buď v kombinaci s klasickými příznaky PE (hypertenze, proteinurie), nebo, méně častěji, bez těchto známek jako zcela odlišný klinický stav projevující se bolestí hlavy, poruchou vidění, epigastrickou bolestí, otoky a/nebo nauzeou. V popředí klinického obrazu dominuje téměř vždy bolest v *epigastriu* nebo v pravém podžebří (80–90 % případů). Mezi typické klinické známky patří také *bolest hlavy* (30–60 %), přibližně 20 % pacientek trpí poruchami vidění. Dalšími varovnými příznaky jsou *nauzea a zvracení*. Významné jsou i nespecifické příznaky



▲ Krvácivé projevy HELLP

popisované jako „*flu-like syndrom*“. Hypertenze bývá udávána u 80–85 % pacientek s HELLP syndromem. Na HELLP syndrom musíme pomyslet nejen v těhotenství, ale i v časném puerperiu*.

Syndrom HELLP je spojen se signifikantně horšími perinatologickými výsledky – mateřské a novorozenecké morbidity a mortality. Jeho predikce není možná a diagnóza bývá stanovena až na základě klinických příznaků. Kausální terapií je ukončení gravidity a symptomatická terapie ženy před porodem a po něm.

Incidence je velmi nízká, pravděpodobně méně než 0,1 % všech těhotných. Více než 90 % všech případů syndromu HELLP se rozvíjí před porodem.

Etiologie

Etiologie syndromu HELLP je shodná s etiologií preeklampsie. Podstatou onemocnění je poškození endotelu s generalizovaným vazospasmem v důsledku poruchy cytotrofoblastické invaze do spirálních arteriol, což způsobuje poškození remodelingu placentárních arterií. Stav postupně vede ke generalizované endoteliální dysfunkci, která je následně příčinou klinických projevů preeklampsie a HELLP syndromu, protože vede k hypertenzi, zvýšené vaskulární permeabilitě způsobující proteinurii a ke koagulopatii.

U pacientek s HELLP syndromem způsobují vazokonstrikce a ischemie v důsledku trombotické mikroangiopatické vaskulopatie jaterní poškození. Aktivace endotelu tak stojí ve středu patofyziologického mechanismu PE i HELLP syndromu.

Stanovení diagnózy

Typickým laboratorním obrazem, ze kterého pramení i samotný název syndromu, jsou hemolýza (H – hemolysis), elevace jaterních testů (EL – elevated liver enzymes) a trombocytopenie (LP – low platelet). Diagnostická kritéria HELLP syndromu jsou definována v klasifikačním systému Mississippi, který člení HELLP syndrom do 3 tříd podle závažnosti, přičemž rozhodující je počet trombocytů (1. třída, $Tro < 50 \times 10^9/l$, 2. třída $50-100 \times 10^9/l$, 3. třída $100-150 \times 10^9/l$), dalšími parametry jsou elevace jaterních enzymů a LDH.

Hemolýza je způsobena mechanickým poškozením červených krvinek, k němuž dochází zejména kvůli překážkám v mikrocirkulaci v podobě fibrinových depozit. Významnou roli hraje i lokální vazospasmus. Dochází k poškození erytrocytů a vznikají nepravidelné buňky nazývané schistocyty. Destrukce erytrocytů vede k elevaci laktátdehydrogenázy (LD) a snížení hladiny haptoglobinu. Nízká hladina haptoglobinu je tak velmi citlivým



KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY

markerem hemolýzy už při jejím nízkém stupni.

K **trombocytopenii** v případě HELLP syndromu dochází na základě konzumpce krevních destiček. Trombocyty jsou aktivovány, adherují na poškozený endotel a dochází ke zkrácení délky jejich přežití.

Zvýšení hladin transamináz je dokladem poškození membrány jaterních buněk. U většiny zdravých těhotných nedochází v průběhu těhotenství k vzestupu hladin jaterních enzymů, proto považujeme za abnormální hodnotu již hladinu $\geq 0,69 \mu\text{kat/l}$. Za jasně patologickou je pak považována hodnota $1,17 \mu\text{kat/l}$ a vyšší.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření hraje v diagnostice PE a HELLP syndromu zásadní roli a s objevem angiogenních a antiangiogenních markerů se péče nesmírně zkvalitnila:

U všech případů s podezřením na HELLP se vyšetřuje:

- krevní obraz (hemoglobin, hematokrit, trombocyty)
- iontogram, jaterní testy (ALT, AST), LD, bilirubin, kyselina močová, urea, kreatinin
- celková bílkovina, albumin
- koagulogram, včetně fibrinogenu, AT III a fibrin degradačních produktů

- proteinurie – orientační vyšetření moči a kvantitativní proteinurie
- schistocyty, haptoglobin – je-li dostupné
- poměr sFlt/PlGF

U velmi časných případů HELLP (před 25. týdnem) navíc:

- antikardiolipinové protilátky
- lupus antikoagulans

Individuálně:

- panel hepatitid
- stanovení arteriálních plynů apod.

Zlomem v klinické praxi bylo zavedení vyšetření angiogenních a antiangiogenních markerů sFlt-1 a PlGF a stanovení jejich poměru (S/P). Nejdůležitější informací jsou hodnoty negativní s velikou pravděpodobností vylučující PE v následujících 1–4 týdnech; a hodnoty kritické, které naopak predikují nutnost ukončení gravidity do cca 48 hodin (Tab. 1).

Diferenciální diagnostika

Při přítomnosti typických subjektivních a objektivních potíží těhotné (bolest hlavy, epigastrická bolest, nauzea, poruchy vidění, typické laboratorní poruchy ve spojení s graviditou) je stanovení diagnózy poměrně snadné. Je ovšem nutno pomýšlet i na jiné choroby, které mohou HELLP syndrom imitovat nebo ztěžovat jeho diagnostiku.

Trombocytopenii nacházíme přibližně u 7–10 % těhotných žen. Výskyt některých trombocytopenií je spojen jen s graviditou, jiné se mohou vyskytovat u žen všech věkových kategorií i mimo graviditu. Mezi nejčastější příčiny trombocytopenie patří *pseudotrombocytopenie* zjištěná *in vitro*, kam patří i chladová aglutinace trombocytů. *Benigní gestační trombocytopenie* se vyskytuje až u 5–7 % normálních těhotenství a nezpůsobuje žádné komplikace. Až 15 % žen s preeklampsií má rovněž trombocytopenii, destičky jsou ale obvykle v množství nad $50 \times 10^9/l$ a vesměs nejsou spojeny se změnami v koagulaci.

Závažnějšími poruchami jsou **trombotická trombocytopenická purpura (TTP)** a **hemolyticko-uremický syndrom (HUS)**. Tato dvě onemocnění mohou během těhotenství napodobovat preeklampsii i HELLP syndrom. Patří do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA). Pro obě onemocnění je typická trombocytopenie, hemolytická anemie a různý stupeň postižení renálních funkcí a centrální nervové soustavy (CNS). Může dojít až k multiorgánovému selhání. Vyskytují se velmi vzácně. V terapii se u některých forem uplatňuje výměnná plasmferéza nebo podání blokátorů aktivace komplementu. Hemolyticko-uremický syndrom nebývá spojen s výraznou elevací jaterních testů; v souvislosti s těhotenstvím jde o velmi závažnou diagnózu provázenou vysokou morbiditou i mortalitou. Je

Gestační týdny 20+0 až 33+6 Poměr S/P:	<38	38–85	>85	>655
Interpretace výsledků poměru S/P a doporučení (platné pouze pro testy Roche)	NPV 99,3% 1 týden 94,8% 4 týdny	PPV 36,7% (PE) 65,5% pravděpodobnost nepříznivého vývoje klín. stavu	dg. PE senzitivita 88% specifičnost 99%	dg. PE
	kontrola za 4 týdny	kontrola za 1–2 týdny	hospitalizace (zvážit)	zvážit ukončení těhotenství
Gestační týdny 34+0 až 36+6 Poměr S/P:	<38	38–110	>110	>210

▲ Tab. 1. Klinická interpretace poměru S/P (Roche). Hodnoty poměru jsou nepřenositelné na testy jiného výrobce. PE – preeklampsie, NPV – negativní prediktivní hodnota, PPV – pozitivní prediktivní hodnota



poměrně těžké od sebe obě onemocnění odlišit. V případě TTP typické příznaky zahrnují těžkou trombocytopenii, hemolytickou anemii s nálezem schistocytů a neurologické příznaky v rozsahu diskretních neurologických sensorických nálezů až po těžké motorické poruchy, afázie, křeče nebo kóma. Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je charakterizován triádou trombocytopenie, akutního renálního selhání a intravaskulární hemolytické anemie s přítomností schistocytů s elevací LD. Na rozdíl od TTP je postižení ledvin výrazné (oligurie, anurie, sekundární hypertenze).

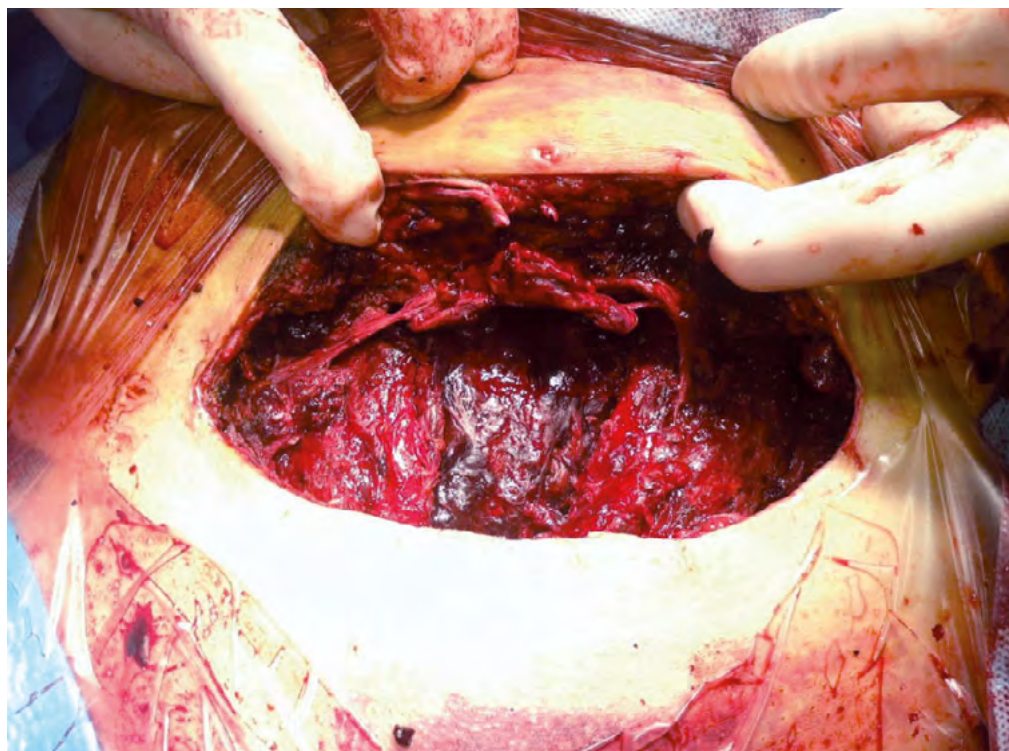
Mezi další příčiny pak patří **imunitní trombocytopenie** (dříve idiopatická trombocytopenická purpura – ITP), která je autoimunním onemocněním, při němž jsou destičky destruovány protideštičkovými protilátkami ze skupiny IgG protilátek. Lékem volby jsou kortikoidy. Další příčiny jsou vzácné, patří mezi ně **infekční a polékové příčiny trombocytopenie** (virové a bakteriální infekce). Pokles počtu destiček může být vyvolán podáním heparinu (tzv. **heparinem indukovaná trombocytopenie**).

Vzhledem ke skutečnosti, že některé výše uvedené klinické jednotky je poměrně těžké od sebe navzájem odlišit, se v roce 2013 objevil v literatuře nový pojem, tzv. **postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom** (PTMS). Toto označení zahrnuje stavy, které svými laboratorními výsledky i klinickými projevy připomínají HELLP syndrom, ale jejich průběh je odlišný. Typický pro tento syndrom je progresivně se zhoršující laboratorní a klinický nález se známkami DIC a komplexní mikroangiopatie s multiorgánovým postižením, které nereagují na klasickou a agresivní léčbu obvykle používanou v managementu HELLP syndromu, včetně podání kortikoidů. U těchto pacientů dochází k úpravě stavu až po zahájení série plasmaférez (PPEX – postpartum plasma exchange).

Komplikace HELLP syndromu

Komplikace HELLP syndromu jsou časté a závažné a postihují řadu orgánů. Mezi nejčastěji se vyskytující mateřské komplikace řadíme koagulační poruchy, postižení jater a kardiopulmonální komplikace, které dohromady tvoří více než 85 % všech závažných případů. **Diseminovaná intravaskulární koagulace** je vedle úmrtí matky nejzávažnější komplikací HELLP syndromu a vede ke krvácení komplikujícímu operační a pooperační průběh, k tvorbě hematomů v subfasciální oblasti nebo v dutině břišní s nutností opakovaných operačních intervencí, event. vznikem subkapsulárního hematomu jater či intracerebrálního krvácení. Další závažnou komplikací je **postižení jater**, kdy může dojít i ke vzniku **subkapsulárního hematomu** až **rupture jater**. V jaterních sinusoidách se ukládají hyalinní depozita materiálu podobného fibrinu, která vedou k obstrukci hepatálního krevního oběhu a způsobují periportální hepatocelulární nekrózu, jejíž ložiska se mohou postupně spojovat a disekovat jaterní pouzdro. Napnutí pouzdra může podněcovat

epigastrickou bolest, která je jinak vyvolána ischemickými změnami jaterní tkáně. Při podezření na hematom nebo rupturu jater v průběhu těhotenství je indikováno ukončení gravidity císařským řezem a explorace dutiny břišní a jater. **Plicní edém** se vyskytuje až ve 3–6 % všech případů preeklampsie. Příčinou je hypertenze, zvýšená permeabilita plicních kapilár, snížení osmotického tlaku a následný únik tekutin do třetího prostoru. Pro oběh ženy s preeklampií je typická vazokonstrikce, redukce intravaskulárního objemu a retence tekutin extravaskulárně. Ženy s preeklampií a HELLP syndromem mohou špatně tolerovat i relativně malý intravenózní přísun tekutin a může velmi rychle dojít k rozvoji plicního edému. K **abrupci placenty** dochází až u 16 % případů HELLP syndromu. Příčinou zvýšeného výskytu abrupce placenty u žen s preeklampií a pacientek s HELLP syndromem jsou pravděpodobně trombotické léze v placentárních cévách, které vedou k deciduálním nekrotám a krvácení. Přibližně 10–20 % těhotenství s HELLP syndromem je komplikováno nějakou **poruchou renálních funkcí**.



▲ Subfasciální hematom u pacientky s HELLP syndromem



K akutnímu renálnímu selhání dochází až u 8 % pacientek s HELLP syndromem. V laboratorních změnách se selhávání ledvinových funkcí projevuje zejména zvýšením hladin sérového kreatininu a urey. **Neurologické komplikace** HELLP syndromu jsou rovněž relativně časté. Eklamptický záchvat vzniká vzácně, jeho výskyt se udává kolem 1 %. Častěji může docházet k edému mozku, pravděpodobně sekundárně na podkladě ischemických změn v důsledku anoxie u eklamptického záchvatu a/nebo v důsledku poruchy autoregulačních mechanismů u závažné hypertenze. Intracerebrální krvácení v graviditě patří mezi nejzávažnější komplikace a nejčastěji k němu dochází právě u pacientek s hypertenzí, preeklampií/eklampií a HELLP syndromem. HELLP syndrom je spojen s výrazně **horšími perinatologickými výsledky**, a to jak ze strany matky, tak ze strany plodu. Závažné jsou neonatologická mortalita a morbidita, které mají přímou souvislost s prematuritou. Perinatální úmrť je udáváno v rozmezí 7,4–34 %, FGR* s incidencí 38–61 %, předčasný porod v 70 % všech případů HELLP syndromu (z toho až v 15 % před 28. týdnem).

