

LABFORUM

Nowe trendy w **diagnostyce**

nr **77**



Szanowni Państwo,

COVID-19, lockdown, szczepienia, lockdown, COVID-19... niestety nasze codzienne życie jest nadal zdominowane przez kwestie związane z pandemią, a my jesteśmy coraz bardziej zmęczeni tą przytłaczającą rzeczywistością. Ostatnio zauważyłam, że nawet rozmowy z przyjaciółmi niemal natychmiast schodzą na tematy dotyczące szczepień, zdalnego nauczania, przypadków zakażenia wśród znajomych czy rodziny. Jest to bardzo frustrujące, ale w dużej mierze wynika także z niepewności i braku odpowiedzi na szereg istotnych pytań, np. czy szczepionka będzie nas skutecznie chronić przed zakażeniem? czy dzięki szczepieniu powrócimy do normalności? czy musimy przygotować się na walkę z coraz to nowymi mutacjami wirusa? czy będzie jeszcze gorzej? jak to się dzieje, że pomimo tych wszystkich restrykcji wciąż rośnie liczba zakażeń? A przede wszystkim jak długo jeszcze...?

W najnowszym numerze kwartalnika LabForum my także skupimy się na niektórych aspektach dotyczących pandemii COVID-19, a mianowicie na nietypowych i nieoczekiwanych konsekwencjach zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Prof. CMKP dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska przybliży problem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u kobiet w ciąży. Jak się również okazało, zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może skutkować licznymi powikłaniami kardiologicznymi, w tym także odległymi - prof. IK dr hab. n. med. Przemysław Leszek aktualizuje doniesienia na ten temat.

Innym niezwykle istotnym skutkiem pandemii jest jej wpływ na opiekę nad pacjentami niecoronawirusowymi. Zwłaszcza diagnozowanie nowych przypadków, np. chorób nowotworowych, rodzi poważne obawy i stanowi narastający problem. Dr Aleksandra Grela-Wojewoda opisuje sytuację polskich pacjentów onkologicznych w dobie wirusa SARS-CoV-2. Na szczęście nawet w tych trudnych czasach możemy obserwować postępy w zakresie diagnostyki nowotworów. Zespół uznanych specjalistów ze Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej dzieli się swoimi doświadczeniami dotyczącymi zastosowania metody SISH w ocenie amplifikacji genu HER2 oraz dokonuje przeglądu stosownej literatury.

Ponadto pragniemy przedstawić nasze nowe rozwiązanie - Roche Inventory Solution (RIS), opracowane w celu ułatwienia zamawiania odczynników laboratoryjnych i wyrobów medycznych jednorazowego użytku. Mgr Elżbieta Grajoszek z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kaliszu opowiada nam o swoich doświadczeniach dotyczących praktycznego wykorzystania tego narzędzia.

Od pewnego czasu wiemy o wprowadzeniu nowego Rozporządzenia w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (UE) 2017/746 (Rozporządzenie IVDR). Rozporządzenie to ma na celu dostosowanie przepisów UE do postępu technologicznego i zmian zachodzących w naukach medycznych, a także zapewnienie bezpieczeństwa i wydajności wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro obecnych na europejskim rynku. Rozporządzenie IVDR weszło w życie 26 maja 2017 r. z 5-letnim okresem przejściowym, co pozwoliło naukowcom i producentom wdrożyć nowe rozwiązania, a dostawcom dostosować się do wymogów obowiązujących rozporządzeń, dotyczących wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (wyroby IVD). Nowe Rozporządzenie ma na celu poprawę jakości, bezpieczeństwa oraz wiarygodności tych wyrobów. Joanna Magierska z Działu Rejestracji, Regulacji i Jakości Roche Diagnostics przedstawia kroki podjęte przez naszą firmę w celu implementacji postanowień Rozporządzenia IVDR.

Zapraszam zatem do zapoznania się z interesującymi doniesieniami, zaprezentowanymi na łamach najnowszego numeru kwartalnika LabForum z nadzieją, że już wkrótce uda nam się uwolnić od pandemicznych ograniczeń i obostrzeń, co pozwoli nam śmiało pomyśleć o najbliższej przyszłości i o wymarzonym i zasłużonym letnim wypoczynku.



Z najlepszymi życzeniami

Karen Vroonhof

Dyrektor Marketingu, Roche Diagnostics Polska

Spis treści

<i>Aktualna sytuacja pacjenta onkologicznego w Polsce w dobie infekcji SARS-CoV-2.</i>	3
<i>Zakażenie SARS-CoV-2 u kobiet ciężarnych.</i>	5
<i>Zakażenie SARS-CoV-2, a powikłania ze strony układu krążenia.</i>	8
<i>Ocena amplifikacji genu HER2 w raku sutka przy pomocy techniki SISH okiem praktyka.</i>	13
<i>Roche Inventory Solution (RIS).</i>	19
<i>Roche Diagnostics pierwszym wytwórcą wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro, który uzyskał certyfikat zgodności z IVDR dla setek produktów.</i>	21

Aktualna sytuacja pacjenta onkologicznego w Polsce w dobie infekcji SARS-CoV-2

dr n. med. Aleksandra Grela-Wojewoda, Specjalista Chorób Wewnętrznych, Specjalista Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie, Klinika Onkologii Klinicznej

11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO - World Health Organization), w krótkim czasie po tym jak w grudniu 2019 r. w Chinach w prowincji Wuhan wystąpiły masowe zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, które w bardzo szybkim tempie rozprzestrzeniały się na kolejne kraje, ogłosiła pandemię^[1]. Choroba została wywołana przez zakażenie wirusem – SARS-CoV-2 należącym do rodziny Coronaviridae, podobnie jak wywołujące zespoły ostrej niewydolności oddechowej wirusy: SARS-CoV i MERS-CoV^[2]. Wirus SARS-CoV-2 prowadzi do rozwinęcia się choroby COVID-19 i jest pierwszym wirusem z tej rodziny, który wywołał pandemię w XXI wieku i stanowi zagrożenie dla ludzi na całym świecie.

Pacjent onkologiczny w obliczu pandemii COVID-19

Symptomatologia COVID-19 jest bardzo różnorodna i jest efektem interakcji pomiędzy SARS-CoV-2 a organizmem. Rozwój infekcji jest inicjowany przez związanie białka kolca (S, ang. spike) SARS-CoV-2 z zewnątrzkomórkową domeną receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), w komórkach nabłonka układu oddechowego^[3]. Przebieg infekcji zależy od zjadliwości, miana oraz genetyki SARS-CoV-2 oraz czynników zależnych od gospodarza. Duże znaczenie dla przebiegu infekcji ma wiek, płeć, stan układu immunologicznego, genetyka (w szczególności geny HLA) oraz choroby towarzyszące^[4]. Konsekwencje COVID-19 mogą być szczególnie ciężkie i nieprzewidywalne u osób z obniżoną odpornością i/lub współistnieniem aktywnej choroby nowotworowej. Osoby w wieku podeszłym, współistnieniem otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i/lub choroby nowotworowej mają uszkodzony układ odpornościowy, który w razie infekcji SARS-CoV-2 nie jest w stanie efektywnie przeciwdziałać zakażeniu. W tej grupie chorych ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 jest wyjątkowo duże^[5]. Szczególnie choroba nowotworowa może być związana ze stanem immunosupresyjnym. Dodatkowo stosowane terapie takie jak leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia) czy radioterapia powodują pogłębienie się zaburzeń w układzie odpornościowym^[6,7]. Pacjenci leczeni onkologicznie są również bardziej narażeni na poważne konsekwencje COVID-19 takie jak wstrząs septyczny, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome), powikłania zatorowo-zakrzepowe czy ostry zawał serca^[8,9]. W obecnym czasie pandemii COVID-19 diagnostyka i opieka nad chorymi onkologicznymi jest bardzo trudna. W obliczu nowego zagrożenia na całym świecie nastąpiła reorganizacja opieki medycznej. W praktyce klinicznej onkologowie stają przed dylematem jak właściwie równoważyć ryzyko narażenia na COVID-19 z prowadzeniem skutecznej/bezpiecznej diagnostyki i terapii onkologicznej^[10]. Konsekwencją reorganizacji opieki medycznej i wprowadzenia teleporad jest często brak bezpośredniego kontaktu lekarza z chorym, co wprawdzie zmniejsza ryzyko zakażenia, ale jednocześnie może wpłynąć istotnie na opóźnienie rozpoznania nowotworu. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na opóźnienie procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest odkładanie wizyty u lekarza przez pacjenta w obawie przed zakażeniem COVID-19. Ponadto często dochodzi do zmiany harmonogramu wizyt z powodu zaistnienia infekcji SARS-CoV-2 i/lub konieczności izolacji, co dotyczy zarówno personelu medycznego jak i pacjentów. W celu zapewnienia wysokiego standardu opieki/terapii/diagnostyki pacjentom onkologicznym oraz wsparcia wysiłków onkologów, główne stowarzyszenia onkologii kli-

nicznej takie jak: Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, American Society of Clinical Oncology), Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, European Society for Medical Oncology), i Włoskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica) opublikowały wytyczne skierowane zarówno do onkologów jak i pacjentów^[11]. Światowe wytyczne koncentrują się na dwóch głównych celach: konieczności minimalizacji wizyt w szpitalu, hospitalizacji oraz prewencji powikłań leczenia przeciwnowotworowego. W celu skrócenia czasu spędzanego przez chorych w szpitalu należy dążyć (jeśli jest taka możliwość) do przejścia z terapii dożylnych na terapie podskórne i doustne prowadzone w domu. U chorych leczonych paliatywnie, aby zapobiec powikłaniom hematologicznym (neutropenia, limfopenia) zaleca się ograniczenie stosowania mielotoksycznych cytostatyków, a w wybranych przypadkach należy decydować się na leczenie objawowe/paliatywne^[12]. Wprawdzie sama terapia onkologiczna nie zwiększa ryzyka zakażenia, ale osłabienie systemu immunologicznego podczas terapii powoduje, że w tej grupie chorych przebieg COVID-19 może być bardziej gwałtowny i wiązać się z poważnymi powikłaniami^[13]. Do tej pory niewiele wiemy na temat realnego wpływu COVID-19 na przebieg i wyniki leczenia przeciwnowotworowego. Wyciągane wnioski przez panele ekspertów opierają się na krótkotrwałej obserwacji „pacjenta onkologicznego” w dobie pandemii i nie pochodzą z wielośrodkowych badań klinicznych. Od początku pandemii zarejestrowano (strona Clinicaltrials.gov) wiele badań klinicznych prowadzonych u pacjentów onkologicznych w kontekście pandemii COVID-19. Badania mają charakter zarówno obserwacyjny jak i interwencyjny. Ich wyniki zapewne odpowiedzą na szereg pytań nurtujących onkologów, dotyczących związku między nowotworem, terapią przeciwnowotworową a COVID-19. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, w oparciu o zalecenia światowe, przedstawiło stanowisko polskich ekspertów odnośnie leczenia systemowego, które ma ułatwić polskim onkologom optymalne planowanie i prowadzenie terapii przeciwnowotworowej^[14]. W tabeli 1. zebrano podstawowe/ogólne założenia przedstawione w dokumencie.

Szczepienia chorych onkologicznych

Stanowisko światowych (ASCO), europejskich (ESMO) i polskich (PTOK) towarzystw onkologii klinicznej odnośnie szczepień przeciw SARS-CoV-2 jest spójne. Chorzy na nowotwory złośliwe aktywne leczeni oraz przed upływem 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej są obciążeni większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 i powinni być szczepieni bez względu na wiek. Szczepienie tej grupy chorych stanowi priorytet.

Tabela 1.