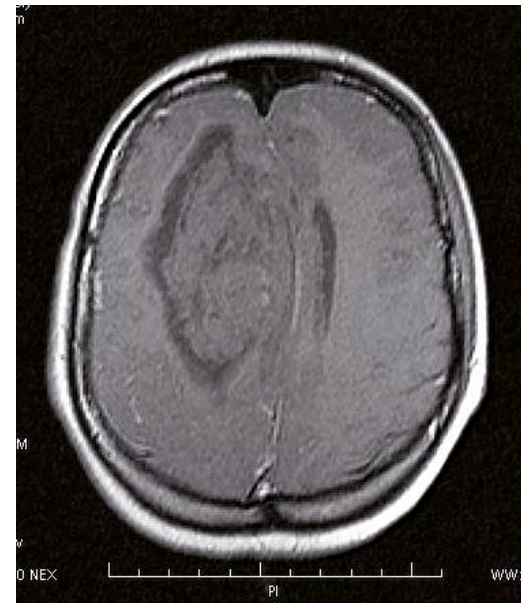
Značný rozdíl udávaných procent je dán kvalitou péče v daném prostředí a velmi se liší mezi zeměmi s kvalitní perinatální péčí a zeměmi s hůře dostupnou péčí. Stejně tak se liší výsledky mezi menšími zařízeními a perinatologickými centry schopnými poskytnout komplexní intenzivní terapii. Včasnost diagnostiky, aktivní management a zázemí zdravotnického zařízení se bezpochyby podílejí největší měrou na kvalitě perinatologických výsledků.

Terapie

Kauzální terapií je ukončení gravidity. Ostatní léčba má pouze stabilizační a podpůrný charakter a v některých případech může vést k tomu, že se podaří v zájmu plodu oddálit samotné ukončení gravidity a připravit podmínky porodu tak, aby výkon samotný a pooperační období proběhly za optimálních podmínek. Způsob vedení porodu je výrazně ovlivněn stavem porodních cest. I přes snahu o vaginální vedení porodu je více než 90 % těhotenství s HELLP syndromem ukončeno císařským řezem. Nízký počet těhotenství s HELLP syndromem ukončených vaginálním porodem je do značné míry ovlivněn okolnostmi provázejícími HELLP syndrom: FGR plodu, vysoké riziko abrupce placenty a nízké gestační stáří.

Další léčba HELLP syndromu je **symptomatická, podpůrná a preventivní** a jejím hlavním cílem je stabilizovat celkový stav matky, zabránit progresi do závažnějších forem nemoci a vzniku dalších komplikací. Stojí na několika základních pilířích:

- mezioborová spolupráce (porodník, intenzivista, hematolog, laborať a jiné)
- kortikoidní terapie
- podání $MgSO_4$
- antihypertenzní terapie
- důsledná úprava bilance tekutin a úprava hemokoagulačních parametrů
- ve vzácných případech plasmferéza (u žen, které po porodu nereagují zlepšením stavu a laboratorních hodnot na podání kortikoidů po dobu 24–48 hodin)



▲ Intrakraniální krvácení u pacientky s HELLP syndromem

Moderní současnost a budoucnost?

V oblasti hypertenzních stavů v graviditě dochází v posledních letech k překotnému vývoji poznatků (zejména o poruchách endotelu), které již nyní vedou ke zlepšení péče:

- V prvním trimestru jsme dnes schopni stanovit riziko rozvoje časné preeklampsie a poruchy růstu plodu (FGR). Využíváme k tomu ultrazvukové a biochemické vyšetření s využitím stanovení hodnot PIGF nebo PAPP-A.
- Ženám, u kterých je stanoveno vyšší riziko časné PE a FGR, můžeme do 16. týdne těhotenství podat kyselinu salicylovou v dávce 150 mg denně (večer), což riziko rozvoje preeklampsie výrazně sníží (v případě časné preeklampsie o více než 80 %)

* **Peripartální** – okolo porodu; * **FIGO** – International Federation of Gynecology and Obstetrics; * **Abrupce placenty** – předčasné odloučení placenty od děložní stěny; * **HELLP** – z angl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets; * **Trombotické mikroangiopatie** – heterogenní skupina chorob různého původu, která je charakterizována poškozením endotelu drobných cév v různých orgánech; vede k tvorbě trombů v drobných cévách s následnou poruchou funkce poškozených orgánů; * **Kompletní molární gravidita** – patologické těhotenství, kdy spermie oplodní prázdné vajíčko (embryo se nevytvoří); * **Puerperium** – šestinedělí; * **FGR** – z angl. fetal growth restriction, intrauterinní růstová restrikce; * **Poměr S/P** – poměr sFlt-1/PIGF



anebo odsune začátek této komplikace do vyšších týdnů těhotenství.

- Ženám, u kterých je stanoveno vyšší riziko časné PE a FGR, můžeme nabídnout pečlivější monitorování těhotenství s častějšími ultrazvukovými a laboratorními kontrolami poměru S/P* a dříve tak zachytit nastupující

komplikaci, což umožní lepší načasování ukončení gravidity.

- Stanovení poměru S/P je součástí vyšetřovacího algoritmu i v urgentních porodnických situacích, kterou může být například stav připomínající HELLP syndrom, ale nereagující na standardní léčbu. V takové situaci

je nutné podniknout všechny kroky ke stanovení klinické jednotky (aHUS, TTP, HELLP, PE a jiné vzácné TMA).

- Je pravděpodobně otázkou času, kdy se hodnota poměru S/P stane součástí dokonalejší definice PE, než máme k dispozici dnes.



doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D., MBA

Gynekologicko-porodnická klinika FNO a LF OU, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava-Poruba
Kontakt: ondrej.simetka@fno.cz

Vystudoval 1. LF UK v Praze a po promoci absolvoval několikaměsíční stáže v oboru tropická medicína a HIV/AIDS v Brazílii a Egyptě. V letech 1999–2005, 2015 a 2018–2019 působil v projektech organizací Médecins Sans Frontières (Lékaři bez hranic), OSN a Královské australské chirurgické společnosti na Východním Timoru, Srí Lance, v Libérii a Kambodži. Jeho hlavním odborným zájmem je perinatologie a miniinvasivní chirurgie. Absolvoval studijní pobyty v USA, Německu, Itálii, Indii a Španělsku. Habilitoval v roce 2014 s tématem „HELLP syndrom“. Pracuje ve FN Ostrava, kde od roku 2007 zastává funkci přednosta kliniky. V letech 2006–2009 byl členem představenstva rakouské pobočky Lékařů bez hranic a v roce 2007 stál u otevření pobočky v České republice, kde do roku 2021 působil jako člen dozorcí rady.

LITERATURA

1. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(1): p. 159–67.
2. Committee Opinion no. 514: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(6): p. 1465–8.
3. Conte, F., et al. Plasma exchange in acute renal failure due to postpartum hemolytic-uremic syndrome. Report of a case. *Nephron*, 1988. 50(2): p. 167–8.
4. Duley, L., et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9321): p. 1877–1890.
5. Haddad, B., et al. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: onset at < or =28.0 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(6): p. 1475–9.
6. Haram, K., E. Svendsen, and U. Abildgaard. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009. 9: p. 8.
7. Isler, C.M., et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(7): p. 1332–7; discussion 1337–9.
8. Katz, V.L. et al. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am J Perinatol*, 1992. 9(2): p. 120–2.
9. Lampinen, K., et al. Treatment of postpartum thrombotic microangiopathy with plasma exchange using cryosupernatant as replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. 83(2): p. 175–9.
10. Martin, J.N., Jr., et al. HELLP syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013. 26(12): p. 1201–6.
11. Martin, J.N., Jr., et al. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(3): p. 830–4.
12. Martin, J.N., Jr., Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet*, 2013. 121(3): p. 202–7.
13. Matchaba, P. and J. Moodley. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1): p. CD002076.
14. Owens, M.Y., et al., Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfusion and Apheresis Science*, 2013. 48(1): p. 51–57.
15. Sibai, B.M., et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172(1 Pt 1): p. 125–9.
16. Simetka, O., et al. [Course and delivery outcomes of 34 pregnancies complicated by HELLP syndrome]. *Ceska Gynekol*, 2010. 75(3): p. 242–7.
17. Simetka, O., et al., Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfusion and Apheresis Science*, 2015. 52(1): p. 54–59.
18. Simetka, O., HELLP syndrom - diagnostika a léčba. *Doporučený postup. Česká Gynekologie*, 2014. 79(3): p. 4.
19. Weinstein, L., Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy, in *Am J Obstet Gynecol*. 1982. p. 159–67.
20. Woudstra, D.M., et al., Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. CD008148.



Neinvazivní prenatalní test (NIPT) Harmony® je CE-IVD test, který nachází široké uplatnění při zkvalitnění péče o matku a dítě. Při analýze se vychází ze vzorku krve matky, ze které je izolována volná cirkulující DNA (cell-free DNA, cfDNA). Část této cfDNA je přítom během těhotenství do krevního řečiště matky uvolňována plodem, jako tzv. fetální frakce, a může sloužit k detekci případných genetických vad plodu bez nutnosti přímého odebrání vzorku tkáně z placenty nebo plodové vody (amniocentéza). Vzorky krve jsou odesílány do certifikovaných laboratoří a nejpozději do jednoho týdne jsou výsledky testu zaslány ošetřujícímu lékaři prostřednictvím mailu.

Použití neinvazivního prenatalního testu (NIPT) Harmony®

Mgr. TOMÁŠ DRÁB, Ph.D.
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Díky spolehlivým a včasným výsledkům pomáhá test Harmony® již od 10. týdne těhotenství identifikovat zvýšené riziko aneuploidii* chromozomů 21, 18 a 13 a určit pohlaví plodu jak u jednočetných,

tak i dvojčetných těhotenství. Pro jednočetná těhotenství také umožňuje vyšetření aneuploidie pohlavních chromozomů a detekci tzv. DiGeorgova syndromu, který patří k nejčastějším mikrolečným syndromům*. Díky svému širokému zaměření představuje test Harmony® ideální nástroj pro začlenění do komplexního prvotrimestrálního screeningu nejběžnějších genetických vad s minimálním dopadem na zdraví matky i plodu.





Screening DiGeorgova syndromu (delece 22q11.2) pomocí neinvazivního prenatalního testu (NIPT) Harmony®

Genetické pozadí

DiGeorgův syndrom (delece 22q11.2, nebo také 22qDS) se řadí mezi tzv. mikrodeleční syndromy a je většinou způsoben delecí na dlouhém raménku chromozomu 22, přičemž nejčastější je delece úseku 22q11.2 o délce 3 Mb (u 80–90 % pacientů), vzácněji pak 1,5 Mb (kolem 8 % případů). Touto delecí bývá zasaženo kolem 30–50 genů, které jsou umístěny na dlouhém raménku chromozomu 22. Úsek 22q11.2 patří mezi strukturně nejkomplexnější v celém genomu – převážně díky několika velkým blokům míst kontrolujících expresi genů* – LCR (locus control region). Tyto LCR jsou z více než 96 % identické, a proto jsou náchylné k chybám při meióze*, kdy může dojít k jejich delecí. Četnost DiGeorgova syndromu se odhaduje na 1 z 1 000 těhotenství.¹ Tento syndrom není obvykle vázán na předchozí výskyt v rodině.^{2,3}

Projevy DiGeorgova syndromu

Delece 22q11.2 vede k poruše vývoje struktur odvozených od třetí a čtvrté žaberní výchlípky. Výsledkem je nevyvinutý nebo i chybějící thymus* a příštítná tělíska, což vede k nízkým hladinám T-lymfocytů a poruchám imunity (především náchylnost k některým virovým nebo mykotickým onemocněním). Dalšími projevy bývají poruchy regulace vápníku, poruchy štítné žlázy, abnormality vývoje obličeje (rozštěp patra) a vrozené srdeční problémy. DiGeorgův syndrom je považován za druhou nejčastější genetickou příčinu vrozených srdečních vad (VSV) a je silně spojován s konotrunkálními anomáliemi* jako Fallotova tetralogie, defekt komorového septa (VSD), interrupce aortálního oblouku (IAA)* a artérový trunкус*. DiGeorgův syndrom bývá také

často doprovázen opožděným vývojem, poruchami učení nebo mentální retardací a zvýšeným rizikem vzniku schizofrenie (viz tab. 1).^{2,5,10,12} Tento syndrom je významnou příčinou morbidity a mortality v průběhu celého života, nicméně kvůli velké rozmanitosti jeho klinických projevů se může diagnóza zpozdit i o celé roky.⁴ Přestože je tento syndrom relativně častý, je povědomí o této problematice u laické veřejnosti obecně malé. Např. v rámci nedávné studie screeningu běžných trizomií a DiGeorgova syndromu v Německu pouze 8,1 % žen podstupujících vyšetření NIPT mělo o tomto syndromu nějaké základní znalosti.¹³

Screening

Mikrodelece obecně není snadné nebo možné odhalit pomocí běžných cytogenetických vyšetření a pro detekci DiGeorgova syndromu neexistuje standardizovaný prenatalní screeningový program.^{6,7} Vinou toho může být velká část nositelů delece 22q11.2 prvního měsíce nebo i roky svého života nediagnostikována.⁴ Včasné zásahy, preventivní péče a přístup k dostupným službám mohou



▲ Obr. 1: Rozštěp páteře (spina bifida); zobrazeno technologií HDlive™ (9. týden)

snížit pravděpodobnost předčasné mortality.^{8,9}

Nejnovější pokroky v ultrazvukovém vyšetření a analýze z krve matky umožňují již v prvním trimestru komplexní screening výskytu závažných anomálií a chromozomálních aberací. Tyto metody se vzájemně doplňují a zajišťují prokázané, klinicky relevantní informace a poskytují včasné odpovědi.

Běžně používané ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru může obecně pomoci identifikovat anomálie spojené s výskytem

Projev	Výskyt u jedinců s DiGeorgovým syndromem
Růstová a vývojová zpoždění	>90 %
Muskuloskeletální poruchy (pes equinovarus congenitus*, anomálie žeber, páteře, skolióza)	>90 %
Imunodeficience	77 %
Velofaryngeální anomálie*	67 %
Gastrointestinální poruchy	65 %
Vrozené vady srdce	64 %
Neuropsychiatrické poruchy (autismus, schizofrenie)	60 %
Endokrinní poruchy	55 %
Genitourinární* (obvykle poruchy ledvin)	16 %
Schizofrenie	1 %

▲ Tab. 1: Typické projevy DiGeorgova syndromu^{2,3,10,12}



Nález ultrazvuku	Odhadnutá četnost
Srdeční defekty	
Defekt komorového septa (VSD)	7–23 % ^{5,10}
Fallotova tetralogie	18–21 % ^{5,10}
Anomálie aortálního oblouku	14 % ¹⁰
Interrupce aortálního oblouku	11–24 % ^{5,10}
ASD	10 % ¹⁰
Hypo-/aplazie thymu	>26 % ⁵
Centrální nervový systém (neurální trubice, mozkové struktury)	38 % ⁵
Skeletální vady (páteř, pes equinovarus congenitus)	19 % ⁵
Genitourinární vady	17 % ⁵
Obličejové odlišnosti	21 % ⁵
Polyhydramnion*	30 % ⁵

▲ Tab. 2: Nálezy pomocí ultrazvukových vyšetření ve spojitosti s delecí 22q11.2

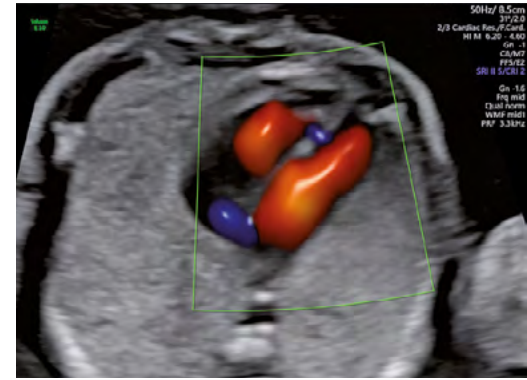
DiGeorgova syndromu, včetně vady neurální trubice a srdečních a obličejových vad, a upozornit tak ošetřujícího lékaře na potřebu chromozomálních diagnostických testů. Nicméně mnoho klinických manifestací je nejlépe detekovatelných až v období druhého trimestru, kdy je již prostor či příležitost pro potvrzující prenatální testy zúžený či promeškaný.

Vysoká citlivost a specifčnost neinvazivního prenatálního testu (NIPT) Harmony® umožňují získat relevantní informace již od 10. týdne těhotenství při minimálním riziku pro matku i plod.¹¹ Test Harmony® využívá volnou cirkulující DNA (cfDNA) z krve matky k analýze částých chromozomálních aberací a DiGeorgova syndromu. Při analýze spoléhá na tzv. fetální frakci, tedy DNA pocházející přímo z plodu. Navíc se jedná se o cílený test, který se soustředí na speciálně vybrané úseky chromozomů (DANSR™ metoda – Digital Analysis of Selected Regions), které dále analyzuje pomocí algoritmu FORTE™ (Fetal Fraction Optimized Risk of Trisomy) pro získání individualizovaného rizika.