Leczenie systemowe chorych na nowotwory łagodne w trakcie pandemii SARS-CoV-2 – kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

1. Zalecenia postępowania w zakresie przeciwnowotworowego leczenia systemowego w okresie pandemii SARS-CoV-2 nie są oparte na wynikach prospektywnych badań i w największym stopniu uwzględniają obserwacje dotyczące postępowania w innych zakażeniach oraz opinie ekspertów.
2. Najważniejszym elementem postępowania jest przeciwdziałanie szerzeniu się zakażenia według typowych zasad zalecanych w sytuacjach zagrożenia epidemicznego.
3. Systemowe leczenie przeciwnowotworowe powinno być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad.
4. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno również obejmować postępowanie w sytuacjach powikłań.
5. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno być szczególnie przestrzegane w przypadku postępowania o założeniu radykalnym.
6. Przerywanie lub zaniechanie kontynuowania systemowego leczenia o założeniu radykalnym w sytuacji pandemii SARS-CoV-2 nie ma naukowego uzasadnienia.
7. Rozpoczynanie systemowego leczenia uzupełniającego może być w ściśle uzasadnionych sytuacjach klinicznych zastąpione ścisłą obserwacją. Należy rozważyć stosowanie jednej spośród możliwych do wykorzystania metod lub skrócenia długości całego leczenia.
8. Postępowanie w ramach systemowego leczenia przeciwnowotworowego o założeniu paliatywnym powinno być kontynuowane, przy czym możliwe jest modyfikowanie schematów i dawek w zależności od indywidualnych sytuacji.
9. Modyfikowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego z założeniem paliatywnym może obejmować szersze korzystanie z leków w postaciach doustnych lub wykorzystanie leczenia metronomicznego.
10. Stosowanie profilaktyczne leków przeciwwirusowych nie ma uzasadnienia naukowego.
11. Stosowanie profilaktyki granulopoetykami w czasie stanu zagrożenia epidemicznego powinno być stosowane u chorych z grupy pośredniego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej.
12. Każdy chory z podejrzeniem COVID-19 przed przyjęciem w ośrodku onkologicznym powinien mieć wykluczoną infekcję SARS-CoV-2 zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Głównego Inspektoratu Sanitarnego i Ministerstwa Zdrowia.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie utrudnienia i zagrożenia związane z pandemią oraz sytuację kliniczną pacjenta onkologicznego należy indywidualizować terapię w taki sposób aby z jednej strony

chronić chorych na nowotwór przed COVID-19, ale jednocześnie zagwarantować skuteczne/optimalne leczenie przeciwnowotworowe. U chorych leczonych paliatywnie opóźnienie lub deeskalacja terapii jest uzasadniona, natomiast u pacjentów leczonych radykalnie powinniśmy dążyć do utrzymania intensywności terapii^[16].

Piśmiennictwo

- Chan, Jasper Fuk-Woo, et al. "A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster." *The Lancet* 395.10223 (2020): 514-523.
- Cui, Jie, Fang Li, and Zheng-Li Shi. "Origin and evolution of pathogenic coronaviruses." *Nature Reviews Microbiology* 17.3 (2019): 181-192.
- Wan, Yushun, et al. "Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus." *Journal of virology* 94.7 (2020).
- Li, Xiaowei, et al. "Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19." *Journal of pharmaceutical analysis* 10.2 (2020): 102-108.
- Bhatt, Kinal, et al. "COVID-19 Pathophysiology and Clinical Effects on Multiple Organ Systems: A Review." *AJIR Preprints* (2020).
- Wargo, Jennifer A., et al. "Immune effects of chemotherapy, radiation, and targeted therapy and opportunities for combination with immunotherapy." *Seminars in oncology*. Vol. 42. No. 4. WB Saunders, 2015.
- Gonzalez, Hugo, Catharina Hagerling, and Zena Werb. "Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression." *Genes & development* 32.19-20 (2018): 1267-1284.
- Tan, Juan, and Chao Yang. "Prevention and control strategies for the diagnosis and treatment of cancer patients during the COVID-19 pandemic." *British journal of cancer* 123.1 (2020): 5-6.
- Wang, Hanping, and Li Zhang. "Risk of COVID-19 for patients with cancer." *The Lancet Oncology* 21.4 (2020): e181.
- Kutikov, Alexander, et al. "A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19." (2020): 756-758.
- Hanna, Timothy P., Gerald A. Evans, and Christopher M. Booth. "Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic." *Nature Reviews Clinical Oncology* 17.5 (2020): 268-270.
- van de Haar, Joris, et al. "Caring for patients with cancer in the COVID-19 era." *Nature Medicine* 26.5 (2020): 665-671.
- Saini, Kamal S., et al. "Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research." *The Lancet Haematology* 7.6 (2020): e432-e435.
- Wysocki, Piotr J., et al. "Leczenie systemowe chorych na nowotwory łagodne w trakcie pandemii SARS-CoV-2—kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej." *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja* 6.2 (2020): 57-68.
- <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vvaccination>. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer
- Moujaess, Elissar, Hampig Raphael Kourie, and Marwan Ghosn. "Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: a systematic review of current evidence." *Critical reviews in oncology/hematology* (2020): 102972.

Zakażenie SARS-CoV-2 u kobiet ciężarnych

*Dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP,
II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego*

Ciąża jest szczególną sytuacją w życiu kobiety. Ponieważ jajo płodowe prezentuje zarówno antygeny matczyne, jak i ojcowskie, teoretycznie powinno być traktowane przez organizm kobiety jako ciało obce. Ciąża jest więc analogiem przeszczepionego narządu. Jest to jednak przeszczep o szczególnych własnościach, ponieważ samoistnie aktywnie indukuje on supresję odpowiedzi immunologicznej na własne antygeny. Okres ciąży wiąże się z przestrojeniem układu odpornościowego przede wszystkim w zakresie odpowiedzi komórkowej, przy zachowanych, praktycznie niezmiennych mechanizmach odpowiedzi humoralnej.

Zmiany te ze względu na rolę odpowiedzi komórkowej w odporności przeciwwirusowej mogą zwiększać ryzyko infekcji wirusowych lub nasilić ich rozwój. Ich podłoże związane jest z działaniem hormonów. Wydzielany w dużym stężeniu w ciąży progesteron hamuje aktywność limfocytów T, a estrogeny pobudzają funkcję komórek supresorowych i zwiększają ilość aktywnych neutrofilów. Zmiany immunologiczne mają miejsce już w I trymestrze ciąży. Ludzka gonadotropina kosmówkowa hamuje komórki NK i nasila proliferację limfocytów T. Wszystko to może sprzyjać większej częstości zakażeń wirusowych w populacji kobiet ciężarnych.

SARS-CoV-2 to nowy wirus RNA z rodziny Coronaviridae, genetycznie podobny do wirusa SARS, który był przyczyną epidemii w 2002 r. Został zidentyfikowany pod koniec 2019 r. w Wuhan w Chinach. Wirus szybko rozprzestrzenił się, powodując epidemię w Chinach, a następnie w kolejnych krajach na całym świecie. W marcu 2020 r. WHO ogłosiło pandemię. Według danych Coronavirus Resouce Center na dzień 1 lutego 2021 roku na świecie zarejestrowano ponad 103 miliony przypadków zakażenia wi-

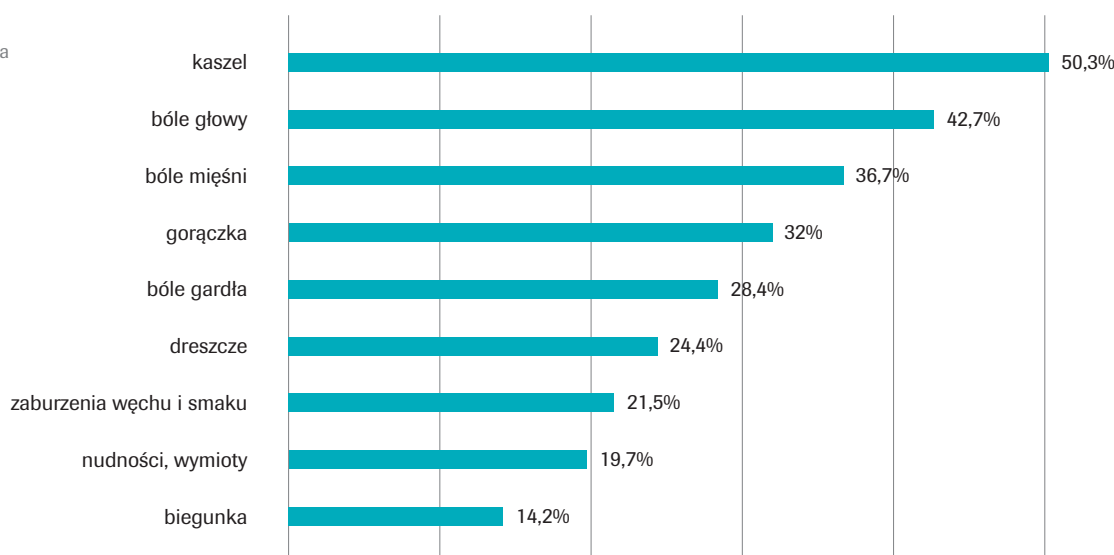
rusem SARS-CoV-2. W USA zdiagnozowano ponad 26 milionów zakażonych. 2 kolejne kraje z największą liczbą zakażonych osób to Indie (ponad 10 mln) i Brazylia (ponad 9 mln)^[1]. W Polsce zakażeniu uległo ponad 1,5 mln osób^[2].

Zakażenie SARS-CoV-2 u ciężarnych

Na podstawie danych zebranych przez Centers for Disease Control and Prevention opracowano informacje, dotyczące przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u kobiet w ciąży. Zebrano 23 434 przypadki i na ich podstawie określono częstość występowania poszczególnych objawów zakażenia w populacji ciężarnych. Zostały one zaprezentowane na schemacie 1. Ponad połowa kobiet w ciąży zakażonych SARS-CoV-2 cierpi na kaszel, inne dominujące objawy to bóle głowy i mięśni. Należy zwrócić uwagę, iż gorączka dotyczy już tylko 1/3 zakażonych kobiet, a tak charakterystyczne w chorobie COVID-19 zaburzenia węchu i smaku występują już jedynie u co piątej ciężarnej^[3].

Schemat 1.

Częstość występowania objawów zakażenia SARS-CoV-2 u ciężarnych.



Jeżeli zakażenie SARS-CoV-2 ma miejsce w drugiej połowie ciąży, przebieg infekcji jest zwykle cięższy niż w I trymestrze. Ryzyko konieczności hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii w przebiegu COVID-19 jest około 5-krotnie wyższe po 20 tygodniu ciąży w porównaniu do I połowy ciąży. Ryzyko niewydolności oddechowej jest także wyższe u kobiet ciężarnych w porównaniu z tymi, które nie są w ciąży. Ze względu na zmieniające się warunki anatomiczne w przebiegu ciąży oraz zmiany immunosupresyjne w or-

ganizmie ciężarnej, istnieje również znacznie wyższe ryzyko gwałtownego pogorszenia się stanu kobiety chorującej na COVID-19^[3]. Na podstawie dostępnych danych określono także czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji, wymagającego hospitalizacji. Należą do nich: rasa azjatycka i afro-amerykańska, nadwaga i otyłość (2,4-krotnie większe ryzyko), istnienie schorzeń współistniejących takich jak cukrzyca (2,5-krotnie) czy nadciśnienie tętnicze (2-krotnie) i wiek powyżej 35 lat (1,8-krotnie większe ryzyko)^[4].