Validita prenatálního neinvazivního testu Harmony® pro screening DiGeorgova syndromu byla prokázána v klinické studii čítající 735 těhotenství s validovanými genetickými výsledky. Test Harmony® identifikoval správně 32 ze 46 případů delecí 22q11.2 při nulové falešné pozitivitě (falešná pozitivita určuje míru rizika nesprávného stanovení u nepostížených těhotenství).¹¹

Závěr

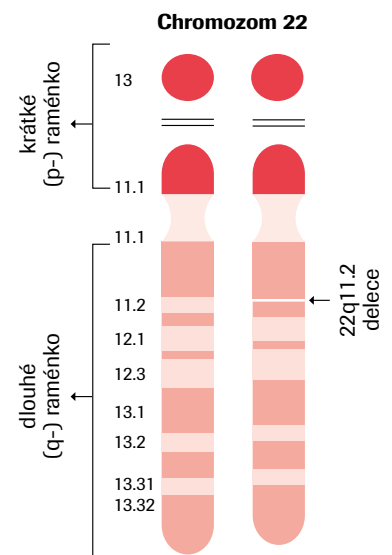
Rutinní testování DiGeorgova syndromu pomocí prenatálního testu Harmony® může pomoci identifikovat těhotenství se zvýšeným rizikem delecí 22q11.2. Vysoká senzitivita a specifčnost testu jsou zárukou minimalizace stresu pro nastávající rodiče v důsledku falešně pozitivních výsledků. A spolu v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením může poskytnout důležité informace již během prvního trimestru s dostatkem času na jejich potvrzení pomocí invazivních testů a detailnějšího ultrazvukového vyšetření včetně echokardiogramu plodu.^{2,3,7}



▲ Obr. 2: Defekt komorového septa (VSD); zobrazeno pomocí Radiantflow™



▲ Obr. 3: Rozštěp rtu/patra



▲ Obr. 4: Mikrodelece 22q11.2 na chromozomu 22 má za následek DiGeorgův syndrom.

* **Aneuploidie** – změny počtu chromozomů; * **Mikrodeleční syndrom** – ztráta části chromozomu, která není viditelná v optickém mikroskopu; pro její odhalení nestačí rutinní vyšetření chromozomů; * **Expresí genu** – proces, kterým se převádí informace uložená v genu v reálně existující buněčnou strukturu nebo funkci; * **Meióza** – redukční dělení buňky, při kterém vznikají pohlavní buňky s polovičním počtem chromozomů; při tomto dělení dochází k náhodnému rozdělení otcovských a mateřských chromozomů do pohlavních buněk; * **Thymus** – brzlík; primární lymfatický orgán nacházející se v hrudním koši, ve kterém se množí a dozrávají T-lymfocyty; v pubertě dochází



Využití neinvazivního prenatalního testu (NIPT) Harmony® u dvojčetných těhotenství

Úvod

Vícečetná těhotenství jsou hlavně díky metodám asistované reprodukce dnes častější než dříve, např. v České republice se rodí kolem 1 500 dvojčat ročně, což je přibližně o 300–400 dětí více než před 30 lety.¹⁴ Děti z vícečetných těhotenství čelí vyššímu riziku nežádoucích následků včetně vrozených vad, nízké porodní hmotnosti a předčasných porodů. Odborníci po celém světě tedy doporučují zvýšený dohled nad těmito těhotenstvími a jejich pravidelný screening.^{15–20} Zároveň bývají vícečetná těhotenství často riziková a mohou být doprovázena celou řadou komplikací, což je faktor, který se při vyšetření zdraví plodu a matky musí brát v úvahu, obzvláště s ohledem na vyšší riziko potratu, které je s některými vyšetřeními spojené.

Analýza volné cirkulující DNA (cell-free DNA, cfDNA) získané z krve matky se používá jako bezpečnější alternativa ke klasickým invazivním testům pro stanovení rizika aneuploidie u dvojčetných těhotenství od roku 2013. Nicméně publikovaná data hodnotící účinnost v porovnání s odlišnými metodologiemi testování jsou pro dvojčetná těhotenství stále relativně vzácná v porovnání s těhotenstvími jednočetnými.²¹ Analýza cfDNA u dvojčetných těhotenství je totiž ztížena celou řadou specifických technických a biologických faktorů. Správná interpretace a klinické využití analýzy cfDNA u dvojčetných těhotenství vyžadují průkazný materiál, který podporuje využití této technologie.^{22–24}

Technické aspekty NIPT vyšetření u dvojčetných těhotenství

Přesné stanovení fetální frakce

Korektní stanovení fetální frakce z celkové cfDNA je klíčové pro přesnost všech NIPT technologií.³³ V případě dvojčetných těhotenství však představuje výzvu. Plody dvojčat mohou do mateřského oběhu přispívat rozdílným množství cfDNA a nedostatečné množství cfDNA od jednoho dvojčete pak může vést k nepřesným výsledkům.²² U dvojčetných těhotenství je vyšší pravděpodobnost neplatného vyhodnocení prvního odebraného vzorku krve v závislosti na věku plodu v době odběru, na váze matky a dalších neznámých faktorech.^{30,42} Dvojčetná těhotenství totiž vykazují zhruba o 25 % nižší hladinu fetální frakce v porovnání s těhotenstvími jednočetnými.^{25,29,30} Některé studie navíc naznačují, že i umělé oplodnění (IVF) by mohlo být spojené s nižší hladinou fetální frakce, přičemž k řadě vícečetných těhotenství dochází právě v důsledku IVF. V současnosti ovšem nejsou dostupná dostatečná data, která by tuto teorii potvrzovala.^{29,39}

Prenatální test Harmony® stanovuje fetální frakci cfDNA pomocí detekce jednonukleotidových polymorfismů (SNPs). Tato metoda se prokázala jako přesná a je využívána ve validačních studiích jednočetných i dvojčetných těhotenství, aneuploidii pohlavních chromozomů a syndromu delece 22q11.2.^{34–37} Získané údaje jsou poté analyzovány pomocí algoritmu FORTE™ (Fetal Fraction Optimized Risk of

Trisomy), který dokáže zohlednit i aspekt dvojčetného těhotenství a vyhodnotit příspěvek fetální frakce od každého dvojčete. Spolu s dalšími parametry, jakými jsou např. věk matky a plodu, pak tento algoritmus identifikuje riziková těhotenství. FORTE™ algoritmus umožňuje přesně odlišit mezi vysoce a nízké rizikovými výsledky dokonce i při malé fetální frakci.^{22,25,26,28–31}

Významnou komplikací pro stanovení aneuploidii plodu z krve matky v případě vícečetných těhotenství bývá tzv. syndrom mizejícího nebo vymizelého dvojčete, kdy dojde ke spontánnímu zániku jednoho z plodů v průběhu prvního nebo počátku druhého trimestru. Zaniklý plod bývá většinou resorbován matkou nebo druhým plodem, případně může dojít k jeho stlačení a mumifikaci.⁴⁰ Fetální cfDNA z neživého embrya je ale stále uvolňována do krevního řečiště matky, avšak není dobře známo, v jakém množství a jak dlouho.^{24,41–44} To může vést ke zvýšenému riziku špatných výsledků testu (jak falešně negativních, tak i falešně pozitivních). Z tohoto důvodu není test Harmony® validován pro použití v případech, kdy je známo, že u těhotenství došlo k zániku plodu. Validační data pro dvojčetná těhotenství se týkají pouze případů dvou živých plodů v děloze.

Stanovení pohlaví plodu a aneuploidie pohlavních chromozomů

Prenatální test Harmony® je schopen stanovit pohlaví plodu také u dvojčetných těhotenství, což potvrzuje i validační studie.²⁷ Nepřítomnost chromozomu Y znamená, že oba plody jsou ženského pohlaví, zatímco přítomnost chromozomu Y znamená, že alespoň jeden plod je mužského pohlaví.

k jeho pomalému zániku a nahrazování tukovou tkání; * **Konotrunkální anomálie** – vrozené vady výtokové části srdce; * **Interrupce aortálního oblouku** – přerušení/chybění aortálního oblouku; * **Artérový trunкус** – ze srdce vystupuje jediná velká artérie (neodděluje se aorta a plicnice); * **Pes equinovarus congenitus** – složitá malformace nohy neboli „vrozená koňská noha“; * **Velofaryngeální anomálie** – anomálie zadní části měkkého patra a hltanu; * **Genitourinární** – močopohlavní; * **Polyhydramnion** – patologické zvýšení objemu plodové vody.



Studie	Trizomie 21	Trizomie 18	Trizomie 13	Euploidní	Pohlaví
Gil et al (2014) ²⁵	9 z 10		1 z 1	181 z 181	
Bevilacqua et al (2015) ²⁹	11 z 12	5 z 5		323 z 323	
Sarno et al (2016) ³⁰	8 z 8	3 z 4	0 z 1	403 z 404	
Jones et al (2017) ²⁷					39 z 39
Galeva et al (2019) ³¹	6 z 6	2 z 3	0 z 0	206 z 206	
Gil et al (2019) ²⁶	16 z 17	9 z 10	1 z 2	962 z 968	
Judah et al (2021) ⁴⁵	20 z 21	9 z 10	1 z 2	1235 z 1240	

▲ Tab. 3: Výsledky vybraných validačních studií použití testu Harmony® pro dvojčetná těhotenství

Analýza cfDNA pocházející z chromozomů X a Y vyžaduje rigorózní a pokročilý algoritmus. Test Harmony® hodnotí pravděpodobnost pěti možných variant aneuploidii pohlavních chromozomů (monozomie X, XXX, XYY, XXY a XYY) u jednočetných těhotenství.^{27,38} Přítomnost více než jednoho plodu však exponenciálně zvyšuje komplexitu analýzy. Z tohoto důvodu není test Harmony® validován pro stanovení aneuploidie pohlavních chromozomů u dvojčetných těhotenství.

Validační studie testu Harmony® u dvojčetných těhotenství

Prenatální test Harmony® patří celosvětově k jednomu z nejpoužívanějších NIPT testů, který byl validován v řadě provedených studií, včetně rozsáhlé prospektivní

studie z roku 2015, ve které bylo otestováno téměř 16 000 žen.⁴⁶ Mnoho dalších studií pak validovalo použití testu Harmony® přímo i pro dvojčetná těhotenství (viz tab. 3). Srovnání výsledků ukazuje, že přestože je citlivost testu Harmony® v případech vícečetných těhotenství o něco nižší než u jednočetných, dosahuje test velmi dobrých prediktivních hodnot pro trizomie 21, 18 a 13 i detekci pohlaví plodu a lze jej bezpečně používat v rámci prvotrimestrálního screeningu.^{25,26,27,29-30,45-46}

Závěr

Zvýšená rizika spojená s dvojčetným těhotenstvím a zároveň technologické komplikace v diagnostice, které tato těhotenství přináší, vytváří potřebu spolehlivých, citlivých a současně bezpečných screeningových nástrojů. Neinvasivní prenatální test (NIPT) Harmony® splňuje tyto požadavky



a může být použit v rámci prvotrimestrálních screeningových programů pro vyhodnocení rizik aneuploidii chromozomu 21, 18 a 13 a stanovení pohlaví plodů i pro dvojčetná těhotenství, což bylo potvrzeno řadou validačních studií. Díky přesnému vyhodnocení podílů fetální frakce cfDNA a použití pokročilého algoritmu odhadu rizika test Harmony® poskytuje vysoce citlivé a zároveň specifické výsledky nezbytné pro racionální rozhodování o vedení těhotenství.



Mgr. Tomáš Dráb, Ph.D.

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: tomas.drab@roche.com

Pracuje ve společnosti Roche s.r.o. jako marketingový a produktový manažer pro sekvenační a molekulární portfolio.

Kromě vědy a techniky rád tráví čas na cestách a své volno věnuje sportu, dobrým knihám a občasnému experimentování v kuchyni.



Základní informace o zdravotnickém prostředí IVD Harmony® (prenatální neinvasivní diagnostický test – NIPT je zaslací službou Roche) naleznete na webu <https://go.roche.com/Navody>.

LITERATURA

1. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira, Jose Carlos Pinto B, Dupont C, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015; 35(8): 801-809.
2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2015; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.
3. 22q11.2 Deletion Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>. Accessed August 5, 2020.
4. Palmer LD, Butcher NJ, Boot E, et al. Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(4): 936-944. doi:10.1002/ajmg.a.38645.



5. Schindewolf E, Khalek N, Johnson MB, et al. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018; 176(8): 1735-1741. doi:10.1002/ajmg.a.38665.
6. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018; 176(10): 2070-2081. doi:10.1002/ajmg.a.40504.
7. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A*. 2006; 140(19): 2063-2074. doi:10.1002/ajmg.a.31416.
8. Cheung ENM, George SR, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2014; 16(1): 40-44. doi:10.1038/gim.2013.71.
9. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159(2). doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.039
10. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet Part A*. 2018; 176(10): 2058-2069. doi:10.1002/ajmg.a.40637.
11. Bevilacqua, E. et al. (2020) Performance of a targeted cell-free DNA prenatal test for 22q11.2 deletions in a large clinical cohort. Poster presented at the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology's Virtual World Congress.
12. Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisanté A, Darvasi A (2005). „A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients“. *Schizophr. Res.* 73 (2-3): 263-7. doi:10.1016/j.schres.2004.02.008.
13. Kagan K, Hoopmann M, Pfaff T et al., First Trimester Screening for Common Trisomies and Microdeletion 22q11.2 Syndrome Using Cell-Free DNA: A Prospective Clinical Study, *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 841-851.
14. Demografická ročenka České republiky, D.21, ČSÚ, roky 1989-2019.
15. Centre NC. Multiple pregnancy. *Heal (San Fr)*. 2011; September).
16. ACOG. Practice Bulletin 169: Multifetal gestations: Twin, triplet and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2016; 128(4): e131-e146.
17. Oepkes D, Suetters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 38: 59-70.
18. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(2): 247-263.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetric Care Consensus No. 6*. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): e187-e199.
20. Audibert F, Gagnon A. No. 262-Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017; 39(9): e347-e361.
21. Gil M, Accurti V, Santacruz B, Plana M, Nicolaides K. Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening For Aneuploidies: Updated Meta-Analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50: 302-314.
22. Struble C, Syngelaki A, Oliphant A, Song K, Nicolaides KH. Fetal Fraction Estimate in Twin Pregnancies Using Directed Cell-Free DNA Analysis. *Fetal Diagn Ther*. December 2013.
23. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn*. 2012; 32(8): 730-734.
24. Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, et al. Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *J Clin Med*. 2014; 3(3): 679-692.
24. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 35(3): 204-211.
26. Gil M, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana M, Nicolaides K. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun; 53(6): 734-742.
27. Jones KJ, Wang E, Bogard P, et al. Performance of targeted cell-free DNA (cfDNA) analysis with microarray quantitation for assessment of fetal sex and sex chromosome aneuploidy risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. November 2017. doi:10.1002/uog.18968.
28. Stokowski R, Wang E, White K, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015; 35: 1243-1246.
29. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1): 61-66.
30. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in first trimester twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. March 2016.
31. Galeva S, Konstantinidou L, Gil MM, Akolekar R, Nicolaides KH. Routine first-trimester screening for fetal trisomies in twin pregnancy: cell-free DNA test contingent on results from combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Feb; 53(2): 208-213.
32. Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun; 53(6): 804-809.
33. Benn P, Borrell A, Chiu RWK, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015; 35(8): 725-734.
34. Schmid M, White K, Stokowski R, Miller D, Bogard PE, Valmeekam V, Wang E. Accuracy and reproducibility of fetal-fraction measurement using relative quantitation at polymorphic loci with microarray. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun; 51(6): 813-817.
35. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(4): 319.e1-9.
36. Brar H, Wang E, Struble C, Musci TJ, Norton ME. The fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma is not affected by a priori risk of fetal trisomy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(2): 143-145.
37. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013; 33(7): 662-666.
38. Nicolaides KH, Musci, TJ, Struble, C Syngelaki, A Gil, M M. Assessment of Fetal Sex Chromosome Aneuploidy Using Directed Cell-Free DNA Analysis *Fetal Diagn Ther*. 2014; 35(1): 1-6.30.
39. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol*. January 2016.
40. ACOG. Screening for fetal aneuploidy. *Practice Bulletin Number 163*. *Obstet Gynecol*. 2016.
41. Bevilacqua E, Chen K, Wang Y, Doshi J, White K, de Marchin J, Conotte S, Jani JC, Schmid M. Cell-free DNA analysis after reduction in multifetal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun 10.
42. Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenat Diagn*. April 2015.
43. Kelley JF, Henning G, Ambrose A, Adelman A. Vanished Twins and Misdiagnosed Sex: A Case Report with Implications in Prenatal Counseling Using Noninvasive Cell-Free DNA Screening. *J Am Board Fam Med*. 29(3): 411-413.
44. Vlková B, Hodosy J. Vanishing twin as a potential source of bias in non-invasive fetal sex determination: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(4): 1128-1131.
45. Judah H, Gil MM, Syngelaki A et al. Cell-free DNA testing of maternal blood in screening for trisomies in twin pregnancy: cohort study at 10-14 weeks and updated meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021.
46. Norton E, Jacobsson B, Swamy G, et al., Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy, *N Engl J Med*. 2015 Apr 23; 372(17): 1589-97.