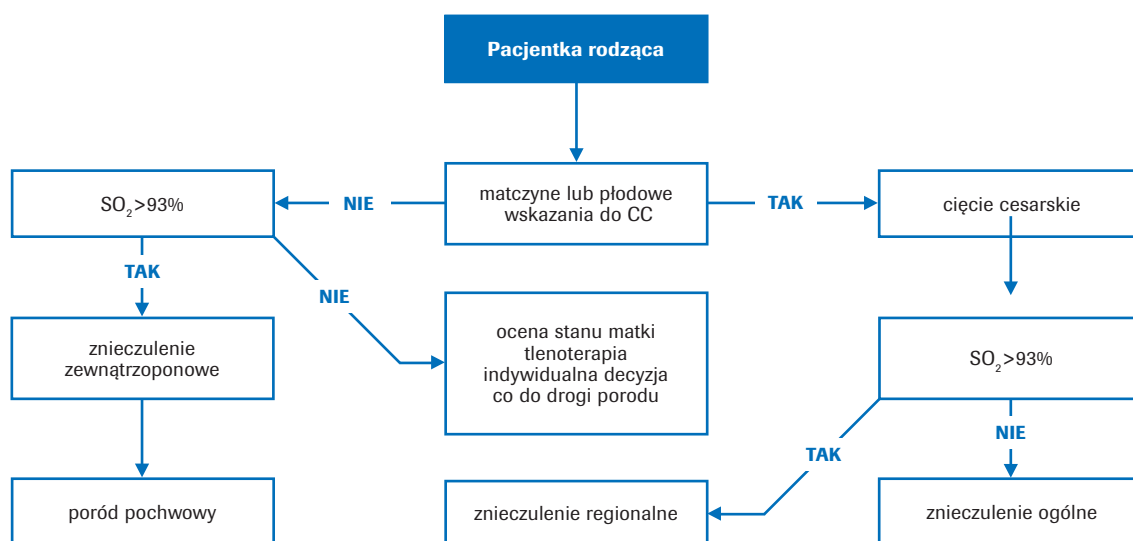
U pacjentek zakażonych SARS-CoV-2 zmiennie częściej ciąża kończy się przedwcześnie. 23% kobiet rodzi przed ukończeniem 37 tygodnia. W co dziesiątym przypadku dochodzi do przedwczesnego odpięcia płynu owodniowego. 85% zakażonych ciężarnych rodzi drogą cięcia cesarskiego i co piąta taka operacja wykonywana jest ze względu na zły stan ogólny matki^[5]. Wyższy odsetek porodów przedwczesnych najpewniej jest także wynikiem obserwowanego pogarszania się stanu matki i płodu podczas COVID-19. Interesującą obserwacją jest także częste występowanie stanu przedrzucawkowego w populacji ciężarnych zakażonych SARS-CoV-2 (dotyczy on aż 7% kobiet). Wpływ infekcji koronawirusem na układ immunologiczny może mieć wpływ na etiologię i występowanie spontanicznych porodów przedwczesnych oraz stanu przedrzucawkowego. Co do zakażeń mających miejsce w I trymestrze ciąży należy podkreślić, iż infekcja SARS-CoV-2 nie

jest czynnikiem teratogennym i nie niesie ze sobą podwyższonego ryzyka poronienia^[6].

Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentki z COVID-19 zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas izolacji domowej, hospitalizacji oraz min. 10 dni od wypisu do domu^[4]. Podczas porodu u kobiety bezobjawowej zaleca się standardowe postępowanie położnicze, natomiast w przypadku infekcji o łagodnym przebiegu należy monitorować stan matki i płodu, zachować reżim sanitarny, nie ma natomiast przeciwwskazań do stosowania późnego odpępnienia noworodka czy kontaktu skóra-do-skóry matki z dzieckiem^[4]. Nie ma także wskazań do izolowania noworodka od matki. Schemat postępowania podczas porodu kobiety zakażonej SARS-CoV-2 prezentuje schemat 2.

Schemat 2.

Postępowanie podczas porodu kobiety zakażonej SARS-CoV-2*.



*Na podstawie Ashokka B, et al. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jul;223(1):66-74.e3

Wpływ zakażenia matki SARS-CoV-2 na stan noworodka

Oceniono 444 noworodki urodzone przez kobiety, które uległy zakażeniu SARS-CoV-2 pod koniec ciąży. U 19, czyli u 4,3%, zdiagnozowano zakażenie wirusem bezpośrednio po porodzie (test SARS-CoV-2 RNA PCR dodatni). Jedynie u 3 dzieci wystąpiły objawy zakażenia w postaci zapalenia płuc bądź niewydolności oddechowej. Na podstawie tych danych można więc powiedzieć, iż ryzyko wystąpienia zakażenia u noworodka jest bardzo niskie, a wystąpienie objawowej choroby COVID-19 jeszcze niższe. Zakażenie SARS-CoV-2 ciężarnej nie wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań u noworodka. RNA wirusa stwierdzono w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, łożysku, błonach owodniowych oraz krwi pępowinowej. Ryzyko wystąpienia transmisji wertykalnej od matki do płodu wynosi 4,3% u matek z infekcją w ciągu 14 dni do porodu. Nie opisano natomiast zakażeń noworodków matek, które przeszły infekcję powyżej 14 dni do porodu. Ryzyko nie jest zależ-

ne od drogi porodu, karmienia piersią czy systemu „rooming in”. Kobiety zakażone mogą także karmić piersią, zachowując odpowiednie zasady: dezynfekcji rąk oraz (poza czasem bezpośredniej opieki nad noworodkiem) zachowanie dystansu pomiędzy matką a noworodkiem^[7].

Diagnostyka zakażenia SARS-CoV-2 w ciąży

Zasady diagnostyki zakażenia u kobiet w ciąży nie różnią się od powszechnych zasad diagnostyki osób innych grup. Testy laboratoryjne i molekularne pozwalają na diagnozowanie obecności wirusa w wydzielinie nosogardła. Testy antygenowe polegają na jakościowym lub ilościowym oznaczaniu białka nukleokapsydu (antygeny N) wirusa SARS-CoV-2, natomiast testy genetyczne metodą reakcji łańcuchowej polimerazy pozwalają na izolowanie RNA wirusa. Możliwe jest także oznaczanie przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 klasy IgG i IgM we krwi ciężarnych. Należy zazna-

czyć, że 63% objawowych zakażonych ciężarnych ma widoczne zmiany w płucach – niezmiernie istotna jest więc diagnostyka obrazowa. Możliwe jest wykonanie USG i zdjęcia RTG klatki piersiowej, jednak najwyższą czułością charakteryzuje się badanie tomografii komputerowej (CT). W przypadku badań radiologicznych istotna jest ocena ryzyka związanego z napromienieniem dla kobiety ciężarnej i dla płodu. Podczas wykonywania RTG klatki piersiowej płód narażony jest na 0,001–0,01 mGy, a w przypadku CT klatki piersiowej 0,1–1 mGy. Znamienne jest to, iż nawet dawka stukrotnie wyższa (100 mGy) jest bezpieczna dla płodu, nawet w I trymestrze ciąży. Tak więc w przypadku objawowego zakażenia SARS-CoV-2 kobiety ciężarnej błędem jest odstępowanie od standardowej diagnostyki obrazowej z powodu ryzyka dla płodu, ponieważ ryzyko to jest znacznie mniejsze niż ryzyko następstw niewłaściwej czy niepełnej diagnostyki ciężarnej^[8].

Szczepienia kobiet w ciąży

Obecnie dostępnych jest kilka szczepionek przeciwko SARS-CoV-2. 9 XI 2020 Pfizer & BioNTech jako pierwsze ogłosiły, że szczepionka BNT162b2 jest skuteczna w ponad 90%. Szczepionki firmy Pfizer & BioNTech i Moderna są szczepionkami gene-

tycznymi. Zawierają one mRNA białka S (ang. spike – kolec) koronawirusa otoczone nanocząsteczką lipidową, które przenika przez błonę komórkową komórek człowieka. Podczas procesu translacji w cytoplazmie komórki ludzkiej na matrycy RNA powstaje białko wirusowe S, które jest następnie prezentowane komórkom układu odpornościowego i indukuje powstawanie przeciwciał swoistych dla koronawirusa. Białko S bierze udział w przyłączaniu się koronawirusa do receptorów na komórce i umożliwia mu wnikanie do komórki. Przeciwciała opłaszczają białko S, blokując zdolność wirusa do wnikania do komórek. Natomiast szczepionka firmy AstraZeneca zawiera mRNA białka wirusowego S, które zostało umieszczone w wektorze – adenowirusie. Adenowirus nie powoduje choroby, a służy jedynie do transportu mRNA koronawirusa do wnętrza komórki człowieka. Szczepionki nie zostały przebadane w populacji kobiet ciężarnych, jednakże Amerykańskie Towarzystwo Ginekologów i Położników stoi na stanowisku, iż brak takich badań nie powinien powodować rezygnacji ze szczepień kobiet w ciąży. Korzyści, które odniosą dzięki szczepieniom kobiety oraz ich dzieci (wytworzone przez matkę przeciwciała klasy IgG przechodzą przez łożysko i mogą utrzymywać się w krążeniu dziecka nawet przez 6 miesięcy) są bowiem nieporównywalnie wyższe niż ryzyko wystąpienia odczynów poszczepiennych.

Piśmiennictwo

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>
3. https://www.cdc.gov/mmwr/Novel_Coronavirus_Reports.html
4. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/>
5. Di Toro F, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 Nov 1:S1198-743X(20)30618-2. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007
6. <https://academic.oup.com/humrep/advance-article/doi/10.1093/humrep/deaa311/5952683>
7. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
8. <https://www.remm.nlm.gov/index.html>



Zakażenie SARS-CoV-2, a powikłania ze strony układu krążenia

Prof. IK dr hab. n. med. Przemysław Leszek, Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Narodowego Instytutu Kardiologii, Przewodniczący Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wywołuje ostrą chorobę zakaźną (COVID-19) o przebiegu zbliżonym do typowej infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych. Najczęściej występującymi objawami jest gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu, utrata węchu i smaku (objaw charakterystyczny dla COVID-19). Spektrum objawów różni się znacznie między poszczególnymi pacjentami, co niejednokrotnie utrudnia postawienie właściwego rozpoznania, dlatego diagnostyka aktywnego zakażenia opiera się na stwierdzeniu obecności materiału genetycznego wirusa w wymazie pobranym z nosa lub tylnej ściany gardła (test PCR SARS-CoV-2), a nie na objawach klinicznych.

W badaniu przeprowadzonym na 30529 pacjentach wykazano, że powyższe objawy w połączeniu z prostymi parametrami mierzonymi przy użyciu urządzeń typu smartwatch (aktywność, poziom snu, tętno) miały wyższą wartość predykcyjną zakażenia COVID-19 (potwierdzonego dodatnim wynikiem testu) niż interpretacja tylko i wyłącznie samych objawów klinicznych. Po niemal roku trwania pandemii liczba zainfekowanych przypadków na świecie przekroczyła 100 milionów osób, z których ponad dwa miliony zakażeń zakończyło się zgonem (aktualne informacje: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>). W Polsce liczba osób z COVID-19 przekroczyła 1,5 miliona i wciąż systematycznie rośnie. Pomimo coraz większej wiedzy na temat szerzenia się tej choroby wciąż brakuje jasno sprecyzowanych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku powikłań wczesnych i późnych zakażenia SARS-CoV-2.