System VENTANA HE 600 je prístroj slúžiaci na automatické farbenie histologických preparátov hematoxylínom a eoziénom (H&E). Farbenie H&E je jedným z hlavných tkanivových farbení používaných v histológii, lebo poskytuje komplexný obraz o mikroanatómii orgánov a tkanív. Hematoxylín farbí jadrové zložky vrátane heterochromatínu a nukleolov, zatiaľ čo eoziín farbí cytoplazmatické zložky vrátane kolagénu a elastických vlákien, svalových vlákien a červených krviniek.

Rozhovor s oddelením patológie UN L. Pasteura, Košice o prístroji VENTANA HE 600 a novom spôsobe farbenia H&E

Mgr. JARMILA KOSORÍNOVÁ, dipl.m.t.l., MUDr. ZUZANA HRÍBIKOVÁ

Oddelenie patológie, UN L. Pasteura, Košice, Rastislavova 43

Rozhovor vedľa: IVETA BOTTOVÁ, Ph.D.

Roche Slovensko, s.r.o.

VENTANA HE 600 je jediný automatizovaný farbiaci prístroj H&E, ktorý ponúka individuálne farbenie skiel a konsoliduje sušenie, farbenie H&E a prikrývanie preparátov v jednom prístroji. VENTANA HE 600 umožňuje nastavenie a farbenie s viac ako 400 na mieru upravenými protokolmi s výkonom farbenia 200 skiel/h. Vďaka odstráneniu xylénu a alkoholu z procesu H&E farbenia a s použitím reagensí pripravených na okamžité použitie vytvára VENTANA HE 600 bezpečnejšie pracovné prostredie znížením rizika vystavenia sa nebezpečným chemikáliám. Navyše VENTANA HE 600 dáva možnosť prepojiť H&E farbenie na laboratórny informačný systém (LIS) a je vybavená vzdialenou podporou CareGiver.

Oddelenie patológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach využíva farbiaci prístroj VENTANA HE 600 pre farbenie H&E v rutinnej praxi od apríla roku 2018. Preto sme sa spýtali vedúcej laborantky Jarmily Kosorínovej a primárky oddelenia Zuzany Hríbikovej na ich doterajšie skúsenosti s týmto farbiacim prístrojom.

Aké pozitívne zmeny nastali vo Vašej každodennej práci po zavedení technológie HE 600 vo Vašom laboratóriu?

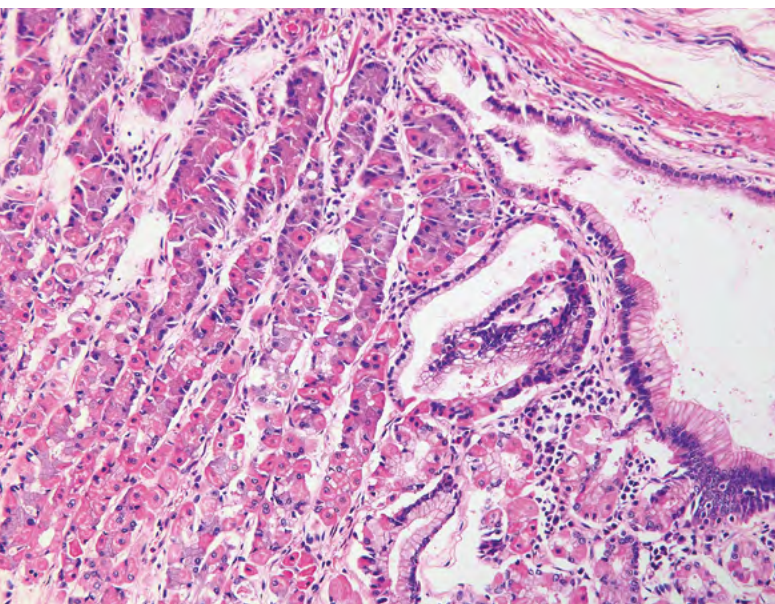
Po zavedení VENTANA HE 600 sa nám zlepšila organizácia práce, rýchlosť farbenia a rýchlosť odovzdania preparátov lekárom na diagnostiku. Túto zmenu pociťujeme hlavne v jednoduchšej obsluhu farbiaceho prístroja, a to najmä pri práci s reagensiami. Reagencie sú pripravené na okamžité použitie, netreba ich pracne zarábať, a čo je najdôležitejšie, vďaka technológii HE 600 sme eliminovali prítomnosť organických výparov xylénu a alkoholu v H&E laboratóriu. V neposlednom rade skladanie prípadov je omnoho komfortnejšie, nakoľko preparáty sú poukladané prehľadne na tácke hneď po ukončení farbenia a prikrývania.

Ako HE 600 mení Vašu každodennú prax?

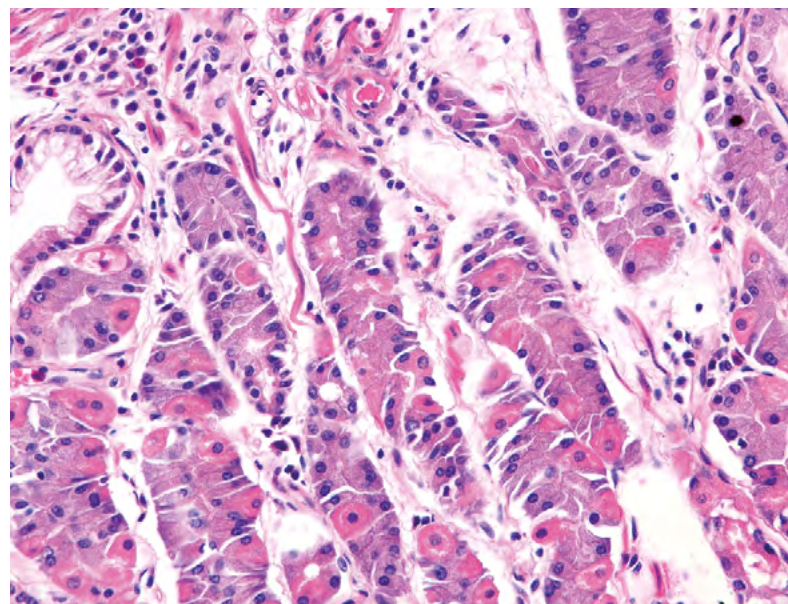
V každodennej rutine nás farbenie vo VENTANA HE 600 posunulo neskutočne vpred svojím inovatívnym riešením farbenia H&E. Technologický posun



▲ HE 600 transparent



▲ Tkanivo žalúdka 100x zväčšenie (10x10)



▲ Tkanivo žalúdka 400x zväčšenie (10x40)

vpred ocenili najmä naše laborantky, ktoré mali niekoľkoročné skúsenosti s inými farbiacimi prístrojmi a vedeli rutinnú prácu s nimi porovnať. Obrovské pozitívum sme zaznamenali v počte ofarbených preparátov pripravených v určitom čase, teda celkový počet ofarbených preparátov za jeden deň je pripravený na diagnostiku o 3h skôr, ako tomu bolo v minulosti.

Akú praktickú hodnotu prináša vysoká kvalita farbenia H&E pre Vašu prax a pre Vás osobne?

Predovšetkým oceňujeme, že farbenie všetkých skiel (cca 400–500 denne) je štandardne rovnaké, všetky preparáty sú ofarbené rovnako a rovnomerne, bez ohľadu na ich poradie a čas, v ktorom boli do prístroja vložené. Vždy je pri farbení zachovaný pekný kontrast medzi jadrom a ostatnými zložkami tkaniva.

Ako ovplyvňuje úplná automatizácia procesu farbenia H&E v HE 600 diagnostiku pacientov vo Vašom zariadení?

Vďaka zavedeniu VENTANA HE 600 nie sú proces ani rýchlosť farbenia závislé od ľudského faktora, môžu prebiehať samostatne, iba s minimálnou kontrolou, čo celý náš postup práce uľahčuje a zrýchľuje. Takisto sa urýchľuje a zľahčuje diagnostika

preparátov, čo prispieva k rýchlejšiemu dodaniu výsledkov.

Ako vylepšuje technológia farbenia HE 600 presnosť diagnózy?

H&E farbenie je vďaka HE 600 technológii jasné a prehľadné, s minimom artefaktov, a preparáty sú lepšie „premyté“ a detaily zreteľné. Vďaka kvalitnému a detailnému farbeniu sa urýchľuje a zjednodušuje diagnostika.

Ako ovplyvňuje použitie čerstvých reagensí na každé sklíčko v procese farbenia prístrojom HE 600 diagnostiku?

Použitím čerstvých reagensí sa H&E farbenie štandardizuje, je kontrastné a čisté v priebehu celého dňa, celého týždňa i mesiaca. Nedochoádza k prípadom, kedy je potrebné opakovať farbenie preparátov kvôli slabému zafarbeniu.

Ktoré typy tkanív sa farbja výrazne lepšie vďaka technológii farbenia HE 600 v porovnaní s inými technológiami farbenia H&E?

Všetky tkanivá sa farbja výraznejšie, lepšie a kontrastnejšie.

Zlepšuje technológia farbenia HE 600 bezpečnosť laborantov vo Vašom laboratóriu? A ako konkrétne?

Áno, zlepšuje bezpečnosť v zmysle OBP, najmä prítomnosť organického rozpúšťadla – xylénu, ktorý sme úplne eliminovali. V rámci H&E laboratória už naši laboranti vôbec neprichádzajú do kontaktu s výparmi alebo kvapalnými rezíduami organických rozpúšťadiel alkoholu a xylénu. Dokonca sme mohli do H&E laboratória presunúť aj rezanie preparátov.

Ako ovplyvňuje technológia farbenia HE 600 digitálnu patológiu?

Nevieme posúdiť, s touto technológiou nemáme praktické skúsenosti.

Aké sú tri najdôležitejšie vlastnosti technológie HE 600, ktoré mali pozitívny vplyv na Vašu každodennú prácu? Prečo ste vybrali tieto parametre?

Rýchlosť, vylepšená organizácia práce, eliminácia výparov organických rozpúšťadiel v laboratóriu a uzavretý systém práce s reagensiami. Vďaka týmto vlastnostiam HE 600 sme dosiahli zlepšenie kvality a produktivity práce v krátkom časovom horizonte.

Čo by mohol/mal Roche vylepšiť na prístroji HE 600 v budúcnosti?

Ak boli problémy s čímkoľvek, boli dostatočne rýchlo vyriešené.



ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ



▲ HE 600 – ovládanie prístroja pomocou dotykovvej obrazovky

Na základe Vašich skúseností s HE 600, odporúčili by ste túto technológiu ostatným? Ak áno, prečo?

Na základe našich skúseností s VENTANA HE 600 určite odporúčame tento prístroj všetkým stredným a veľkým histologickým laboratóriám, ktoré spracúvajú denne 400 a viac preparátov. A to hlavne

kvôli vyššej bezpečnosti pri práci vďaka eliminácii výparov organických rozpúšťadiel v laboratóriu a uzavretému systému práce s reagensiami.

Znižuje technológia farbenia HE 600 čas na odčítanie tkaniva, t. j. rýchlejšie odčítanie kvôli vyššej kvalite farbenia H&E?

Vďaka vyššej kvalite farbenia H&E sa nám znižuje čas odčítania tkaniva. Dostatočný kontrast/diferenciácia a prehľadnosť preparátov bez artefaktov znižuje aj optickú únavu a umocňuje sústredenosť.

Umožňuje Vám technológia farbenia HE 600 vidieť bunkové detaily, ktoré nevidíte s obvyklým H&E farbením (systém namáčania)?

Technológia farbenia HE 600 umožňuje vidieť bunkové detaily, ktoré nevidíte s obvyklým H&E farbením (systémom namáčania).

Znižuje technológia farbenia HE 600 Vašu únavu pri mikroskope?

Vďaka vyššej kvalite farbenia H&E sa znižuje únavu patológov pri mikroskope, nie je treba sa tak sústreďovať na detaily, keďže

sú výraznejšie a čistejšie, bez zanechania balastu a artefaktov v rámci tkanivového rezu.

Pomáha technológia farbenia HE 600 diagnostikovať aj prípady, keď je obvykle potrebná IHC?

Technológia IHC nie je závislá od kvality H&E, možno výnimočne.

Zlepšuje technológia farbenia HE 600 čas potrebný na diagnostiku?

Vďaka vyššej kvalite farbenia H&E a lepšiemu optickému prehľadu tkaniva sa nám znižuje čas potrebný na diagnostiku preparátov.

Prosím ohodnoťte, ako technológia farbenia HE 600 zlepšila štandardy kvality Vašej práce.

Technológia farbenia HE 600 vysoko zlepšila štandardy kvality našej práce. Ako sme už spomenuli, hlavne rýchlosť a bezpečnosť práce.

Nakoľko HE 600 zlepšil bezpečnosť diagnostiky pacientov (menej krížovej kontaminácie medzi sklami)?

Ku krížovej kontaminácii u nás pri farbení takmer nedochádza.



Mgr. Jarmila Kosorínová, dipl.m.t.l.

UN L. Pasteura Košice, Oddelenie patológie, Rastislavova 43, Košice

Kontakt: kosorin.j@gmail.com

Histologický laborant telom aj dušou. Obraz v mikroskope je pre mňa ako umelecké dielo.

MUDr. Zuzana Hríbiková

UN L. Pasteura Košice, Oddelenie patológie, Rastislavova 43, Košice

Kontakt: zuzana.hribikova@unlp.sk



Základní informace o zdravotnickém prostředku IVD VENTANA HE 600 najdete na webu go.roche.com/Navody. Podrobné návody k použití naleznete na go.roche.com/CZ_eLabDoc.



Onemocnění COVID-19, které způsobuje virus SARS-CoV-2, se objevilo již před rokem a půl. Od té doby zcela zásadně vzrostlo množství známých relevantních vědeckých poznatků. V klinické diagnostice se nyní uplatňuje multimarkerový přístup, který se vedle konvenčních analytů, jako je CRP, D-dimer, srdeční troponiny nebo krevní obraz, opírá i o modernější, nebo dokonce o teprve na trh vstupující markery. Příkladem mohou být zejména v intenzivní péči využívaný interleukin-6 (IL-6), prokalcitonin (PCT) nebo growth differentiation factor-15 (GDF-15). O multimarkerovém klinickém přístupu v diagnostice a léčbě COVID-19 se hovořilo také na letošním virtuálním kongresu České kardiologické společnosti (ČKS).

Symposium „Biomarkery v době covidové: známá fakta v nové podobě“

MUDr. TEREZA RÁDL

Téma využití markerů zánětu při onemocnění COVID-19 přiblížil MUDr. David Rajdl, Ph.D., z Ústavu klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň. „Cílem prognostických markerů je identifikovat ty nemocné, kteří jsou ve vážném riziku těžkého průběhu, a adekvátně u nich eskalovat léčbu. Mezi takové parametry u COVID-19 patří při příjmu odebrané D-dimery, srdeční troponiny, IL-6, PCT, poměr neutrofilů a leukocytů, nebo nověji třeba GDF-15. Některé tyto markery se vedle prognostikace uplatňují také v rozpoznání konkrétní klinické situace. Například u pacientů s náhlým zvýšením PCT pravděpodobně dochází k bakteriální koinfekci, u pacientů s elevací IL-6 se může rozvíjet cytokinová bouře. Zároveň markery se přitom tvoří v reakci na přítomnost PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) v organismu a jsou tak do jisté míry nespecifické, každý nicméně reaguje na různé noxy různě. Obecně dochází při kontaktu s PAMP k aktivaci makrofágů, které následně uvolňují IL-6. IL-6 spouští v tkáních syntézu PCT a později převážně v játrech syntézu CRP. IL-6 stoupá velmi časně s rychlou dynamikou vzestupu a nejprve podobně rychlým poklesem, později přecházejícím do plató fáze. IL-6

je tak vhodný především k diagnostice a prognostikaci. Záhy po IL-6 stoupá prudce také PCT, při účinném залечení jeho koncentrace rovněž prudce klesá. Oba analyty reagují na přítomnost patogenu velmi pružně, PCT pružně i klesá, je tudíž vhodný k monitoringu účinnosti léčby, přičemž nabírat ho má smysl i jednou denně. Naopak koncentrace CRP je závislá na syntetické schopnosti jater, stoupá velmi pozvolna a pozvolna také

klesá, například k určení účinku nasazených antibiotik je racionální kontrolní odběr až s dvoudenní latencí. Taková doba dostačuje u lehčích klinických stavů, v intenzivní péči je ale příliš dlouhá,“ komentoval své zkušenosti.

Vždy nicméně platí, že laboratorní markery je třeba vnímat v širokém klinickém kontextu jak v rámci konkrétního pacienta, tak epidemické situace a že účinnější než použití izolovaných cut-off hodnot je sledování trendů. „I v tomto smyslu jsou jednotlivé markery značně rozdílné. CRP trpí na významnou interindividuální variabilitu, u konkrétního jedince se do širokého referenčního rozmezí může schovat významná změna individuální koncentrace. Obecně vžitá cut-off hodnota 50 mg/l, kdy pod touto koncentrací je infekce virová a nad ní bakteriální, je přinejmenším značným zjednodušením skutečné situace. Vzhledem k výrazně nižší interindividuální variabilitě IL-6 a především PCT lze u těchto markerů použít k diagnostice i jejich izolované hodnoty, k elevaci navíc dochází poměrně specificky při infekční etiologii,“ uvedl MUDr. Rajdl a doplnil: „Z hlediska variability výsledků je třeba



▲ Krevní sraženina tvořená červenými krvinkami, krevními destičkami a bílkovinnými vlákny fibrinu. Trombus, 3D ilustrace. Autor Kateryna Kon, Shutterstock



vzít na zřetel i analytickou nepřesnost. Zkombinováním schopnosti testu podávat stabilně precizní výsledek a širě intraindividuální variability dojdeme k ukazateli RCV (Reference Change Value). Ten označuje míru změny, která už je klinicky významná. RCV je u CRP a PCT relativně vysoký – kolem 100 %, koncentrace se tedy k dosažení významné změny musí zdvojnásobit. U IL-6 postačuje k významnosti změna o 50 %. Hodnotit je třeba i bias*. Ne všechny kity jsou stejné a zejména u IL-6 neexistuje jednotný mezinárodní standard pro jeho stanovení. Proto nelze například slepě srovnávat číselné výsledky v jednotlivých studiích. Nejčastěji používanou metodou je přesné stanovení pomocí Brahms-odvozených setů, mezi které patří kity od společnosti Roche.

MUDr. Rajdl zdůraznil, že prokalcitonin (PCT) je vhodný k diagnostice a monitoraci léčby. Jeho neinfekční zvýšení jsou vzácná a zahrnují kardiochirurgické zákroky, těžké popáleniny, multiorgánové selhání nebo medulární karcinom štítné žlázy. Riziko systémové bakteriální nebo mykotické infekce je při koncentraci pod 0,5 ug/l nízké, do 2,0 ug/l vysoké, hodnoty nad 2,0 odpovídají sepsi a nad 10,0 ug/l septickému šoku. Při stanovení nižší cut-off hodnoty stoupá senzitivita testu a naopak klesá specificita a vice versa. Například pro PCT je senzitivita pro zachycení bakteriální koinfekce při použití cut-off hodnoty 0,25 ug/l asi 90 % a specificita jen 46 %, relativně mnoho nemocných je falešně pozitivních. Naopak při použití cut-off 1,0 ug/l klesá senzitivita na 48 %, specificita ale dosáhne 96 %, problémem je potom

falešná negativita. V reálné klinické situaci je nicméně třeba zvážit aktuální prevalenci onemocnění. „Při vysoké prevalenci totiž stoupá pozitivní prediktivní hodnota testu, při nízké prevalenci zase jeho prediktivní hodnota negativní. V konkrétním případě COVID-19 je prevalence bakteriální koinfekce při příjmu relativně nízká a negativní PCT tak velmi pravděpodobně znamená, že není přítomná, vyšší koncentrace PCT na hranici referenčního rozmezí má naopak výpovědní hodnotu spíše nižší. Mezi 10.–16. dnem hospitalizace je ale bakteriální koinfekce velmi prevalentní až u poloviny pacientů. Význam negativního PCT pro vyloučení koinfekce tak klesá, naopak stoupá význam pozitivního testu. V reálné praxi je nicméně vždy namísto korelace s klinickým stavem konkrétního nemocného,“ vysvětlil MUDr. Rajdl a pokračoval: „IL-6 je z neinfekčních příčin zvýšen jen výjimečně, jedná se o náhlé příhody břišní, pankreatitidy a některé autoimunity. Při použití kitů od firmy Roche odpovídá koncentrace při bakteriální infekci zpravidla 100–200 ng/l, při cytokinové bouři je ale mnohem vyšší. Význam při COVID-19 je především prognostický, což uvádí například loňská metaanalýza Coomes et al. Podle ní je u pacientů s komplikovaným COVID-19 koncentrace IL-6 asi 2,9x vyšší než u nekomplikovaných nemocných. Rozdíl koncentrace mezi nemocnými, kteří vyžadují nebo nevyžadují intenzivní péči, byl asi 3,2násobný. IL-6 je indikovaný zejména u nemocných s velmi rychle probíhající infekcí, hodí se k predikci mortality, a to především v kombinaci s ostatními klinickými skórovacími systémy.“

Problematické markerů v kontextu kardiovaskulárního systému a tromboembolické nemoci se na setkání věnoval prof. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., z I. interní-kardiologické kliniky LF a FN Olomouc. „Vliv infekce virem SARS-CoV-2 na kardiovaskulární systém je komplexní a projevuje se na základě mnoha patofyziologických mechanismů současně. Svůj podíl na poškození organismu má systémový zánět, prokoagulační stav, aktivace sympatiku, hypoxie, endoteliální poškození a přímý negativní efekt virových partikulí na buňky. Vzhledem k pluripotentnímu* působení viru můžeme k diagnostice, prognostikaci a monitoraci pacientů použít do jisté míry globální markery kardiálního poškození, především srdeční troponiny. Markery se používají také k odhalení komplikací onemocnění. Prognózu hospitalizovaných nemocných s COVID-19 potom nejlépe určuje do klinické praxe nově vstupující analyt GDF-15, který komplexně odráží stav poškození kardiovaskulárního systému. Koncentrace GDF-15 nezávisle souvisí s virémií, tíží průběhu i mortalitou.

V oblasti monitoringu koagulačních parametrů se uplatňuje hodnocení koncentrace trombocytů, D-dimerů, protrombinového času a dalších. Například koncentrace D-dimerů při příjmu koreluje podle některých prací s prognózou a lze podle ní predikovat profit nemocných z různých profylaktických anti-koagulačních strategií,“ popsal.

V úvodní fázi pandemie byla prevalence trombotických komplikací u nakažených nemocných obrovská (asi

* **bias** – systematická chyba ve sběru dat či jejich vyhodnocení, která může zkreslit výsledek; * **pluripotentní** – schopné vyvolat více efektů; * **shift** – posun, změna; * **CT-angiografie** – zobrazení cév pomocí CT přístroje s použitím kontrastní látky; * **diseminovaná intravaskulární koagulace** – život ohrožující stav, vyznačující se patologicky zvýšenou krevní srážlivostí s tvorbou mnohočetných trombů v periferní cirkulaci a postupným vyčerpáním koagulačních faktorů, které následně vede k zvýšení krvácivosti; * **PESI** – Pulmonary Embolism Severity Index / index závažnosti plicní embolie; * **MRI** – magnetická rezonance; * **MACE** – Major Adverse Cardiac Events / závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (smrt z kardiovaskulárních příčin, reinfarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, nutnost opakované revaskularizace koronárních tepen)

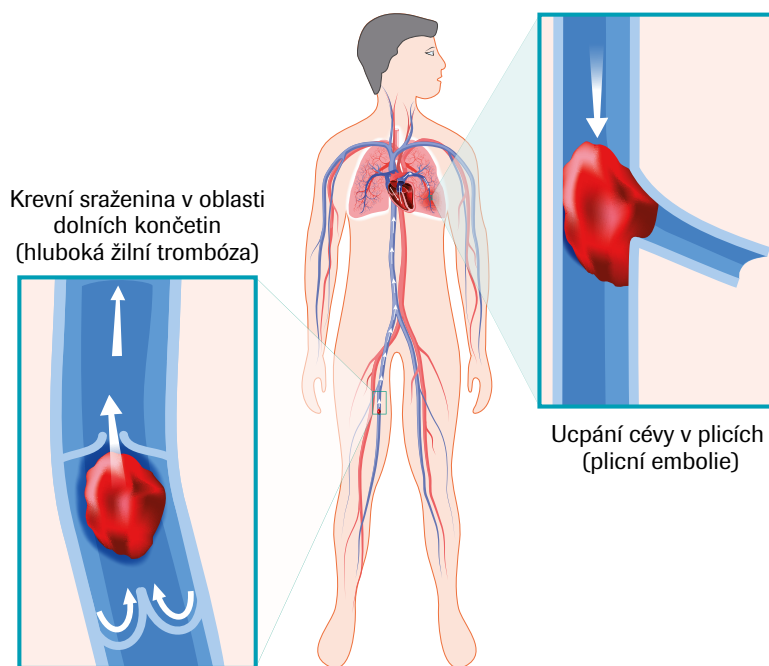


u jedné třetiny pacientů na JIP), postupně došlo k jejímu mírnému snížení z ne zcela jasných příčin. Vedle důrazu na profylaxi se na něm pravděpodobně podílí i shift* v biologických vlastnostech převládajících mutovaných variant SARS-CoV-2. Nemocné postihují makrovaskulární trombózy v tepnách i žilách (PE, končetinová ischemie, infarkt myokardu) i mikrotrombotizace. Běžná incidence plicní embolie (PE) v naší populaci je asi 100 000 až 200 000 případů ročně, během pandemických špiček ale stoupala. I proto se CT-angiografie* (CT-AG) plicnice stalo standardním vyšetřením u většiny pacientů, kteří jsou kvůli COVID-19 přijati do intenzivní péče. „Za patofyziologií žilního tromboembolismu (VTE) stojí již notoricky známá Virchowova triáda poškození endotelu, hemostázy a hyperkoagulačního stavu, všechny její komponenty jsou při COVID-19 akcentovány. PE ovšem zabírá široký klinický význam, může se jednat o incidentní nález bez jakéhokoliv hemodynamického dopadu na straně jedné, nebo o emergentní příhodu vyžadující kardiopulmonální resuscitaci pro obstrukční kardiogenní šok na straně druhé. Léčba se opírá u většiny pacientů o systémovou trombolýzu, respektive antikoagulaci, u některých pacientů se uplatňují metody chirurgické,“ popsal své zkušenosti prof. Hutýra.

VTE postihuje pacienty nejčastěji časně po přijetí, respektive přijetí na JIP, postupně jeho riziko klesá a po propuštění sice přetrvává, je ale výrazně nižší. U řady pacientů se navíc objevuje i navzdory probíhající účinné antikoagulaci. „V klinických studiích se nicméně zatím nepotvrdilo, že by agresivnější dávkování vedlo ke zlepšení prognózy,“ komentoval prof. Hutýra a pokračoval: „V diferenciální diagnostice je od koagulopatie spojené s COVID-19 nutno odlišit disseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC)*. I zde pomáhají laboratorní markery. Při COVID-19 koagulopatii je protrombinový čas normální nebo jen

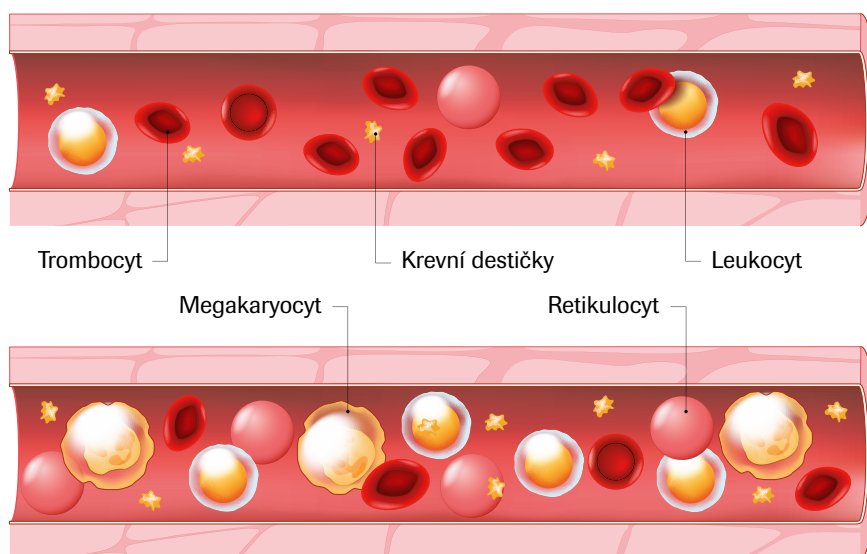
mírně prodloužený, koncentrace trombocytů je buď normální, nebo dochází k trombocytóze, zvýšené jsou koncentrace fibrinogenu, D-dimerů, faktoru VIII a von Willebrandova faktoru. To

naznačuje, že nedochází k výraznější konzumpci koagulačních faktorů. Klinicky je hlavním znakem COVID-19 koagulopatie a trombóza, hlavním znakem DIC potom krvácení.“



▲ Plicní embolie. Silueta člověka se zvýrazněným oběhovým systémem. Detailní záběr: Krevní sraženina v oblasti dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a ucpání cévy v plicích. Autor Designua, Shutterstock

Zdravý jedinec



Těžký průběh onemocnění COVID-19

▲ Varovný příznak těžkého akutního respiračního syndromu při onemocnění COVID-19, detekce závažných komplikací. Horní obrázek znázorňuje normální proudění krve cévou a dolní pak krev s megakaryocyty, retikulocyty, trombocyty. Autor Designua, Shutterstock



Z praktického hlediska je základem stanovit klinickou pravděpodobnost PE podle stratifikačního skóre PESI* a dále pokračovat podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) jako při PE jiné etiologie. U nemocných s COVID-19 celý proces urychluje, že se u většiny nemocných v intenzivní péči CT-angiografie provádí už automaticky. Z profylaxe VTE profitují zejména pacienti s těžkým průběhem, u nemocných se středně závažným a lehkým průběhem je její použití sporné. V současnosti je v českém prostředí zavedený úzus, že antikoagulační profylaxe se podává většině hospitalizovaných pacientů s COVID-19, v domácích podmínkách indikovaná není.

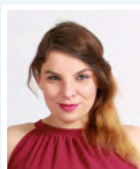
Kardiovaskulárnímu poškození při COVID-19 se na setkání věnoval doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., z II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze. „Jedná se o obousměrný vztah. Kardiovaskulární onemocnění v osobní anamnéze zvyšuje riziko vážného průběhu COVID-19 a zároveň onemocnění COVID-19 vede k dekompenzaci základních kardiovaskulárních onemocnění. Pacient se tak může dostat do bludného kruhu, kdy jedna patologická jednotka zhoršuje průběh druhé a vice versa. Pacienti, u kterých se rozvine během COVID-19 kardiální postižení, mají oproti ostatním asi dvojnásobnou mortalitu. SARS-CoV-2 sice může přímo poškodit buňky myokardu, podle studií k tomu ale příliš nedochází. Myokard je nicméně velmi často poškozený nepřímo nepoměrem mezi zvýšenou spotřebou kyslíku při zánětlivém stavu a naopak sníženou dodávkou při poškození plic. Pacienti jsou tak náchylní k infarktu

myokardu 2. typu, ve zvýšené míře dochází také k destabilizaci aterosklerotických plátů a trombózám, spojeným s infarktem 1. typu. Srdeční sval kromě toho postihuje zánět, dochází k autoimunitnímu poškození a rozvoji myokarditid, většinou s netypickou makrofágovou infiltrací. Zajímavý je také vliv epikardiálního tuku, který je s myokardem morfologicky i funkčně velmi úzce spojený. Jedná se o metabolicky velmi aktivní tkáň se silně prozánětlivým potenciálem, což může vysvětlovat horší průběh COVID-19 u obézních osob. Na mikrovaskulární úrovni endotelu naopak nabývá na významu přímé poškození virovými partikulemi. Endotel je souhrnně obrovský orgán s vysokou expresí molekuly ACE-2 na membráně. Při jeho zasažení dochází k aktivaci zánětlivé odpovědi a koagulačních mechanismů, což může spustit těžko zvladatelný septický stav,“ vysvětlil.