Przebieg

Choroba COVID-19 może mieć zróżnicowany przebieg, od pacjentów bezobjawowych z dodatnim wynikiem wymazu po chorych wymagających hospitalizacji z powodu ciężkiego zapalenia płuc. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 ma trójfazowy przebieg. W pierwszym etapie w wyniku infekcji wirusowej dochodzi do limfopenii z uszkodzeniem limfocytów T pomocniczych i regulatorowych (skutkuje to nadmierną odpowiedzią immunologiczną w fazie 3), wzrostu parametrów zapalnych, stężenia D-dimeru i aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Zwykle proces ten trwa około 7 dni. Następnie pojawiają się takie objawy jak duszność, hipoksja oraz zmiany w badaniach obrazowych płuc będące wyrazem uszkodzenia tkanki płucnej w przebiegu infekcji wirusowej. W tym okresie również można zaobserwować nieswoiste objawy ze strony układu krążenia związane z ogólnoustrojowym zakażeniem. W ostatnim etapie choroby w wyniku nadmiernej odpowiedzi immunologicznej dochodzi do niewydolności wielonarządowej (ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, SIRS – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej). W tej fazie infekcji obserwujemy podwyższenie stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin, CK, NTproBNP) oraz parametrów zapalnych (interleukiny 2, interleukiny 6, interleukiny 7, TNF α , interferonu γ , ferrytyny, kinazy białkowej C). Nie wszyscy chorzy rozwijają pełne spektrum zakażenia. Najczęściej przebieg choroby ma charakter łagodny – mogą wystąpić objawy infekcji dróg oddechowych i ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów z umiarkowanymi objawami występuje zapalenie płuc, bez zauważalnej hipoksemii z towarzyszącymi zmianami w płucach w tomografii komputerowej klatki piersiowej (CT). Ciężki przebieg zakażenia charakteryzuje się zapaleniem płuc z wy-

krywalną hipokseміą i nasilonymi zmianami w CT. Osobną grupę stanowią pacjenci z ARDS i SIRS u których występują powikłania w postaci wstrząsu, encefalopatii, wzrostu parametrów uszkodzenia mięśnia sercowego, zaburzeń krzepnięcia, niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek. We wszystkich tych grupach nie oceniono długofalowych skutków infekcji SARS-CoV-2.

Czynniki ryzyka

Większość zachorowań dotyczy pacjentów w przedziale wiekowym 30-79 lat (87% zakażonych wirusem SARS-CoV-2). Najbardziej narażeni na ciężki przebieg infekcji są chorzy powyżej 70 r.ż. i starsi. Zwykle do pogorszenia dochodzi u pacjentów z chorobami towarzyszącymi (choroby sercowo-naczyniowe w tym choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze, zaburzenia układu odpornościowego, choroby układu oddechowego, choroby nerek, choroby neurologiczne, choroby wątroby, cukrzyca). Podobne dane otrzymano w populacji polskiej^[1].

Powikłania krążeniowe zakażenia SARS-CoV-2

Powikłania ze strony układu krążenia spowodowane są wieloma często równolegle występującymi przyczynami. Najbardziej oczywista to bezpośrednie uszkodzenie kardiomiocytów przez wirusa, ale do uszkodzenia prowadzić może również nadmierna odpowiedź immunologiczna, uszkodzenie śródbłonna, mikrozakrzepica, zakrzepica czy sama niewydolność oddechowa, co objawia się różnymi symptomami przedstawionymi w tabeli 1. Tym samym ostro niewydolność serca w przebiegu COVID-19 może wynikać z:

- przyczyn sercowych – wirusowe uszkodzenie serca; immunologiczne; ostre niedokrwienie mięśnia sercowego – ACS/zawał serca; kardiomiopatia stresowa (*takotsubo*)/tachyarytmiczna,
- przyczyn oddechowych – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS); zapalenie płuc prowadzące do hipoksemii, odwodnienia, hipoperfuzji; zatorowość płucna,
- przyczyn nerkowych – ostre uszkodzenie nerek z towarzyszącą hiperwolemią,
- przyczyn jatrogennych – masywna płynoterapia (szczególnie u chorych z hipotensją); duża podaż niesteroidowych leków przeciwzapalnych; nieprawidłowa insulinoterapia (hiperglikemia stresowa).

Tabela 1.

Typy powikłań krążeniowych na podstawie Hendren and all^[2].

Ostry zespół wieńcowy		Zaburzenia rytmu serca	Niewydolność serca	Płyn w worku osierdziowym	Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Ze zmianami w naczyniach wieńcowych	Bez zmian w naczyniach wieńcowych	1. Arytmie przedsionkowe 2. Tachykardia komorowa 3. Migotanie komór 4. Całkowity blok serca	1. Niewydolność serca de novo 2. Zapalenie mięśnia sercowego 3. Kardiomiopatia zależna od cytokin 4. Kardiomiopatia wywołana stresem 5. Ostra lub przewlekła niewyrównana dysfunkcja skurczowa 6. Nawracająca dysfunkcja skurczowa po odzyskaniu LVEF 7. Niewydolność serca z zachowaną LVEF	1. Z cechami lub bez tamponady serca	1. Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa 2. Zakrzepica żył głębokich 3. Skrzeplina wewnątrzsercowa 4. Skrzeplina mikronaczyniowa 5. Zator tętnicy płucnej 6. Udar
1. Ból w klatce piersiowej 2. Podwyższone stężenie troponin 3. Zaburzenia kurczliwości 4. Zmiany ST-T 5. Zmiany załamek T	1. Podwyższone stężenie troponin 2. Typowe objawy				

Patomechanizm i rola receptora dla enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2) w uszkodzeniu mięśnia sercowego w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek po połączeniu z błonowym receptorem dla enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2). Stąd też wysunięto hipotezę, że szczególnie narażone na uszkodzenie w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 są narządy z wysoką ekspresją ACE2 (głównie komórki nabłonka pęcherzyka płucnego typu II, ale także serce, układ pokarmowy, nerki, śródbłonek, limfocyty). Tłumaczy to również przedstawione wcześniej objawy zakażenia. Duże zaniepokojenie wśród kardiologów spowodowała spekulacja jakoby leki blokujące układ RAA (Inhibitory konwertazy angiotensyny-ACEI, antagoniści receptora angiotensyny-ARB, inhibitory receptora dla angiotensyny i neprylizyny oraz inhibitory receptora mineralokortykoidowego-MRA) poprzez podwyższanie ekspresji ACE2 mogły się przyczynić do wzrostu inwazji wirusowej, a tym samym gorszego rokowania u chorych z zakażeniem SARS-CoV-2. Teoria ta nie została potwierdzona. W badaniach klinicznych udowodniono, że przyjmowanie leków z tej grupy nie zwiększa ekspresji ACE2. Wykazano, że wpływ na ekspresję receptora ACE2 mają: częstość pracy serca, obecność migotania przedsionków, wielkość frakcji wyrzutowej, zaawansowanie niewydolności serca wg klasy NYHA czy skurczowe ciśnienie krwi. Ponadto ekspresja ACE2 znacznie różni się pomiędzy populacjami w Europie. Zaobserwowano największą ekspresję ACE2 w populacji niemieckiej i francuskiej, a najmniejszą w populacji skandynawskiej, co więcej nie stwierdzono korelacji między poziomem ekspresji ACE2, a nasileniem infekcji. Stanowiska Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz European

Society of Cardiology/American Heart Association/American College of Cardiology są jednoznaczne, u pacjentów z chorobami układu krążenia zalecane jest kontynuowanie terapii lekami blokującymi układ RAA oraz inicjowanie planowanego leczenia niezależnie od obecności COVID-19.

Obecnie badany jest dokładny mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń w wyniku zakażenia SARS-CoV-2, ze szczególnym uwzględnieniem śródbłonna. Analogicznie do SARS-CoV, który ma podobny genom do SARS-CoV-2, można spekulować, że SARS-CoV-2 powoduje bezpośrednie uszkodzenie komórek mięśnia sercowego. Badanie przeprowadzone podczas epidemii SARS w 2002 roku wykazało, że 35% pacjentów z ARDS miało materiał genetyczny SARS-CoV w sercu. W ten sposób wirus może powodować bezpośrednie uszkodzenie serca lub wpływać na układ sercowo-naczyniowy pośrednio poprzez ogólnoustrojową stymulację prozapalną (burza cytokin: wysokie stężenie interleukin [IL-1 β , IL-6] i interferonu- γ oraz rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej) lub jako konsekwencja ARDS^[1].

Diagnostyka:

Rozpoznanie ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu choroby wirusowej jest skomplikowane i wymaga oceny określonych biomarkerów, obecności charakterystycznych zmian elektrokardiograficznych lub stwierdzenia upośledzenia czynności skurczowej serca w badaniach obrazowych. Brakuje jednak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, dlatego do każdego pacjenta należy podchodzić indywidualnie. Należy zwrócić uwagę na chorych z podwyższonymi wartościami parametrów: prokalcytoniny, CRP, leukocytów, interleukiny 6,

ferrytyny, czy D-dimeru, jest to grupa szczególnie zagrożona gorszym rokowaniem. Powyższe obserwacje zostały również potwierdzone w populacji polskiej.

W przebiegu COVID-19 obserwuje się podwyższone stężenie troponiny u 20-28% chorych. W tej jednostce zwiększone stężenie troponiny należy rozpatrywać wieloaspektowo. W analizie chińskiej populacji chorującej na COVID-19 zaobserwowano korelacje między wzrostem stężenia troponiny w trakcie hospitalizacji, a wzrostem stężenia N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego (NTproBNP) i CRP. Zjawiska te są niekorzystne rokowniczo, a dynamiczny wzrost stężenia tych markerów jest silnym predyktorem zgonu chorych na COVID-19. Kryteria diagnostyczne zawału mięśnia sercowego typu 1 lub 2, zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii związanej z cytokinami/stresem w zakażeniu COVID-19 nie są jasno sprecyzowane. W literaturze opisano przypadki ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego charakteryzujące się podwyższeniem stężenia troponin z towarzyszącym uniesieniem lub obniżeniem odcinka ST w EKG, bez zmian w angiografii naczyń wieńcowych. W analizie obejmującej 75 pacjentów z COVID-19, ostry zawał mięśnia sercowego był przyczyną 2 spośród 5 zgonów. Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 to pacjenci o zdecydowanie gorszym rokowaniu ze względu na jednoczesną obecność niedokrwienia/martwicy mięśnia sercowego oraz zakażenia SARS-CoV-2, gdyż dochodzi u nich do dodatkowego zmniejszenia się rezerwy czynnościowej serca.

Zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia wywołana przez cytokiny, kardiomiopatia związana ze stresem lub zakrzepica mikronaczyniowa mogą również być przyczyną niewydolności mięśnia serca.

W literaturze znajdują się opisy kilku przypadków klinicznie rozpoznanego zapalenia mięśnia sercowego w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. U pacjentki z objawami zapalenia mięśnia sercowego z rozpoznaniem COVID-19, u której wykonano biopsję endomiokardialną stwierdzono niski stopień zapalenia mięśnia sercowego i brak martwicy miocytów z lokalizacją SARS-CoV-2 w makrofagach, ale nie w kardiomiocytach. Ten przypadek potwierdza, że wirus SARS-CoV-2 może znajdować się w sercu, ale nie dostarcza dowodów na wnikanie wirusa do kardiomiocytów. Z kolei w serii 150 badanych przypadków, w której oceniano pacjentów zmarłych z powodu COVID-19, 68 miało cechy ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego, z czego 5 miało cechy ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego z niewydolnością serca, a kolejne 22 miało ostre uszkodzenie mięśnia sercowego z niewydolnością w następstwie limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego. Wszystkie te badania potwierdzają, że ostre zapalenie mięśnia sercowego może występować u niektórych pacjentów z COVID-19, chociaż odsetek uszkodzeń mięśnia sercowego związanych z ostrym limfocytowym zapaleniem mięśnia sercowego pozostaje nieznanym.

Ponadto doniesienia badaczy z Wuhan wskazują, że nie tylko zapalenie mięśnia sercowego, ale również ogólnoustrojowa reakcja prozapalna może przyczynić się do wystąpienia ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego. Dodatkowe badania, w tym pobranie tkanki endomiokardium za pomocą biopsji lub w trakcie sekcji zwłok pomogą określić odsetek uszkodzeń mięśnia sercowego związanych z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego w porównaniu z uszkodzeniem mięśnia sercowego spowodowanym burzą cytokinową.



U pacjentów z COVID-19 często występuje odczuwalna arytmia. W grupie 137 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu COVID-19 nieswoiste kołatanie serca stwierdzono u 7,3% przypadków. W kolejnym badaniu, u hospitalizowanych chorych na COVID-19, arytmie odnotowano u 16,7%. Brak jest jednak badań jednoznacznie oceniających rodzaj arytmii. Częstsze występowanie odczucia arytmii może wynikać z tachykardii, zaburzeń metabolicznych, niedotlenienia mięśnia sercowego jak i obecności procesów zapalnych. Tachyarytmia u pacjentów z podwyższonym stężeniem troponiny zawsze wymaga różnicowania pomiędzy zespołem wieńcowym, zapaleniem mięśnia sercowego czy innym uszkodzeniem mięśnia sercowego^[2].

Postępowanie

Niezwykle ważne jest monitorowanie zaburzeń elektrokardiograficznych i elektrolitowych u pacjentów leczonych z powodu COVID-19. Często występujące hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia torsades de pointes.

Leczenie objawowe

U pacjentów z objawami niewydolności serca szczególnie ważne jest utrzymanie zrównoważonej płynoterapii w celu uzyskania odpowiedniej perfuzji tkankowej. W przypadku wstrząsu (zwłaszcza septycznego), zaleca się ostrożne podawanie płynów. Nadmierna płynoterapia może nasilać hipoksemię u pacjentów z COVID-19. Jeśli pomimo optymalnej płynoterapii objawy utrzymują się, średnie ciśnienie tętnicze (MAP) jest niższe niż 65 mmHg i nie uzyskano poprawy perfuzji, zaleca się stosowanie leków wazopresyjnych (norepinefryna, adrenalina, wazopresyna). Jeśli objawy hipoperfuzji i dysfunkcji mięśnia sercowego utrzymują się pomimo osiągnięcia docelowego MAP, należy rozważyć zastosowanie leków inotropowych (dobutamina).

U chorych bez przeciwwskazań zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwwskrzepowej (najlepiej heparyną drobnocząsteczkową lub heparyną niefrakcjonowaną podawaną podskórnie w dawce 5000 jednostek dwa razy dziennie). W przypadku przeciwwskazań należy zastosować przerywany ucisk pneumatyczny.

Wentylacja mechaniczna jest zalecana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką ARDS z hipoksemią lub objawami pomimo suplementacji tlenem. Tlenoterapię stosuje się u 40% do 75% pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2, natomiast wentylację mechaniczną u 6% do 10%.

Ciężką niewydolność oddechową obserwuje się u około 10% pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. U tych pacjentów przy utrzymujących się objawach hipoksji pomimo wentylacji mechanicznej należy wziąć pod uwagę zastosowanie pozaustrojowego natlenowania krwi (ECMO).

Równolegle prowadzona jest standardowa terapia niewydolności serca. Leki blokujące system RAA stanowią podstawę terapii niewydolności serca. Ich korzystne działanie w zakresie zmniejszenia częstości hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Leki te powinny być stosowane u wszystkich cho-

rych z rozpoznaniem niewydolności serca de novo. Leki blokujące układ RAA są stosowane również w standardowej terapii nadciśnienia tętniczego lub choroby wieńcowej. Ponadto stosowanie ACEI lub ARB u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanych z powodu COVID-19 wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny^[1].

Leczenie w fazie badań klinicznych lub pojedynczych doniesień

W literaturze brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia powikłań sercowo-naczyniowych zakażenia SARS-CoV-2. Doświadczenia dotyczące uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z COVID-19 są ograniczone i obejmują retrospektywne opisy pojedynczych lub serii przypadków. Kilka eksperymentalnych terapii próbujących ograniczyć replikację SARS-CoV-2 lub odpowiedź immunologiczną zostało zaproponowanych w ramach wielu trwających obecnie badań klinicznych.

Hydroksychlorochina to propozycja leczenia COVID-19 na podstawie badań in vitro. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że chlorochina wywiera działanie przeciwwirusowe na koronawirusa poprzez zwiększanie pH endosomalnego (co utrudnia fuzję wirusa z komórką docelową) i zakłócanie glikozylacji receptorów komórek wirusa. Ponadto w opublikowanym w 2020 r. francuskim badaniu klinicznym bez randomizacji, w których podawano hydroksychlorochinę z azytromycyną lub bez niej osobom zakażonym SARS-CoV-2 (z różnymi obrazami klinicznymi: od przypadków bezobjawowych do jawnego zapalenia płuc) wykryto, że leczenie zwiększyło liczbę ujemnych wyników testów SARS-CoV-2 w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną od 3,67 dnia^[1]. Nie przedstawiono jednak danych dotyczących bezpieczeństwa tego leczenia. Kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone wśród 821 uczestników zaprzeczyło, jakoby hydroksychlorochina vs placebo zmniejszała ryzyko zachorowania na COVID-19^[4].

Terapie przeciwwirusowe teoretycznie mogą odgrywać rolę w leczeniu ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego. Zastosowanie lopinawiru/rytonawiru w leczeniu ciężkiego COVID-19 u 199 pacjentów nie doprowadziło do znacznego zmniejszenia miana wirusa, ani do poprawy klinicznej. Kolejnym lekiem przeciwwirusowym stosowanym w fazie badań klinicznych był remdesiwir. Badania wykazały znaczne zmniejszenie replikacji wirusa i objawów w mysim modelu zakażonym SARS-CoV-1. Dodatkowe testy in vitro ludzkiej linii komórkowej wykazały znacznie zmniejszoną aktywność SARS-CoV-2. Prowadzone są dalsze badania nad skutecznością tego leku. Jednakże, badania kliniczne przeprowadzone na populacji osób zakażonych koronawirusem nie wykazały redukcji śmiertelności z zastosowaniem leku vs placebo^[3]. Niektóre grupy ekspertów zalecają jednak remdesiwir u chorych hospitalizowanych i wymagających podawania tlenu, ponieważ jego podawanie skraca czas utrzymywania się objawów.

Pamiętać należy również, że zarówno terapia hydroksychlorochiną, jak i terapie przeciwwirusowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia torsades de pointes poprzez wydłużenie odstępu QTc. Ryzyko to może być zwiększone w ostrym uszkodzeniu mięśnia sercowego, jeśli występują dodatkowo zaburzenia bu-

dowy lub funkcji serca (np. przerost lewej komory lub zmniejszona frakcja wyrzutowa), współistnieją komorowe zaburzenia rytmu lub obserwowano wydłużony odstęp QT przed zastosowaniem leku.

Immunosupresja jest jedną z opcji leczenia w przypadku wirusowego uszkodzenia mięśnia sercowego. Jednakże wcześniejsze badania z zastosowaniem immunosupresji w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego w erze przed COVID-19 wykazały niekorzystny wpływ takiego postępowania. W badaniu dotyczącym leczenia zapalenia mięśnia sercowego nie zaobserwowano istotnej różnicy we frakcji wyrzutowej lewej komory ani przeżyciu między pacjentami leczonymi cyklosporyną/prednizonem, czy azatiopryną/prednizonem a otrzymującymi placebo. W systematycznym przeglądzie Cochrane Library oceniano skuteczność glikokortykosteroidów w ostrym wirusowym zapaleniu mięśnia sercowego – niezwiązanym z COVID-19, w oparciu o wyniki 8 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w których wzięło udział łącznie 719 pacjentów. Badania te udowodniły, że terapia glikokortykoidami nie zmniejszyła złożonego punktu końcowego śmiertelności lub przeszczepu serca^[2].

Stosowanie glikokortykosteroidów w ciężkim COVID-19 wydaje się powszechne. Biorąc pod uwagę obawę, że leki te mogą przedłużyć przetrwanie wirusa SARS-CoV-2, leczenie kortykosteroidami nie powinno być rutynowe, a jedynie można je rozważyć jako terapię w wybranych przypadkach pacjentów niestabilnych hemodynamicznie.

Nadmierna aktywacja cytokin jest jedną z przyczyn ciężkiego przebiegu choroby COVID-19, która przebiega z wyraźnym zwiększeniem stężenia interleukiny-6 i innych markerów za-

palenia. Sarilumab, siltuksymab i tocilizumab to inhibitory interleukiny-6, które mają potencjalne zastosowanie w ciężkim COVID-19. W niektórych badaniach klinicznych udowodniono, że tocilizumab poprzez oddziaływanie na receptor interleukiny-6, zmniejsza nadmierną odpowiedź immunologiczną i zmniejsza śmiertelność u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Wskazują na to wstępne wyniki badania REMAP-CAP oraz RECOVERY w których podanie tego leku wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Kolejnym potencjalnym punktem uchwytu w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego są przeciwciała. Zastosowanie dożylną immunoglobuliny jest teoretycznie możliwe do leczenia zapalenia mięśnia sercowego związanego z wirusem SARS-CoV-2. Jednak w badaniach klinicznych wykonanych w erze przed COVID dożylna immunoglobulina nie poprawiła frakcji wyrzutowej lewej komory ani przeżycia u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego. W wybranych przypadkach niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z podejrzeniem piorunującego zapalenia mięśnia sercowego można rozważyć stosowanie immunoglobuliny dożylnie.

Bardziej ukierunkowana terapia przy użyciu osocza ozdrowieńców zawierającego przeciwciała swoiste dla SARS-CoV-2 (immunoglobuliny G) otrzymane od osób, które przechorowały COVID-19 potwierdziła w serii przypadków poprawę stanu klinicznego chorych. Jednakże niedawno ogłoszone wyniki badania RECOVERY udowodniły, że podanie osocza ozdrowieńców nie wpływa na poprawę 28-dniowej śmiertelności wśród pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Trwają także badania nad zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych anty-SARS-CoV-2.

Piśmiennictwo

1. Kalużna-Oleksy M, Gackowski A, Jankowska EA, Kukulski T, Lelonek M, Nessler J, Pawlak A, Rozentritt P, Rubiś P, Straburzyńska-Migaj E, Leszek P. The patient with heart failure in the face of the coronavirus disease 2019 pandemic: an expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2020 Jun 25;78(6):618-631. doi: 10.33963/KP.15359. Epub 2020 May 16. PMID: 32418414.
2. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903-1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297796; PMCID: PMC7314493.
3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Townner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Epub 2020 May 27. PMID: 32459919; PMCID: PMC7377062.
4. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Horita N, Kato H, Hara Y, Kobayashi N, Kaneko T. Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of coronavirus disease 19 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2021 Jan;13(1):202-212. doi: 10.21037/jtd-20-2022. PMID: 33569200; PMCID: PMC7867802.
5. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Ocena amplifikacji genu HER2 w raku sutka przy pomocy techniki SISH okiem praktyka. Doświadczenie własne oraz przegląd literatury.

*Lek. Piotr Dzido, mgr Joanna Cembrzyńska, lek. Estera Mańczyk, lek. Joanna Hrapkowicz,
Zakład Patomorfologii, Beskidzkie Centrum Onkologii – Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej.*

Rak sutka stanowi 24% wszystkich przypadków raka u kobiet, szacuje się, że przyczynia się do ponad 600 000 zgonów rocznie na świecie^[1]. U 15-25% pacjentek stwierdzana jest amplifikacja genu HER2, która wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym nowotworu^[2]. W przypadkach z amplifikacją genu HER2 stwierdza się częstszy brak ekspresji receptorów estrogenowych, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, mutację genu TP53 oraz wysoki stopień złośliwości histologicznej^[3,4]. Z drugiej strony, amplifikacja genu HER2 umożliwia zakwalifikowanie pacjenta do celowanego leczenia inhibitorami HER2 (np. trastuzumabem, lapatynibem, neratynibem).