Hypoxie, sepse, systémový zánět, trombotické komplikace a PE a stresové kardiomyopatie a myokarditidy vedou k elevaci srdečních troponinů. Troponiny jsou do jisté míry markerem obecného poškození myokardu, nejsou specifické jenom pro koronární patologie při typickém infarktu myokardu a elevované mohou být i při renálním selhání nebo cévní mozkové příhodě. „Zvýšení jejich koncentrace tak nemusí u kriticky nemocných pacientů s COVID-19 automaticky znamenat nutnost provedení koronarografie, nutné je uvážení dalších klinických parametrů. Srdeční troponiny jsou v tomto kontextu používány spíše jako prognostický marker, který je při elevaci spojen s horším průběhem, respektive mortalitou. Pacienti s elevací srdečních troponinů mají zároveň vyšší koncentrace

zánětlivých markerů včetně leukocytů, CRP, IL-6 nebo ferritinu. Vypadá to tak, že mezi poškozením myokardu a mírou systémového zánětu existuje úzký vztah,“ uvedl doc. Kovárník a pokračoval: „Podle loňské práce Huang et al. z JACC CV Imaging se ale ukázalo, že situace může být složitější. Relativně mladé kohortě nemocných s průměrným věkem 38 let bylo provedeno srdeční MRI* průměrně po 47 dnech od proděláním COVID-19. Pozdní syčení gadoliniem se objevilo asi u třetiny souboru, edém myokardu až u 60 % a z pacientů, u kterých byly na MRI pozorovány strukturální změny, z toho 38 % z nich mělo za hospitalizace negativní koncentrace srdečního troponinu. U části z nich se přitom jednalo i o myokardiální fibrózu a lze tak předpokládat, že časem dojdou až do srdečního selhání.“

Užitečným nástrojem je podle doc. Kovárníka také sériové měření NT-proBNP. U nemocných s COVID-19 se totiž ukázalo, že zatímco u pacientů, kteří zemřou, jeho koncentrace postupně pouze stoupala, u vyléčených pacientů nejprve stoupala, pak ale dosáhla vrcholu a začala zase klesat. I izolované měření NT-proBNP má při onemocnění COVID-19 prognostický význam. „NT-proBNP ale nebude nabývat na významu jenom v akutní fázi. Vzhledem k přetrvávajícímu myokardiálnímu poškození se u některých vyléčených pacientů bude rozvíjet chronické srdeční selhání. Roční výskyt MACE* u osob po COVID-19 se zatím pohybuje někde mezi 4–6 %, u nemocných s dysfunkcí levé komory dokonce kolem 11 %. A právě diagnostika a monitorace léčby se u těchto pacientů budou o NT-proBNP opírat,“ dodal doc. Kovárník.



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.

Ve středu 26. 5. 2021 vstoupila v účinnost novela zákona o regulaci reklamy, která s sebou přináší zcela nová pravidla pro reklamu na zdravotnické prostředky. Zákon dosud upravoval reklamu na léčivé přípravky, a zdravotnické prostředky spadaly jen pod obecná pravidla reklamy, kam patří například klamání spotřebitele či nekalá soutěž. Novela nyní reguluje jak zdravotnické prostředky, tak diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Zákon o regulaci reklamy nově definuje reklamu jako cokoli, co má podpořit odbyt prodeje, kam můžeme zařadit nejen klasickou inzerci, ale i informování a pobídky, které podporují předepisování, výdej nebo prodej zdravotnických prostředků, návštěvy obchodních zástupců či sponzorování vědeckých kongresů. Pravidla dále rozlišují dle toho, zda je reklama zaměřená na odborníky ve zdravotnictví, či na širokou veřejnost.

Regulace reklamy na zdravotnické prostředky a diagnostické zdravotnické prostředky in vitro

Mgr. TEREZA MIKULOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Reklama zaměřená na širokou veřejnost

Předmětem reklamy nesmí být prostředek, který je podle pokynů výrobce určen pro použití zdravotnickým pracovníkem, a dále prostředek, který může být vydán pouze na poukaz nebo žádanku vystavenou lékařem podle jiných právních předpisů. Rovněž je zakázáno poskytování vzorků široké veřejnosti.

Z reklamy musí být zřejmé, že se jedná o zdravotnický prostředek nebo diagnostický zdravotnický prostředek in vitro. Dle nových pravidel musí reklama obsahovat obchodní název a účel zdravotnického prostředku a výzvu k pečlivému pročení návodu k použití.

Reklama nesmí vyvolávat dojem, že porada s lékařem, lékařský zákrok nebo léčba nejsou potřebné, naznačovat, že klinická účinnost prostředku je zaručena, nebo že použití prostředku není spojeno s riziky. Dále nesmí naznačovat, že bez použití daného prostředku může být nepříznivě ovlivněn zdravotní stav, nesmí být zaměřena na osoby mladší 15 let a nesmí odkazovat na doporučení od vědců, odborníků nebo společensky známých osob.

Reklama zaměřená na odborníky

Co se týče reklamy zaměřené na odborníky, k jejímu šíření může docházet

pouze prostřednictvím komunikačních prostředků určených pro tyto odborníky, což jsou například odborné publikace či web určený pouze pro odborníky, a dále musí obsahovat dostatečné, doložitelné a objektivní údaje, které umožní odborníkům vytvořit si vlastní názor na klinický přínos konkrétního prostředku. Údaje převzaté z odborných publikací nebo z odborného tisku musí být přesně reprodukovány a musí být uveden jejich zdroj. Zároveň musí být sděleny základní informace obsažené v návodu k použití prostředku.

Co na to Roche?

Nová pravidla začala platit 26. 5. 2021, ale novela počítá s tím, že kampaně rozběhlé před její účinností mohou dobíhat po dobu nejvýše 6 měsíců. Kromě rozdělení webů pro širokou veřejnost a odborníky intenzivně pracujeme na nových brožurách či reklamních letácích, které budou obsahovat základní informace z návodu k použití. Naši obchodní zástupci při návštěvách odborníků dávají kartičku s informacemi, kde lze nalézt více údajů o našich produktech. Na dodržování zákona o regulaci reklamy dohlíží Státní ústav pro kontrolu léčiv, uvidíme tedy i dle jeho rozhodovací praxe, jaký bude výklad některých pravidel, kterými se má řídit reklama na zdravotnické prostředky a diagnostické zdravotnické prostředky in vitro.

Zdroj: zákon č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy. Dostupné z: <https://www.aspi.cz/products/lawText/1/42721/1/2>



Mgr. Tereza Mikulová

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: tereza.mikulova@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje od začátku roku 2021 na pozici Contract & Tender Specialist na Legal & SRQ oddělení, kde má na starosti především veřejné zakázky, přípravu smluv a regulaci reklamy. Ve volném čase ráda cestuje, čte, poslouchá hudbu, vaří a peče.



Služby Roche Diagnostics: Osobní přístup a digitální řešení (redakční příspěvek)

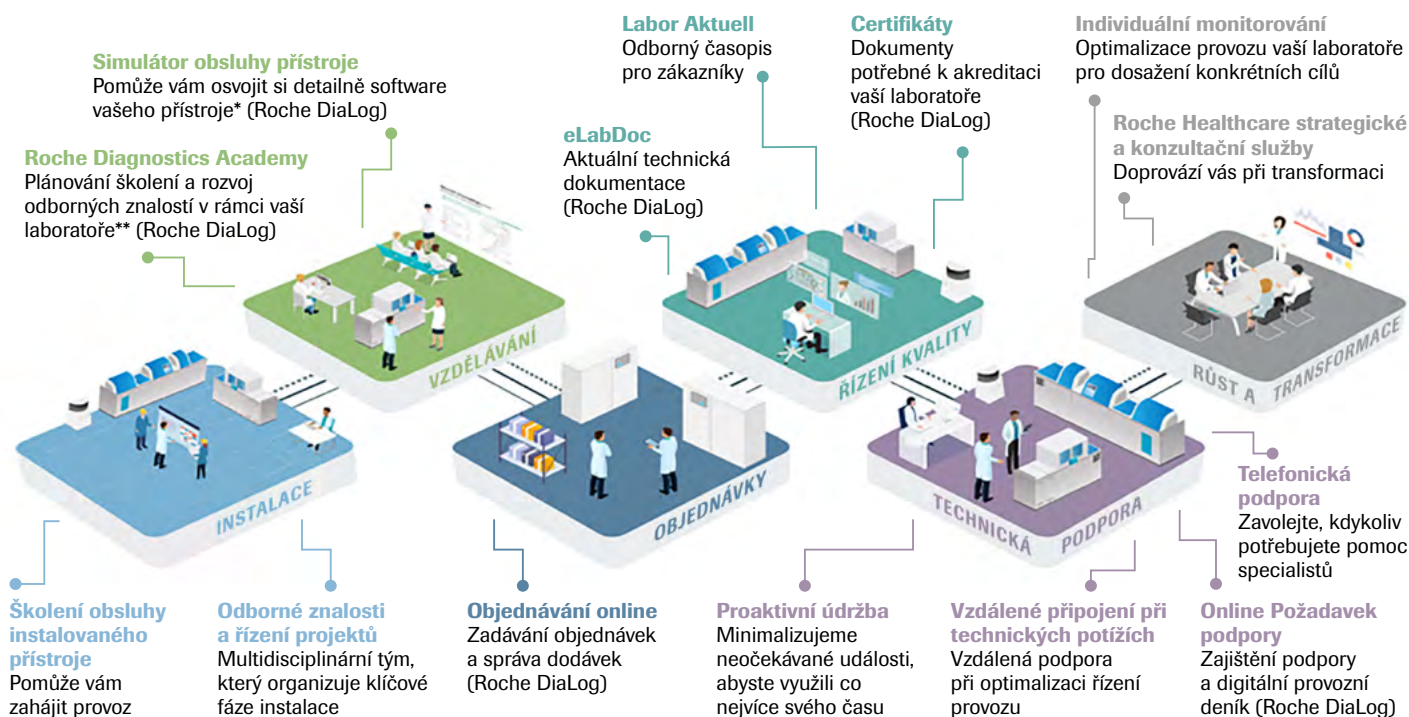
Dlouhodobý partnerský závazek Roche nekončí výrobou a distribucí spolehlivých a inovativních produktů s vysokou klinickou hodnotou, ale zakládá se rovněž na poskytování komplexních služeb našim klientům. Zde upřednostňujeme kombinaci osobního přístupu a elektronických služeb, sdružených převážně na portálu DiaLog. Digitální řešení svoji rychlostí a některá i značnou mírou autonomie umožňují vyřídit obrovský a stále narůstající objem požadavků, přičemž nesnižují dostupnost místních technických specialistů ani nezatěžují jejich kapacitu. Servisní a aplikační specialisté se tak v případě potřeby mohou se vši erudicí nerušeně věnovat specifickým požadavkům přímo ve vašich laboratořích.

Kde poskytujeme individuální přístup odborníků? Mezi základní služby patří návrh, simulace provozu, instalace a školení obsluhy, včetně řízení projektu

multidisciplinárním týmem. Dále je to následné monitorování a individuální poradenství při optimalizaci provozu. Tím ale zdaleka nekončíme. Roche Healthcare a konzultační služby vás doprovázejí při změnách a napomáhají dlouhodobě udržitelnému růstu. Ale co když se něco pokazí? V první řadě máte k dispozici telefonickou podporu specialistů v centru zákaznické podpory, včetně možnosti vzdáleného připojení při technických potížích. Nemusíte tak čekat na výjezd servisního technika, problém se vyřeší „po drátě“. Aby se neočekávané události děly v co nejmenší míře, umělá inteligence průběžně vyhodnocuje stav vaší instrumentace a navrhuje proaktivně servisní zásahy před jejich projevem.

A jaké poskytujeme e-sloužby? Na předním místě je to online Požadavek podpory, a to v provedení jak na počítači,

tak na mobilním zařízení. S jeho pomocí naskenujete štítek na vašem analyzátoru, doplníte k již načteným údajům konkrétní požadavek a odešlete. Nemusíte čekat na spojení. Správným vyplněním maximálně zkrátíte dobu potřebnou pro třídění požadavků, které tak najdou rychle své řešení, případně adresáta. Požadavky zaznamenané prostřednictvím portálu DiaLog se zpracovávají prioritně, a pokud dorazí mimo pracovní dobu centra, začnou se řešit jako první následující pracovní den. Elektronické služby nekončí u záznamů a dokumentace požadavků, nabízejí daleko více: od vytvoření objednávky přes produktovou dokumentaci (eLabDoc) a certifikáty pro akreditaci až po „videohry“ v podobě simulátoru obsluhy přístroje, který vám pomůže si bezpečně osvojit software nového přístroje bez provozu. Do budoucna chystáme otevření platformy plánování rozvoje odborných znalostí (Roche Diagnostics Academy). V neposlední řadě je zde časopis Labor Aktuell, který vás tištěnou i elektronickou formou již 25 let informuje jak o aktualitách v oboru, tak i o zkušenostech ostatních uživatelů.



* pro přístroje **cobas® 6000**, **cobas® 8000**, **cobas® pro**, **cobas® pure**; ** plánujeme



Nedávné období zásadně omezující přímý fyzický kontakt osob otestovalo schopnosti a možnosti společností poskytovat svým zákazníkům i nadále spolehlivou a kvalitní technickou podporu. Limitace servisních návštěv ještě více zdůraznila potřebu rychlé a stabilní podpory laboratorního provozu na dálku.

Roche Remote CareGiver – platforma pro vzdálenou správu

Mgr. ANEŽKA HUCÍKOVÁ
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Roche Remote CareGiver je integrující součástí infrastruktury Roche digitálních servisních služeb – tato **online servisní platforma sdružuje komplexní portfolio našich nástrojů pro vzdálenou správu** laboratorních systémů a softwaru.

Hlavním cílem služeb vzdálené správy platformy Roche Remote CareGiver je **minimalizace neočekávaných výpadků laboratorních systémů z provozu**. Proaktivní ochrana provozuschopnosti přístrojů vede k jejich stabilnímu výkonu, k redukci času věnovaného řešení technických problémů, a tudíž k **maximalizaci doby nepřerušného laboratorního provozu a zvyšování provozní produktivity**.

Až 20x rychlejší vyřešení požadavků podpory

Pokud se na servisní podporu podíváme optikou času, nástroje vzdálené správy umožňují **zkrátit dobu vyřešení požadavku z 350 minut při fyzickém výjezdu servisního technika na pouhých 30 minut** při řešení požadavku díky možnostem online služeb platformy Roche Remote CareGiver.¹

Ano, mimo jiné je rychlost řešení servisních požadavků jedním z hlavních důvodů, proč jsou služby platformy **Roche Remote CareGiver u 83 % našich zákazníků** po celém světě uváděny jako **důležité kritérium při výběru dodavatele laboratorního řešení**.²

Vezměme to ale pěkně po pořádku. Které konkrétní služby digitální servisní platforma Roche Remote CareGiver nabízí a v čem spočívá jejich avizovaná přidaná hodnota?

Digitální servisní platforma Roche Remote CareGiver zahrnuje 4 hlavní služby, které nám umožňují poskytovat ultimátní vzdálenou podporu:

Vzdálená podpora

- Telefonická asistence a rychlé vyřešení vašich požadavků díky vzdálenému připojení a sdílení plochy

Požadavek podpory

- Flexibilní online přístup k zákaznickému servisu a správa požadavků podpory i prostřednictvím portálu Roche DiaLog

Proaktivní údržba – NOVINKA

- Vzdálený proaktivní monitoring funkčnosti a stability vašich systémů minimalizující riziko jejich výpadku z provozu

Digitální aktualizace

- Pohodlná aktualizace softwaru a informací o testech bez nutnosti přerušení pracovního procesu

Roche Remote CareGiver



Vzdálená podpora

Základními stavebními kameny naší podpory na dálku jsou nástroje vzdálené diagnostiky platformy Roche Remote CareGiver, které umožňují našim specialistům přistupovat k relevantním informacím o laboratorních přístrojích za účelem efektivního řešení hlášených problémů. Vyřizování telefonických požadavků týkajících se analyzátorů **prostřednictvím dostupných softwarových nástrojů, např. sdílením obrazovky**, nám umožňuje urychlit proces jejich řešení, **minimalizovat počet nutných servisních návštěv** anebo zvýšit efektivitu našich techniků.

Požadavek podpory

E-slужba **Požadavek podpory** je druhá **zákaznický nejoceňovanější komponenta platformy Roche Remote CareGiver²** (favorita představíme v těsném závěsu). V případě dotazu nebo potřeby řešení problémů s Roche analyzátorů vám tato služba umožňuje **zadat váš požadavek online několika kliknutími** a hlavně kdykoli, na jakémkoli zařízení a způsobem, který vám nejvíce vyhovuje. Zákaznický servis totiž můžete kontaktovat přes portál **DiaLog**, přes servisní webovou stránku **support.roche.com** nebo nově i pomocí mobilní aplikace **Online Support**.

A jaké jsou hlavní výhody služby Požadavek podpory pro naše zákazníky?