Przez wiele lat metoda FISH była „złotym standardem” wykrywania amplifikacji genu HER2 w niejednoznacznych wynikach badania immunohistochemicznego inwazyjnego raka sutka. Jej użycie wiąże się jednak z pewnymi ograniczeniami, dlatego wprowadzono nowe metody, takie jak SISH (ang. Silver In Situ Hybridization) i CISH (ang. Chromogenic In Situ Hybridization).

Od nieco ponad 7 lat w Zakładzie Patomorfologii Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego w Bielsku-Białej korzystamy z sondy SISH firmy VENTANA, aktualnie korzystając z produktu VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie własnych doświadczeń i prezentację badania od strony praktycznej. Nasz artykuł podzieliliśmy na dwie części. Pierwsza opisuje krok po kroku fazę techniczną przed analizą mikroskopową. W drugiej części spojrzymy na badanie z punktu widzenia lekarza patomorfologa, dokonamy przeglądu literatury oraz spróbujemy przedstawić wnioski.

Pragniemy zaznaczyć we wstępie, iż badania hybrydyzacji in situ wykonujemy w przeważającej większości na materiale nowotworowym pochodzącym z raka naciekającego piersi.

Ponadto ważne jest podkreślenie, iż nie dysponujemy w naszym zakładzie żadnym alternatywnym badaniem do oceny amplifikacji genu HER2 za wyjątkiem wyżej wymienionego badania SISH, co uniemożliwia nam przeprowadzenie porównania opartego na własnym doświadczeniu – porównanie metod oparliśmy na przeglądzie aktualnie dostępnej literatury.

CZĘŚĆ PIERWSZA – FAZA LABORATORYJNA

Kiedy wykonujemy SISH?

Badanie wykonywane jest na preparatach raka naciekającego piersi, w których wykazano niejednoznaczny wynik badania immunohistochemicznego HER2 na poziomie 2+, uniemożliwiający podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia celowanego – w tym momencie SISH pozwala te wątpliwości rozwiązać.

Zanim zostanie podjęta decyzja o wydaniu zlecenia wykonania badania SISH, preparat poddaje się ocenie histopatologicznej i immunohistochemicznej. Najlepiej nadają się do tego preparaty

z biopsji gruboigłowych (BAG) i to one najczęściej (ok. 90%) podlegają badaniu SISH w naszym zakładzie.

Jak przygotować preparaty do badania?

Preparaty dostarczane są do Zakładu Patomorfologii w dniu pobrania, zalane 10% buforowaną formaliną. Ważnym jest, aby czas utrwalania nie przekroczył 48 godzin. W praktyce preparaty trafiają do procesora tkankowego najpóźniej rano następnego dnia po pobraniu, czyli przebywają w formalinie poniżej 24 godzin. Z tego powodu nie wykonuje się BAG w piątki, ani w dni poprzedzające okresy wolne od pracy. Ostatnie preparaty z BAG w danym tygodniu (najczęściej czwartek) przeprowadza się przez odczynniki w procesorze tkankowym w piątek od rana i zalewa parafiną w południe.

Kolejnym etapem jest wykonanie preparatu histopatologicznego, barwionego H&E. W przypadku uwidocznienia raka naciekającego w preparatach podstawowych, lekarz podejmuje decyzję o wykonaniu dodatkowych badań immunohistochemicznych (IHC), w tym oznaczenie HER2. Jeżeli wynik jest niejednoznaczny (2+) to na jego podstawie zapada decyzja o zleceniu wykonania badania SISH.

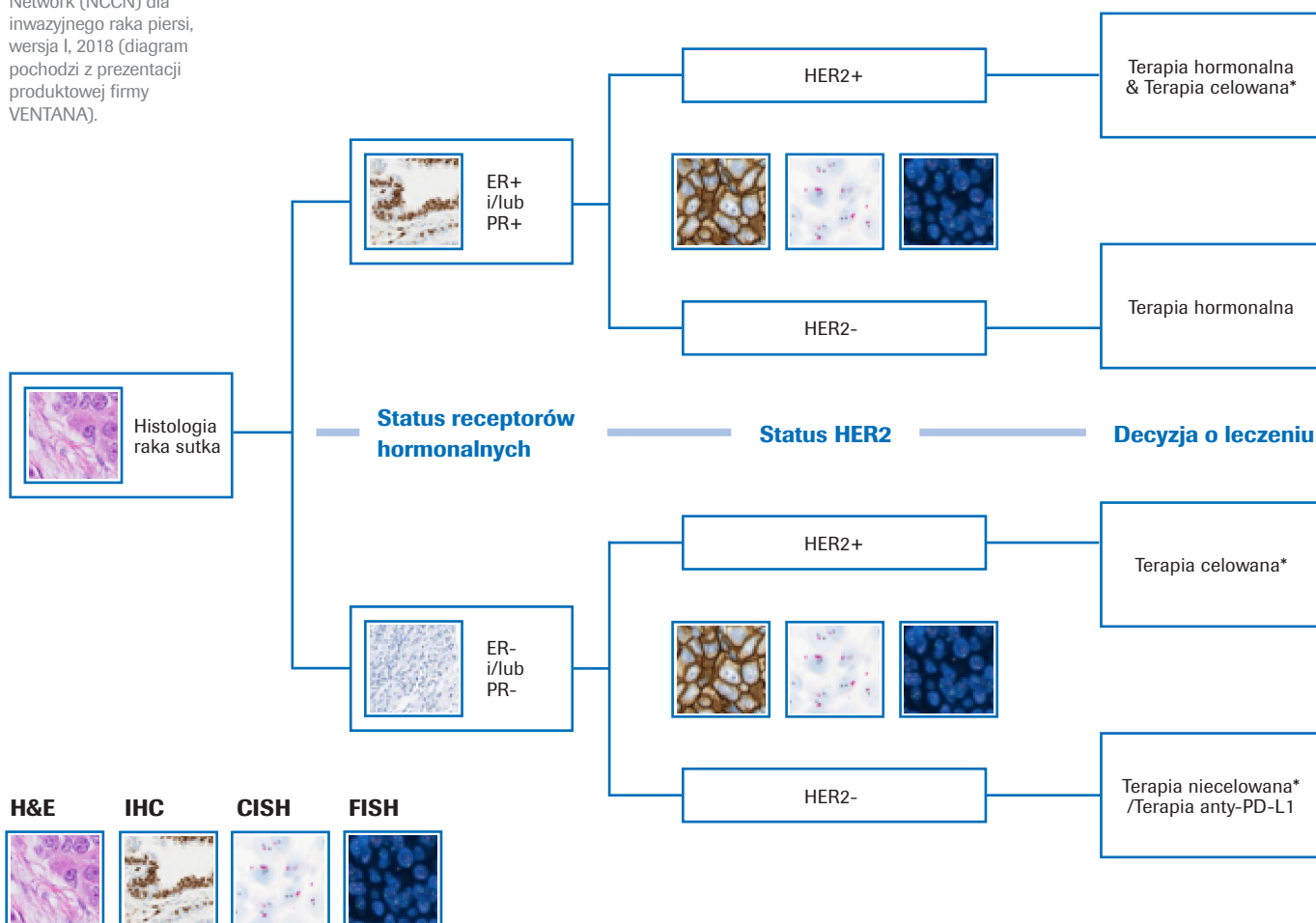
Po otrzymaniu zlecenia na SISH przygotowuje się preparat identyczny jak do barwienia IHC. Ze względów ekonomicznych staramy się nie barwić pojedynczych preparatów, tylko serię po kilka szkiełek jednocześnie.

Po skrojeniu preparaty suszy się na płycie grzewczej co najmniej 30 minut, po czym poddane są krótkiemu etapowi odparafinowania w ksylenie (ok. 1 minuty). Po przepłukaniu w alkoholu i wodzie podusza się je lekko w cieplarce i umieszcza w aparacie. W naszym przypadku jest to Benchmark Ultra. Jak przed każdym barwieniem, czyszcimy i przepłukujemy aparat oraz uzupełniamy poziom buforów – ważne jest, żeby były świeże, zwłaszcza SSC (roztwór buforowy chlorku sodu i cytrynianu sodu, służy do intensywnego płukania szkiełek między krokami protokołu barwienia i zapewnia stabilne środowisko wodne dla reakcji hybrydyzacji in situ). Umieszczamy w aparacie dyspensery z odczynnikami po uprzednim skontrolowaniu (może się zdarzyć, choć rzadko, rozszczelnienie dyspensera i wylanie odczynnika). Przygotowujemy również szkiełko kontrolne, które barwione jest z razem z każdą serią preparatów i również trafia do oceniającego preparaty patomorfologa.

Schemat 1.

Diagram opracowany na podstawie wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dla inwazyjnego raka piersi, wersja 1, 2018 (diagram pochodzi z prezentacji produktowej firmy VENTANA).

Macierz diagnostyczna inwazyjnego raka sutka Różne testy stosowane do ustalenia leczenia



*Terapia celowana może obejmować chemioterapię trastuzumabem w przypadku pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza: terapia hormonalna przeznaczona jest dla pacjentów z ER- i/lub PR-dodatnim statusem komórek nowotworowych; terapia niecelowana odnosi się do chemioterapii dla pacjentów z potrójnym statusem ujemnym (terapia oparta o atezolizumab jest obecnie nierefundowana w Polsce).

Barwienie SISH z wykorzystaniem nowej sondy trwa około 8 godzin. W zakładach, takich jak nasz, pracujących na jedną zmianę, aparat wykonuje je w nocy. W zakładach pracujących w systemie dwuzmianowym barwienie można wykonać w ciągu jednego dnia.

Po zakończeniu barwienia wyjmujemy szkiełko z aparatu i płuczemy kilkakrotnie w wodzie destylowanej. Do pierwszego płukania dobrze jest użyć ciepłej wody i dodać kilka kropel **bezbarwnego (!)** detergentu (np.: płynu do mycia naczyń). Suszy się szkiełko w cieplarni przez około 30 minut. Następnie, w celu usunięcia resztek roztworu LCS (ang. Liquid Coverslip, roztwór zapobiegający wysychaniu preparatu), moczy się je w ksylenie przez ok 20-30 sekund i natychmiast zakleja szkiełkiem nakrywkowym.

CZĘŚĆ DRUGA – OCENA PATOMORFOLOGICZNA

Test, który wykonujemy w naszym laboratorium (VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail) umożliwia równoczesną hybrydizację sondy do HER2 oraz chromosomu 17 z jednoczesną oceną w mikroskopie świetlnym.

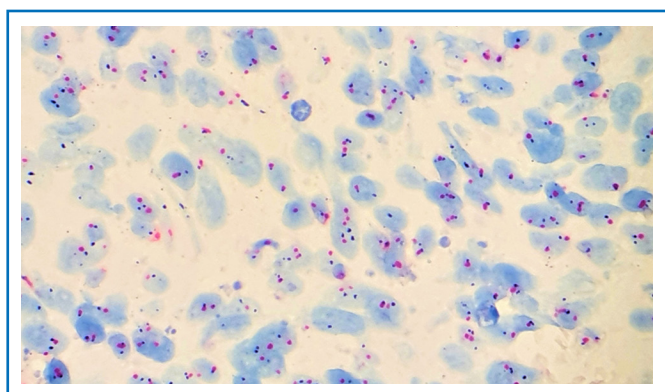
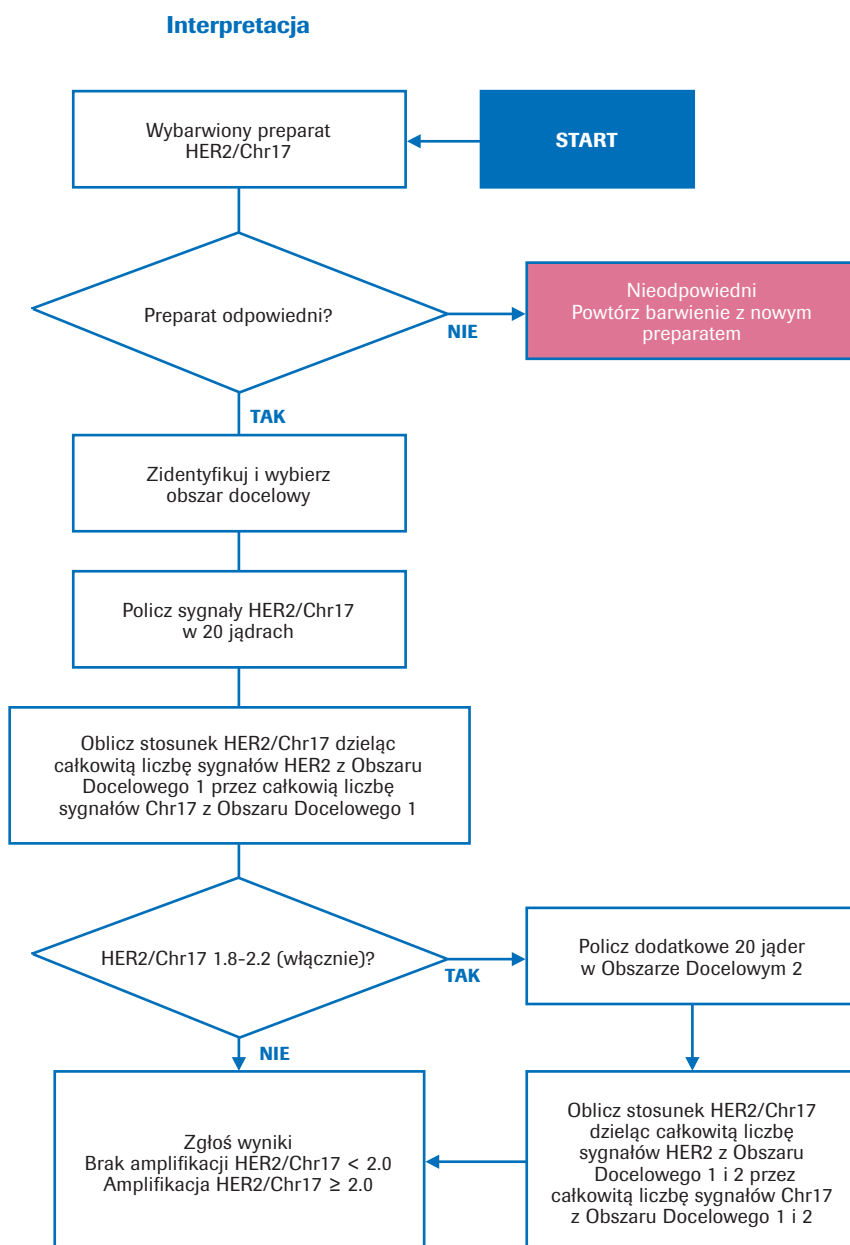
Gen HER2 zlokalizowany jest na chromosomie 17, który jest obecny zarówno w utkaniu nowotworowym, jak i w jądrach komórkowych tkanek prawidłowych np. fibroblasty, komórki śródbłonna, leukocyty, które stanowią wewnętrzną kontrolę pozytywną. Zanim przystąpimy do zliczania sygnałów musimy się upewnić, że preparat został odpowiednio wybarwiony. W tym celu należy znaleźć w preparacie wewnętrzną kontrolę pozytywną, uwidocznienie reakcję barwną w komórkach nowotworowych, a barwienie tła nie może zakłócać zliczania.

W polu jasnym mikroskopu świetlnego kopie genu HER2 widoczne są w postaci czarnych sygnałów i równocześnie w tym samym skrawku kontrolne sondy na chromosomie 17 wybarwione są jako czerwone sygnały.

Obecność amplifikacji stwierdzamy, gdy stosunek $HER2/Chr17 \geq 2$. W celu ułatwienia oceny preparatu producent dostarcza wraz z instrukcją testu formularz zliczania sygnałów oraz algorytm oceny ISH (przedstawiony poniżej). Dodatkowo prezentujemy przykładowe zdjęcia preparatów wybarwionych w naszym zakładzie przy użyciu nowej sondy HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail.

Schemat 2.

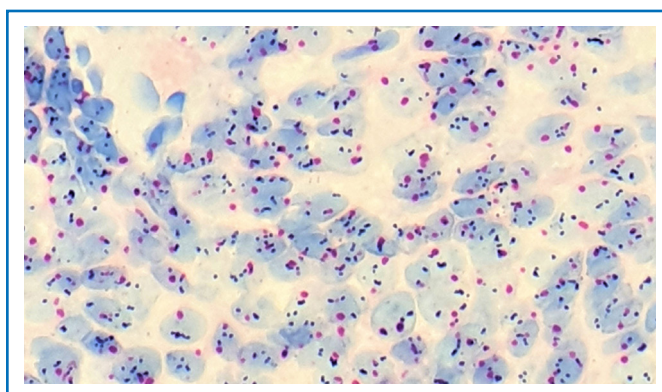
Algorytm punktacji dla
HER2 Dual ISH DNA
Probe Cocktail. (Diagram
pochodzi z prezentacji
produktowej firmy
VENTANA).



Dual ISH, powiększenie obiektywem 40x

Przypadek bez amplifikacji

(stosunek HER2/Chr17 < 2)



Dual ISH, powiększenie obiektywem 40x

Przypadek z amplifikacją

(stosunek HER2/Chr17 ≥ 2)

Przegląd literatury

Dotychczas przeprowadzono wiele badań, które porównywały fluorescencyjną hybrydyzację in situ z nowymi sondami ISH. Chcielibyśmy przybliżyć kilka z nich.

W badaniu kohortowym z 2010 r. badacze, zniechęceni ograniczeniami metody FISH, postanowili poddać ocenie test SISH. Wśród wad fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ wymieniają dłuższy czas potrzebny do barwienia i oceny badania, specjalistyczne przeszkolenie personelu, posiadanie mikroskopu fluorescencyjnego i brak sposobności archiwizacji badania z powodu wygasania sygnału fluorescencyjnego barwnika. Pod tym względem badanie SISH wypada zdecydowanie korzystniej, zarówno ze względu na czas wykonania, krótsze szkolenie, łatwość oceny, jak i możliwość przechowywania w postaci standardowego preparatu mikroskopowego, które w każdej chwili może być ocenione w polu jasnym mikroskopu świetlnego. Na grupie 298 przypadków raka sutka stwierdzono **zgodność pomiędzy tymi badaniami na poziomie 94-95%**. Poproszono też dziesięciu patomorfologów, aby każdy z nich dokonał własnej oceny badanych preparatów w celu oszacowania powtarzalności badania. Ogólna zgodność pomiędzy patomorfologami wyniosła 96,6-98,9%^[6].

W kolejnym wieloośrodkowym badaniu francuskim przebadano materiał pochodzący z 840 biopsji gruczołowego raka sutka jako materiału najczęściej pobieranego celem kwalifikacji do leczenia celowanego. Porównano metody ISH (CISH i SISH) oraz specjalnie zaprojektowany na potrzeby badania ilościowy test qPCR. **Stwierdzono zgodność technik alternatywnych z FISH na podstawie stosunku HER2/Chr17 na poziomie: 97% dla SISH (498 przypadków), 98% dla CISH (108 przypadków) oraz 95% (699 przypadków) dla qPCR.** Patomorfologom pozostawiono możliwość wyboru metody hybrydyzacji in situ i w przeważającej większości zdecydowali się na badanie SISH, które zostało określone jako szybsze i łatwiejsze w wykonaniu^[7].

Nieco inaczej oceniano zgodność w kolejnym przedstawionym przez nas badaniu. Autorzy postanowili zastosować testy SISH i CISH na materiale uzyskanym z biopsji gruczołowej, a następnie porównać wyniki z materiałem pooperacyjnym, który oceniano metodą FISH. Również w tej pracy stwierdzono wysoką zgodność pomiędzy zastosowanymi sondami. **Czułość badania SISH wynosiła 99%, a swoistość 98%. Natomiast dla CISH określono czułość na poziomie 96%, a swoistość na 98%**^[8].



W metaanalizie z 2020 roku autorzy porównali wyniki z 32 prac. Uwzględnione zostały badania, w których oceniano ekspresję HER2 w raku sutka za pomocą FISH i porównywano uzyskane wyniki z testami SISH lub CISH. **Dla obu tych testów zgodność z metodą FISH jest wysoka ($\geq 92\%$)⁽⁹⁾.**

Doświadczenia własne

W naszym zakładzie prowadzimy rejestrację badań SISH od 2014 roku. Od tego czasu wykonaliśmy łącznie 681 badań statusu

genu HER2 za pomocą sondy ISH w materiale nowotworowym pochodzącym z różnych narządów (prawie wyłącznie gruczoł piersiowy oraz znacznie rzadsze przypadki raka żołądka). Jednak na potrzeby tego artykułu skupimy się na najczęściej badanym przez nas materiale, czyli raku sutka.

W ostatnich trzech latach wykonywaliśmy średnio nieco ponad osiem badań na miesiąc. Poddając szczegółowej analizie ostatni rok wyniki kształtują się następująco:

Liczba preparatów z rozpoznaniem raka sutka przebadanych w 2020 roku	Liczba przypadków wątpliwych (HER2 w badaniu IHC ocenione na 2+)	Obecność amplifikacji genu HER-2 (stosunek HER-2/Chr17 $\geq$ 2)	Brak amplifikacji genu HER-2 (stosunek HER-2/Chr17<2)
391	98*	23	74

* W jednym przypadku dwa razy wykonane badanie SISH nie pozwoliło na ustalenie rozpoznania (brak reakcji barwnej, najprawdopodobniej z powodu zbyt długiego utrwalania materiału w formalinie).

W 2020 roku wśród wątpliwych wyników immunohistochemicznych (2+), przy użyciu sondy SISH stwierdzono amplifikację genu HER2 w ok. 23 % przypadków.

Dodatkowo poniżej przedstawiamy jak często konieczne było powtórzenie badania, w przypadkach nieprawidłowego wybarwienia preparatu. Dane dotyczą zarówno badań raka sutka jak i raka żołądka z ostatnich trzech lat. Od kwietnia 2020 używamy nowej sondy – HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail – mamy więc możliwość porównania jej z odczynnikami używanymi wcze-

śniej, a mianowicie z sondą INFORM HER2 Dual ISH. Ocena ta wypada na korzyść nowego produktu.

Patomorfolodzy oceniający badanie podkreślają, że sygnały generowane przez nową sondę wydają się wyraźniejsze i możliwa jest ich ocena nawet przy użyciu obiektywu o powiększeniu 40x bez konieczności korzystania z obiektywu o powiększeniu 60x (co było niemożliwe w przypadku preparatów wybarwionych wcześniejszą sondą).