Kromě maximální **flexibility při zadávání požadavků** je to **rychlost zpracování** – online požadavky podpory jsou v centru zákaznické podpory vyřizovány prioritně, každý všední den od 7:00 do 16:00 hod., a v případě potřeby servisního zásahu jsou ve velmi krátkém čase přeměřovány na konkrétního specialistu, který se požadavkem dále zabývá.

Navíc **Požadavek podpory** prošel za poslední období **zásadním upgradem**. O dostupných novinkách této e-slужby si přečtete více v článku „Požadavek podpory v novém“ na str. 47.

Jak kontaktovat centrum zákaznické podpory Roche?

Elektronicky na portále DiaLog:

go.roche.com/PozadavekPodpory

Telefonicky na linkách:

Klinická chemie a imunochemie, IT a transportní systémy

800 105 555

Molekulární a tkáňová diagnostika

800 111 999

Point of Care, krevní plyny, koagulace a analýza moči

800 105 000

Ukažme si fungování **Požadavku podpory** na ilustrativním příkladu ve **3 jednoduchých krocích**:



Na portálu DiaLog v sekci e-slужby vyberete **Požadavek podpory** a prostřednictvím jednoduchého formuláře odešlete váš požadavek servisní podpory ke zpracování.

Roche specialista centra zákaznické podpory požadavek zpracuje, vzdáleně se připojí k vašemu přístroji a navrhne řešení.

Buď situaci vyřešíte okamžitě na dálku, nebo za vámi v případě potřeby vyšleme servisního technika. Ten se dostaví připravený a vybavený správnými součástkami.

Po vyřešení požadavku je jeho status na portálu aktualizován.

Historii řešení požadavku si můžete zpětně zobrazit na pár kliknutí.

Pro zajímavost: Víte, jak v Roche vypadá měsíční statistika vzdálené podpory?³



2600 uživatelů

Každodenní využívání slужby Vzdálená podpora

Průměrně **23** řešených incidentů měsíčně

Rychlé vyřizování požadavků

Průměrné vyřízení **do 30 minut**

Úspora času a nákladů

Servisní návštěvy pouze v případě potřeby a s efektivní přípravou

Spokojenost na obou stranách

Rychlejší řešení požadavků a vyšší produktivita zákaznického provozu



Proaktivní údržba prostřednictvím nástroje Advanced Service Analytics (ASA)

K zajištění maximální doby provozuschopnosti laboratorních přístrojů už dávno nestačí vzdálená správa postavená na principu pouhého reaktivního monitoringu. Současné nároky na laboratoře totiž ideálně vyžadují řešení případných problémů dříve, než vůbec nastanou. I proto v Roche nyní **přistupujeme ke službám vzdálené podpory ještě proaktivněji.**

Nástroj vzdálené správy **Advanced Service Analytics (ASA) Proactive** nám prostřednictvím agregace technických dat analyzátorů obohacených o data algoritmů učících se z procesů laboratorního provozu umožňuje **identifikovat poklesy výkonu přístrojů v laboratoři a řešit je dříve, než se změní v nouzovou situaci.** Hlavním výstupem nástroje ASA Proactive, který usměrňuje další kroky našich servisních specialistů, je tzv. **semaforový dashboard.** Stav analyzátorů je na jedné obrazovce znázorněn pomocí signálů semaforu. Správně fungující přístroje jsou označeny zelenou, přístroje



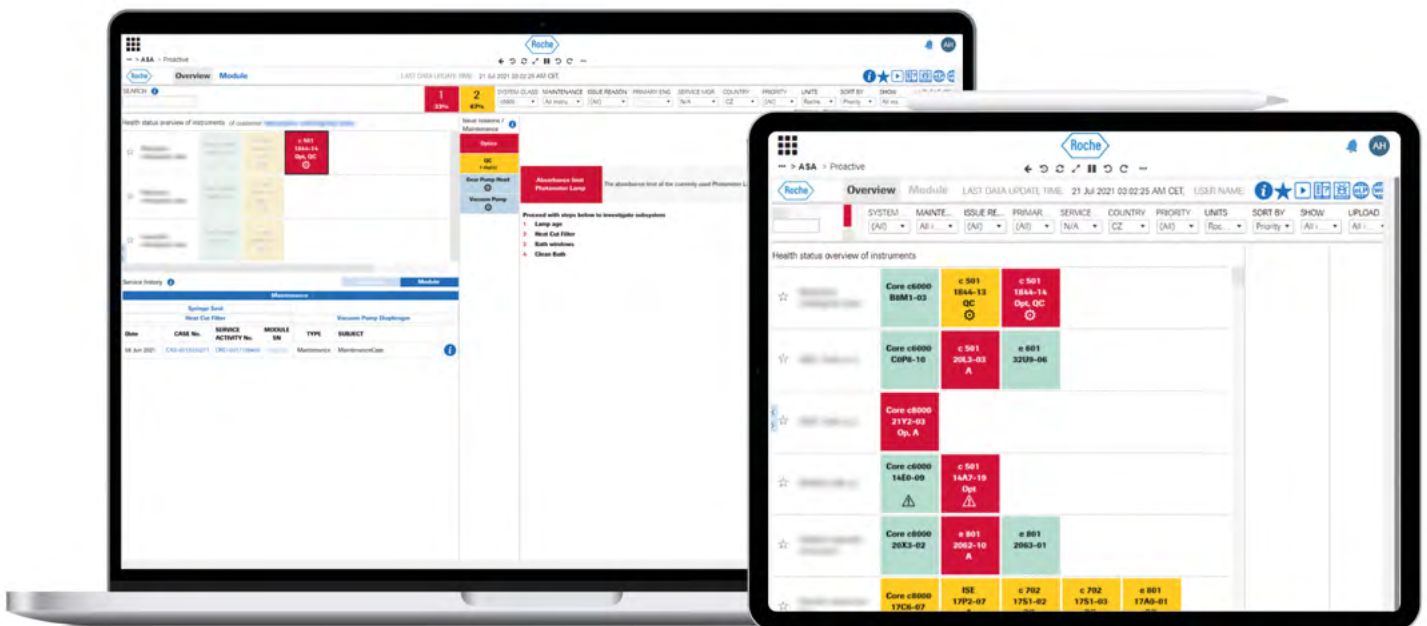
s doporučením zvýšeného monitoringu žlutou a přístroje s rizikem výskytu nežádoucího incidentu červenou barvou.

V současnosti aplikujeme služby proaktivního monitoringu a údržby na systémy **cobas® 6000** a **cobas® 8000** a pracujeme na rozšíření i pro integrovaná řešení **cobas® pro** a **cobas® pure**.

Řešení příčin potenciálního problému dříve, než nastane, nám pomáhá snižovat počet kritických situací a udržovat více

než 99% dobu provozuschopnosti⁴ našich analyzátorů. I proto zákazníci, kteří se zúčastnili globálního pilotního ASA programu, hodnotí **proaktivní údržbu jako nejzásadnější a nejprospěšnější ze současně nabízených služeb platformy Roche Remote CareGiver.**²

V České republice jsme pilotní program proaktivní údržby zahájili u vybraných zákazníků. V blízké době se proto můžete těšit na detailnější popis servisních procesů na pozadí a hlavně na první výsledky!



▲ Obr. 1: Základní dashboard služby ASA Proactive



Digitální aktualizace

Poslední, ne méně důležitou e-sluzbou servisní platformy Roche Remote CareGiver jsou **Digitální aktualizace**. Umožňují **pohodlnou bezpapírovou aktualizaci softwaru a informací o parametrech testů** (formou balíčků elektronické knihovny **cobas e-library**⁵) bez nutnosti manuálního zásahu laboratorního personálu nebo přerušení provozu.

Roche Remote CareGiver umí aktualizace vhodně naplánovat tak, aby proběhly v období s minimálním provozem, třeba v noci, a byly instalovány automaticky. Nejenže tak pomáhá optimalizovat produktivitu a provozní efektivitu laboratoře, ale také udržuje software, přístroje a potřebná data vždy ve správné verzi, kompatibilní s aktuálně platnými normami.

O e-sluzbách servisní platformy Roche Remote CareGiver vás budeme s ohledem na blížící se novinky a aktualizace informovat i nadále.

Informace najdete také na našich webových stránkách roche-diagnostics.cz



Otázka bezpečnosti vašich dat

Při tak velkém množství informací o využívání dat přístrojů v laboratořích našich zákazníků je namísto otázka bezpečnosti. Jsou propojení a přenos informací bezpečné?

Samozřejmě ano. Jakékoli Roche řešení musí splňovat přísné mezinárodní požadavky na bezpečnost dat a osobních údajů a využívat procesy v souladu s osvědčenými postupy. Služby servisní

platformy Roche Remote CareGiver nejsou výjimkou.

Zabezpečení platformy pro vzdálenou podporu vyhovuje certifikacím ISO/IEC 27001, ISO 27017, ISO 27018 a EN ISO 13485, definujícím požadavky na systém managementu bezpečnosti informací, zabezpečení cloudových služeb a ochranu osobních informací ve veřejných cloudech. Kromě toho jsou bezpečnost dat a stabilita platformy neustále monitorovány a auditovány.



Mgr. Anežka Hucíková

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: anezka.hucikova@roche.com

Od začátku září 2020 pracuje na marketingovém oddělení společnosti Roche jako marketingový manažer pro CPS. Má na starosti marketingovou podporu systémů **cobas**® pro centrální laboratoře včetně relevantních softwarových řešení.



Základní informace o zdravotnických prostředcích **cobas**® 6000, **cobas**® 8000, **cobas**® pro, **cobas**® pure najdete na webu go.roche.com/Navody. Podrobné návody k použití naleznete na go.roche.com/CZ_eLabDoc.

LITERATURA A VYSVĚTLIVKY

1. *Srovnání trvání řešení požadavků podpory: vzdálená správa vs. řešení servisním technikem v terénu, 4 743 případů, Indie, 2018.*
2. *Interní výzkum společnosti Roche, 2018. Výzkum zahrnoval zákazníky ze segmentu privátních, státních a univerzitních nemocnic i nemocničních sítí z 38 participujících zemí.*
3. *Interní analýza, globální data za měsíc listopad 2020.*
4. *Doba provozuschopnosti: Procento času, kdy je systém v provozu a funguje, oproti době, kdy systém nefunguje z důvodu neplánovaných incidentů.*

Výpočet: (365 dní / střední doba provozu mezi opravami) × (střední doba opravy + doba dopravy).

5. *Elektronická knihovna cobas® e-library poskytuje kompletní soubor aplikačních dat pro instalaci do analyzátorů a aktuální příbalové informace o testech. E-library je součástí datové stanice cobas® link, která poskytuje bezpečné vzdálené připojení pro přenos dat mezi cobas® systémy v laboratoři a vzdálenou servisní platformou.*



Je nám velkým potěšením informovat vás o spuštění nového e-shopu, který umožní rychle a pohodlně objednat požadované produkty do vaší laboratoře. Tento e-shop je vhodný zejména pro ty z vás, kteří nemáte vlastní interní objednávací systém, objednávejte pomocí tabulek, e-mailem apod.

Nový objednávkový systém produktů Roche Diagnostics

ALEKSANDRA ZUBAC

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Dlouho očekávaný systém nahradí technicky i funkčně zastaralý objednávkový formulář. Objednávky produktů řady CoaguChek®, skupinu přístrojů a spotřebního materiálu POCT a KAPA Roche Sequencing zůstávají prozatím na dosavadním principu objednávek prostřednictvím příslušných webů.

V budoucnu se počítá s plnou integrací celého portfolia Roche Diagnostics produktů do nového systému.

A co vám nový e-shop přináší užitečného?

- Rychlejší a pohodlné vyhledávání položek dle jejich čísla, názvu nebo výběrem ze skupin produktů, případně i dle vaší smlouvy
- Z jednoho pracoviště může objednat i více registrovaných uživatelů
- Vytvoření a úprava seznamů oblíbených položek pro opakované objednávání
- Dostupná historie objednávek a možnost jejich opakování

- Možnost nahrání objednávek ve předem připraveném formátu excel nebo csv

Společně s novým objednávkovým systémem se na portálu DiaLog objeví i komplementární služba **Dokumentace dodávek**, kde si budete moci stáhnout dodací listy, faktury a podívat se na historii svých objednávek.

Přihlašování probíhá přes portál DiaLog, registraci lze zřídit pomocí formuláře přímo na portálu nebo na e-mailu **prague.dialog@roche.com** a zároveň je třeba požádat o zpřístupnění služby e-shopu. Pokud již registraci na DiaLogu máte, můžete nás s požadavkem zpřístupnění e-shopu kontaktovat na mailu: **prague.objednavkydia@roche.com**.

Těšíme se, že si naše nové služby rychle oblíbíte díky užitečným funkcím, které vám umožní pracovat efektivněji, rychleji a že s nimi budete plně spokojeni.

VÍTEJTE, MAREK ANNA Můj účet | Moje objednávky | Moje oblíbené | Rychlá objednávka | Odlhásiť Czech Republic store / Czech Hledání v katalogu Roche

Moje smlouva Centrální Laboratoře POC Testing Výzkumné pracoviště Třávková diagnostika Molekulární diagnostika Ostatní

Vyberte preferovaný způsob objednání

Rychlá objednávka

Zvolte možnost zadání rychlé objednávky:

1. Nahrát CSV nebo soubor xls.
2. Zadat manuálně zboží a množství.

Zobrazit moje oblíbené položky

Otjednejte ze seznamu oblíbených položek nebo si vytvořte nový seznam.

Nakupovat produkty dle smlouvy

Procházet produkty podle mé smlouvy



Aleksandra Zubac

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: aleksandra.zubac@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje od roku 2007. Na finančním oddělení mezi tabulkami, čísly a pohledávkami strávila sedm let. Od roku 2015 má na starosti oddělení logistiky a správy pohledávek. Se svým týmem se stará o to, aby všechny objednávky zákazníků byly vyřízeny správně a včas. Radost jí dělá poslouchání hudby, pěstování květin, turistika, lyžování, jóga a fitness.



Již šest let pro vás ve Varšavě zajišťujeme podporu portfolia produktů Roche Diagnostics. V této chvíli zde pracuje 48 technických a aplikačních specialistů, kteří přijímají požadavky na podporu z 8 zemí střední a východní Evropy, přičemž 9 z nás se stará přímo o Českou republiku.

Varšavské centrum podpory zákazníka (RCSC Hub)

Ing. PETR JUŘÍK, Ph.D.

Roche Diagnostics, Centrum zákaznické podpory

Naše práce zaprvé spočívá v kontaktu s vámi, našimi zákazníky, ať již přes systém DiaLog, telefonicky nebo e-mailem, a v přijetí vašeho požadavku týkajícího se

dohledáme. V případě technických nebo aplikačních problémů se pokusíme problém vyřešit buď tím, že vás k řešení navedeme přes telefon, a to použitím

velmi úspěšně. Daří se nám takto vyřešit okolo 60 % všech technických a aplikačních problémů, což znamená, že můžete pokračovat v práci a nemusíte čekat na výjezd technika a zahájení akce nápravy. V případě, že se nám nepodaří problém vyřešit vzdáleně, zjistíme maximum informací a zajistíme pro vás na nejbližší vhodný termín návštěvu technika.

V čem ale spočívá největší výhoda varšavského Hubu? V tom, že můžeme čerpat ze zkušeností zahraničních kolegů, a to jak těch, kteří s námi sedí přímo ve Varšavě, tak z úzké spolupráce mezi dalšími centry zákaznické podpory, která jsou rozmístěná po celém světě – například třeba v Dubaji, Mannheimu nebo Sao Paulu. Pravidelně se setkáváme jak v rámci varšavských skupin, tak podle svých specializací s kolegy ze zahraničí, abychom prodiskutovali novinky ze světa diagnostiky, nejnovější změny u přístrojů a řešení neobvyklých situací. Tato spolupráce nám umožňuje zrychlit nalezení optimálního řešení i pro vás.

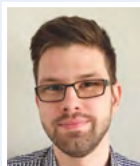
Naše práce ale tímto nekončí. Fungujeme také jako mezinárodní tréninkové centrum jak pro naše nové specialisty, tak pro vás, naše zákazníky. Dále organizujeme semináře pro studenty vysokých škol nebo například prezentace nových produktů pro zákazníky i kolegy u nás v Roche.

To samozřejmě není o nás vše. Pokud se chcete podívat, kdo je „ten na druhém konci“, zjistit aktuální informace o kontaktu na nás a prohlédnout si fotografie, jak to u nás vypadá, neváhejte a podívejte se na naši webovou stránku go.roche.com/CentrumPodpory.



aplikační nebo technické podpory. Druhým krokem je sbírání potřebných informací a triáž problémů. V případě otázek vztahujících se k přístrojům vám rovnou odpovíme nebo potřebné informace

technologie Bitnamic Connect, která nám umožní podívat se do vaší laboratoře přes kameru vašeho telefonu (pokud nám to umožníte), nebo vzdáleným připojením k přístroji, kde je to možné – v tomto jsme



Ing. Petr Juřík, Ph.D.

Roche Diagnostics, Centrum zákaznické podpory

Kontakt: petr.jurik@roche.com

Od počátku března 2020 pracuje v Regionálním centru zákaznické podpory (RCSC) společnosti Roche jako aplikační specialista. Specializuje se na podporu zákazníků používajících Point-of-care přístroje a analyzátoře krevních plynů a moči.



V červnu jsme spustili novou verzi e-sloužby Požadavek podpory, která kromě stávajících funkcí nabídne uživatelům nové možnosti při vytváření požadavků a přehled o stavu přístrojů.

Požadavek podpory v novém

Ing. Mgr. BARBORA MOTLOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Vylepšená verze e-sloužby pokryje další potřeby vaší laboratoře a zjednoduší řešení vašich servisních požadavků.

Kromě zcela nového uživatelského prostředí vám nabídne tyto nové funkce:

- **Digitální provozní deník** vám umožní vytvářet záznamy o přístrojích pouze pro potřeby laboratoře.
- **Grafický přehled** o všech vašich požadavcích i záznamech digitálního provozního deníku slouží jako rychlý přehled o stavu instrumentů.
- **Samostatná mobilní aplikace** poskytuje plnohodnotné funkce webové verze ve vašem mobilním zařízení a umožní vám rychlejší přístup ke službě.

Online Support
F. Hoffmann-La Roche



ZÍSKAT

<https://dialog.roche.com>

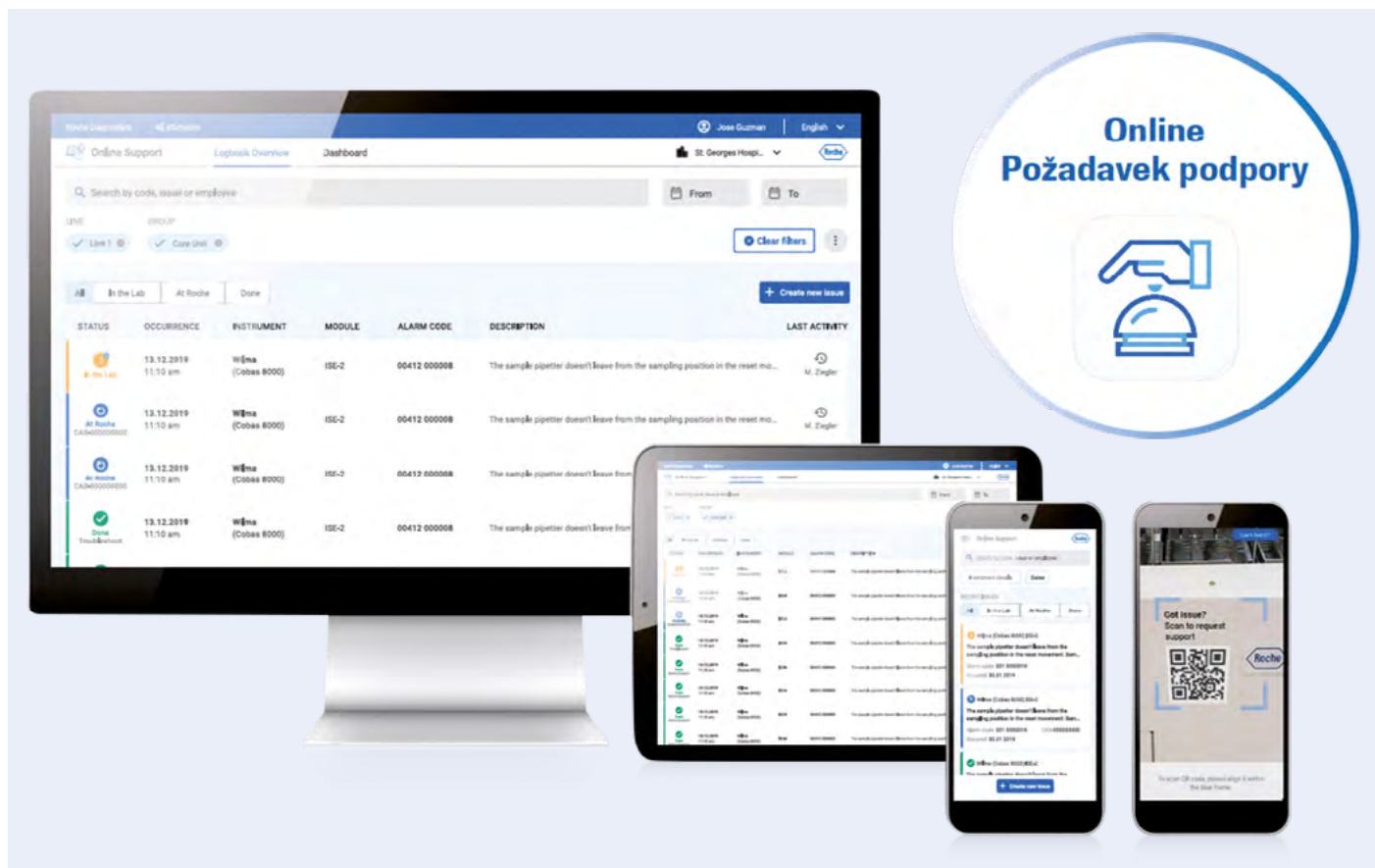


Sériové číslo
1122-09

Instrument
cobas e 411

Umístění
Roche Diagnostics





Online Požadavek podpory



Mobilní aplikace

Aby byla služba co nejdosazitelnější, vytvořili jsme pro vás i mobilní aplikaci, kterou si můžete nainstalovat do chytrého telefonu nebo tabletu. Mobilní aplikace disponuje stejnými funkcemi jako webová verze.

Kromě toho přináší možnost skenování QR kódu v průběhu tvorby požadavku pro rychlou identifikaci přístroje. Pokud byste chtěli QR kódy umístit na přístroje ve vaší laboratoři, tak se nám ozvěte.

Zajistíme jejich tisk i umístění na přístroje.

Nechce se vám do vašeho telefonu instalovat aplikaci? Nevadí – webová stránka **support.roche.com** se automaticky přizpůsobí vašemu telefonu a můžete ji tak pohodlně používat i bez instalace aplikace, včetně možnosti skenování QR kódů.



Jak se na novou e-službu dostanete:

- přes portál **DiaLog** dialog.roche.com
- přímo přes stránku support.roche.com
- pomocí mobilní aplikace **Online Support**

Další informace a návody najdete na stránce go.roche.com/PozadavekPodpory



Ing. Mgr. Barbora Motlová

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: barbora.motlova@roche.com

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



Způsob, jakým v Roche podepisujeme smlouvy, se může zprvu jevit jako marginální záležitost. Ve skutečnosti se ale jedná o jeden z mála důležitých bodů strategie, která nás vede k inovaci a zjednodušování interních procesů. V roce 2021 se nám podařilo dosáhnout elektronizace více než 95 % podepsaných smluv. Posunout pomyslnou hranici ještě dál ke 100 % bude možné až poté, co na tuto změnu budou připraveni zbývající subjekty (naši zákazníci a dodavatelé), s nimiž smlouvy zatím uzavíráme v tištěné formě.

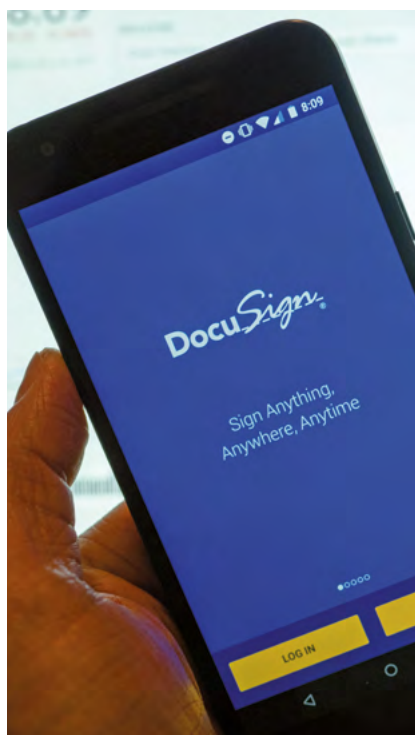
Smlouvy již pouze elektronicky. Digitální evoluce v Roche

JAKUB ELLIOT MÍL

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Aplikace DocuSign

S některými subjekty jsme již delší čas smlouvy podepisovali za použití kvalifikovaných elektronických certifikátů. Touto možností však disponovala jen menší část těch, s nimiž smlouvy uzavíráme, a proto jsme se rozhodli hledat doplněk ke stávajícímu řešení, který by nám umožnil pokrýt i zbytek. Zvolili jsme aplikaci DocuSign, která je v Roche globálně upřednostňovaným řešením.



Výhody pro naše zákazníky a dodavatele

Při použití DocuSign máme v jakýkoliv čas dokonalý přehled o všech dokumentech, které jsou v podpisovém procesu, vidíme, kdo si dokument zobrazil, kdo ne, komu již přišla upomínka apod.

Naši zákazníci a dodavatelé si nemusí nic stahovat, nemusí se nikde registrovat a za podpis nic neplatí – zkrátka jim přijde e-mail, kliknou na tlačítko a přidají do dokumentu svůj podpis, přičemž všechno probíhá v jednom okně internetového prohlížeče na počítači nebo telefonu. Veškeré náklady za službu DocuSign hradí Roche.

Toto řešení je nejenom rychlé a velice jednoduché, nýbrž i flexibilní – podepisování dokumentů můžeme v případě potřeby přizpůsobit i na míru druhé smluvní straně, například pokud chce, aby byl dokument ještě elektronicky parafovaný nebo aby v kopii poté přišla notifikace některým dalším osobám.

DocuSign je bezpečný a kromě šifrovaného připojení nabízí možnost ověřit totožnost uživatele pomocí PIN kódu nebo SMS zprávy (podobně jako například při přihlašování do internetového bankovníctví).

Díky tomuto přístupu se nám rovněž daří naplňovat jeden z důležitých cílů Roche: snižovat dopad na životní prostředí, neboť při každém podpisu smlouvy není třeba používat papíry, tisk ani služby dopravce. Jsme tak Roche #evergreener.



Kdy je možné DocuSign použít a kdy ne

DocuSign v současné době používáme při podepisování smluv s tzv. soukromoprávními podepisujícími, tedy s lékaři, soukromými společnostmi nebo se zahraničními subjekty. S ohledem na současnou právní úpravu nepoužíváme DocuSign při uzavírání pracovněprávních smluv nebo smluv s těmi, koho nazýváme jako veřejnoprávní podepisující, jde zejména o fakultní či krajské nemocnice, v těchto případech používáme kvalifikované elektronické certifikáty.

Nabízíme pomocnou ruku

Máme-li uzavřít nějakou smlouvu se zákazníkem nebo dodavatelem, který nemá doposud zkušenosti s žádnou formou elektronického podepisování, velice rádi při této příležitosti komukoliv pomůžeme – vysvětlíme detailně principy jednotlivých řešení a jejich výhody. Chceme pomoci i ostatním být #evergreener jako Roche.

Jak to funguje v praxi

Jakmile máme odsouhlasené znění smlouvy, vytvoříme v DocuSign tzv.



obálku, do které vložíme dokumenty k podpisu, informace o podepisujících osobách atd. Tuto obálku následně pošleme elektronicky k podpisu nejprve do Roche a poté druhé smluvní straně. Každému podepisujícímu přijde z DocuSign e-mail (označený jménem té osoby, která ohledně smlouvy komunikovala, a opatřený logem Roche). Po kliknutí na odkaz a zadání PIN kódu, který je součástí e-mailu, se otevře náhled

dokumentu k podpisu. Pak už pouze stačí přesunout se na místo, kde se dokument má podepsat, kliknout na tlačítko „podepsat“ a přidat svůj elektronický podpis (ten je možné nakreslit buď myší, nebo prstem, anebo přidat z předvybraných stylů). Po podpisu všemi osobami se dokument opatří elektronickým certifikátem DocuSign. Závěrem DocuSign odešle všem kontaktním osobám notifikaci s podepsaným dokumentem.



Jakub Elliot Míl

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: jakub.mil.jm1@roche.com

V právním oddělení Roche Diagnostics pracuje od začátku roku 2018 na pozici Contract & Risk Management Consultant. Studoval na Právnické fakultě Univerzity Karlovy. Řadu let je veganem a ve volném čase rád sedá na horské kolo a dá si trail – nejraději v okolí Podkrkonoší, odkud pochází.



Je tady léto, doba dovolených, máme více času setkávat se s kamarády, rodinou a užívat si teplých letních večerů. Pokud se ale ocitnete v roli hostitele, asi si budete lámat hlavu s tím, jaké občerstvení připravit. Ráda vařím, ráda lidi hostím, a tak mám už několik osvědčených receptů na jídlo, které je rychle připravené, a vaši hosté budou nadšeni. Kuřecí křídla připravuji snad každé návštěvě a všichni chtějí recept, parmazánové twisty se skvěle hodí k vínu a pro milovníky sladkého nechybí rychlovka v podobě nepečeného skleničkového cheesecaku.

Rychlé menu pro hosty

Mgr. TEREZA MIKULOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kuřecí křídla

Na 4 porce budete potřebovat:

cca 24 kuřecích křídel, 3 stroužky česneku, 10 cm zázvoru, 2 stonky citronové trávy, 2 lžičky slunečnicového oleje, 3 lžičky kečupu, 5 lžic sójové omáčky, chilli podle chuti.

Oloupejte a nastrouhejte zázvor a česnek, citronovou travu zbavte vrchní vrstvy a nejmenší ji nasekejte, přidejte olej, kečup, sójovou omáčku a pořádně promíchejte. Křídla v kloubu překrojte, aby vznikly dvě části, obalte v marinádě a naskládejte na plech vyložený pečicím papírem. Křídla pečte cca 45 minut na 200 stupňů. Upečená křídla podávám s nakrájenou mrkví, okurkou, dipem z jogurtu (s česnekem či bylinkami) a bagetkou.

Tip: Pokud nemáte rádi upatlané ruce a obírání kostí, můžete do marinády naložit kuřecí prsa a následně je opéct na grilu.

Parmazánové twisty z listového těsta

Na 24 twistů budete potřebovat:

600 g listového těsta, 3 lžičky bazalkového nebo rajčatového pesta, 2 lžičky strouhaného parmazánu, 1 vejce na potřetí těsta.

Listové těsto rozválejte na dvě stejné placky, nejlépe do obdélníků. Jedno těsto potřete pestem a přikryjte druhým těstem tak, aby byly dvě placky na sobě a mezi nimi bylo pesto. Z celé placky nakrájejte asi 2 cm široké proužky. Jednotlivé proužky

poté zamotejte do twistu – nadzvedněte konce proužku a točte proti sobě, jako kdybyste ždímalí hadr. Zamotané proužky položte na plech vyložený pečicím papírem, potřete vajíčkem, posypejte parmazánem a pečte na 180 stupňů přibližně 15 minut.

Cheesecake do skleničky

Na 4 porce budete potřebovat:

180 g máslových sušenek, 40 g rozpuštěného másla, 1 lžičku skořice, 250 g tvarohu, 250 g ricotty, 60 g cukru, šťávu z jednoho citronu, vanilkový lusk, ovoce na ozdobení.

Sušenky rozmixujte na drobečky, přidejte skořici, rozpuštěné máslo a pořádně zpracujte, aby vznikla sušenková drobenka. Tvaroh, ricottu, cukr, šťávu z citronu a vnitřek vanilkového lusu smíchejte do hladkého krému. Připravte si skleničky, na dno dejte sušenky, na ně krém a poté zase sušenky, krém a navrch ovoce. Pokud nemáte čerstvé ovoce, dejte povařit mražené ovoce s troškou cukru a tuto „omáčku“ použijte navrch.

Přeji krásné léto a samé spokojené hosty.



Mgr. Tereza Mikulová

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: tereza.mikulova@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje od začátku roku 2021 na pozici Contract & Tender Specialist na Legal & SRQ oddělení, kde má na starosti především veřejné zakázky, přípravu smluv a regulaci reklamy. Ve volném čase ráda cestuje, čte, poslouchá hudbu, vaří a peče.

Určeno pro odborné pracovníky ve zdravotnictví.

Vychází čtvrtletně, uzávěrka tohoto čísla: 31. dubna 2021. 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 2021. Registrace MK ČR 7374, ISSN 1214-7672.

Foto na obálce: Ilustrace představující infekci COVID-19 v krevním řečišti (autor Shane54). Doplněno siluetou lidského srdce (autor LuckyStep) a křivkou EKG (autor Michiru13), vše Shutterstock.