Okres badań	2018	2019	Do 31.03.2020	Od 01.04.2020 do końca 2020 roku (okres korzystania z nowej sondy)
Liczba wybarwionych preparatów (w tym liczba powtórek)	135	117	42	70
Liczba wybarwionych preparatów (bez powtórek)	127	100	38	70
Liczba powtórek	8	17	4	0
Procent badań, w których konieczne było powtórzenie barwienia	6,3%	17%	10,5%	0%

CZĘŚĆ TRZECIA – WNIOSKI

W Zakładzie Patomorfologii Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego wykonujemy badania SISH od wielu lat. Poniżej postaramy się przedstawić wnioski oparte o własne doświadczenie i wynikające z analizy aktualnej literatury fachowej:

- Technicznie metoda barwienia z użyciem sondy HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail jest stosunkowo prosta – praktycznie każda osoba wykonująca badania immunohistochemiczne może przeprowadzić barwienie SISH po krótkim przeszkoleniu (w naszym zakładzie potrafi je wykonać 5 osób, a kolejne nabierają doświadczenia). Metoda nie wymaga również użycia dodatkowego sprzętu, poza aparatami wykorzystywanymi do oznaczeń immunohistochemicznych (Benchmark GX, Benchmark XT, Benchmark Ultra).
- Metoda pozwala na uproszczenie i skrócenie procesu diagnostycznego (całą diagnostykę histopatologiczną można ograniczyć do jednej placówki). Dzięki temu następuje skrócenie czasu wydania wyniku, na który pilnie czeka pacjentka i lekarz onkolog w celu podjęcia ważnych decyzji dotyczących dalszego postępowania terapeutycznego.
- Realną zaletą wykonywania badania SISH jest brak potrzeby posiadania mikroskopu fluorescencyjnego stosowanego w sondzie FISH. Wystarczy mikroskop świetlny z obiektywami do pola jasnego, używanymi w rutynowej diagnostyce w zakładach patomorfologicznych. Redukuje to koszty zakupu mikroskopu fluorescencyjnego lub koszty transportu i konsultacji w ośrodkach wyposażonych w ten sprzęt (dodatkowe wydatki ograniczają się do zakupu odpowiednich odczynników i szkiełek kontrolnych).
- Ocena preparatów w polu jasnym zapewnia kontekst morfologiczny dla patomorfologa, umożliwia identyfikację obszarów raka inwazyjnego i jego heterogeniczności.

- Dodatkową zaletą tej metody jest możliwość archiwizacji wyników, ponieważ sygnały nie zanikają z czasem. Umożliwia to innym patomorfologom konsultację trudnych, niejednoznacznych przypadków i ewentualny powrót do już zakończonych badań. Ponadto zachowuje się trwały materiał w postaci preparatu mikroskopowego bez zanikającego sygnału, który może być wykorzystany do przeprowadzenia badań naukowych.
- Analiza porównawcza badań wymagających powtórzenia przy użyciu wcześniejszej i nowej sondy SISH wypada na korzyść nowego produktu.
- Wyniki prac opublikowanych w wyżej wspomnianych artykułach naukowych pozwalają wyciągnąć wniosek, iż wyniki oceny amplifikacji genu HER2 metodą ISH nie różnią się w sposób znaczący od wyników przy użyciu metody FISH.
- Potencjalną trudnością przy wdrażaniu tej metody może być kwestia współpracy z lekarzami, którzy pobierają materiał do badania. Tak jak zostało to już wyżej wspomniane preparaty powinny przebywać w formalinie do 48 godzin, dlatego w naszym ośrodku nie pobiera się badań w piątki i przed okresami wolnymi od pracy. Wydaje się, że jest to jedynie problem natury organizacyjnej, którego próba rozwiązania może służyć zacieśnieniu więzów w łańcuchu diagnostycznym pomiędzy klinikami a laboratorium.
- Kolejnym wyzwaniem może być konieczność posiadania obiektywu o powiększeniu 60x, który nie musi być na wyposażeniu każdego zakładu patomorfologicznego wykonującego rutynową diagnostykę. Jednak zdaniem tutejszych lekarzy możliwa jest ocena preparatu przy użyciu obiektywu o powiększeniu 40x, zwłaszcza przy obrazach powstałych z zastosowaniem nowej sondy.

Piśmiennictwo

1. Globocan 2018. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer (<http://gco.iarc.fr/>).
2. Ménard, S., Pupa, S., Campiglio, M. et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 22, 6570–6578 (2003).
3. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15:2894–904.
4. O'Reilly, S., Barnes, D., Camplejohn, R. et al. The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 63, 444–446 (1991).
5. Grogan T, McElhinny A, Loftin I, Warren S, Sugarman M, Miller R, Olivas-Brochu E, Roche P, Walk E, Padilla M, Jones T, Wytyczne dotyczące oceny amplifikacji HER2 z zastosowaniem testu VENTANA Inform HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, 2010
6. Papouchado BG, Myles J, Lloyd RV, Stoler M, Oliveira AM, Downs-Kelly E, Morey A, Bilous M, Nagle R, Prescott N, Wang L, Dragovich L, McElhinny A, Garcia CF, Ranger-Moore J, Free H, Powell W, Loftus M, Pettay J, Gaire F, Roberts C, Dietel M, Roche P, Grogan T, Tubbs R (2010) Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 34(6):767–776
7. Jacquemier J, Spyrtos F, Esterni B, Mozziconacci MJ, Antoine M, Arnould L, Lizard S, Bertheau P, Lehmann-Che J, Fournier CB, Krieger S, Bibeau F, Lamy PJ, Chenard MP, Legrain M, Guinebretiere JM, Lousouarn D, Macgrogan G, Hostein I, Mathieu MC, Lacroix L, Valent A, Robin YM, Revillion F, Triki ML, Seau A, Salomon AV, de Cremoux P, Portefaix G, Xerri L, Vacher S, Bieche I, Penault-Llorca F (2013) SISH/CISH or qPCR as alternative techniques to FISH for determination of HER2 amplification status on breast tumors core needle biopsies: a multicenter experience based on 840 cases. *BMC Cancer* 13:351
8. Arnould L, et al. Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH) *Mod Pathol*. 2012;25:675–682.
9. Grazziotin, Luiza R. MSc; Dada, Bukky R. MSc; de la Rosa Jaimes, Carolina MD; Cheung, Winson Y. MD; Marshall, Deborah A. PhD. Chromogenic and Silver in Situ Hybridization for Identification of HER 2 Overexpression in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Immunohistochemistry & Molecular Morphology: July 2020 Volume 28 Issue 6* p 411–421

Roche Inventory Solution (RIS) - nowa aplikacja do optymalnego zarządzania zamówieniami oraz stanem magazynu w laboratorium

mgr Elżbieta Grajoszek, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kaliszu.

Sprawne funkcjonowanie laboratorium zależne jest od wielu czynników. W celu zapewnienia ciągłości pracy niezbędne jest efektywne zarządzanie dostawami odczynników i materiałów zużywalnych oraz optymalne wykorzystanie posiadanych zasobów.

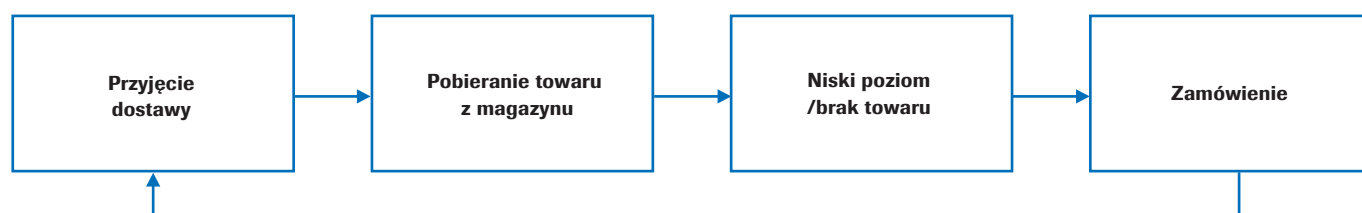
Osoby odpowiedzialne w laboratorium za powyższe zadania muszą uwzględniając potrzeby, ale także biorąc pod uwagę aspekt ekonomiczny, tak wszystko zorganizować, by laboratorium mogło funkcjonować w pełnym zakresie świadczonych usług i jed-

nocześnie racjonalnie wykorzystywać przeznaczone na ten cel środki finansowe. Poniższy schemat przedstawia istotne obszary związane z omawianym zagadnieniem:

Schemat 1.

Organizacja dostaw
i zarządzanie
magazynem.

Każdy z tych 4 etapów musi zostać tak dopracowany organizacyjnie, by umożliwić swobodną, codzienną pracę.



Roche Inventory Solution (RIS) to nowa aplikacja firmy Roche, która wspomaga cały ten proces i ułatwia użytkownikowi rutynową pracę w laboratorium. Pozwala ona m.in. na tworzenie wirtualnych magazynów, zarządzanie nimi, generowanie zamówień oraz tworzenie różnego rodzaju raportów, zależnie od potrzeb użytkownika.

RIS tworzą: program dostępny z poziomu przeglądarki internetowej oraz przenośne, wielofunkcyjne czytniki wykorzystywane do przyjmowania, pobierania i zwracania towarów magazynowych oraz do przeprowadzenia inwentaryzacji.

Zamówienia

RIS umożliwia tworzenie i wysyłanie zamówień na poszczególne asortymenty znajdujące się w naszym wirtualnym magazynie w dwójaki sposób.

Pierwszy polega na stworzeniu w aplikacji listy z rodzajem i ilością towaru, który chcemy zamówić i zaakceptowaniu jej, co jest równoznaczne z wysłaniem zamówienia.

Drugi sposób to automatyczne generowanie zamówień. W aplikacji ustawiamy limity poszczególnych odczynników, materiałów

zużywalnych, których osiągnięcie spowoduje utworzenie przez oprogramowanie gotowej listy w konkretnym dniu o określonej godzinie – termin przygotowania takiego zamówienia ustala użytkownik. Ilość zamawianego towaru zależy od górnych limitów ustalonych także przez użytkownika. Limity zarówno górny jak i dolny można w razie potrzeby zmieniać.

Gotowe zestawienie należy tylko zaakceptować. Istnieje również możliwość rozszerzenia wygenerowanej automatycznie listy poprzez samodzielne dodanie towaru, który w danym momencie uznamy za konieczny do zamówienia.

Dodatkowo możemy ustalić listę produktów, które zamawiać będziemy tylko w pierwszy sposób, czyli nie pojawią się one w zamówieniu automatycznym.

Z punktu widzenia ekonomii ważne jest także to, że aplikacja RIS tworząc takie zamówienia uwzględnia tzw. częściowe dostawy, czyli odczynniki, materiały zużywalne, które zostały zamówione wcześniej i jeszcze, z różnych względów, do nas nie dotarły. Jest to istotne również dla użytkownika, ponieważ mając wgląd w stan magazynowy i uwzględniając towar niedostarczony, aplikacja RIS nie powieli zamówień i nie generuje dodatkowych kosztów.

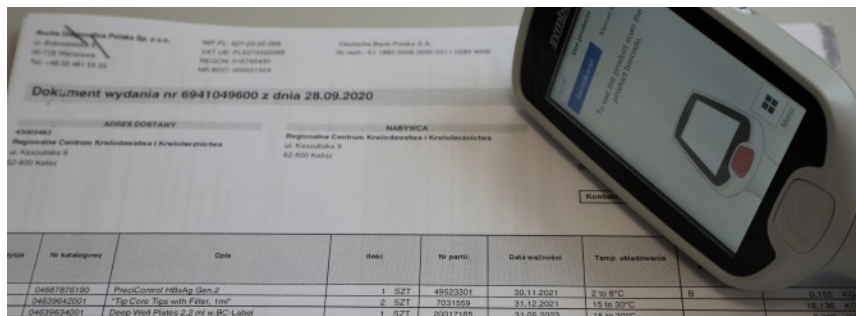
Kolejną funkcjonalnością RIS związaną z tym obszarem jest możliwość śledzenia: zmian statusu zamówienia, przewidywanego

terminu dostawy oraz czy i kiedy dostarczone zostaną wszystkie zamówione produkty.

Przyjęcie dostawy

Aplikacja RIS pozwala na przyjęcie dostarczonego towaru za pomocą dwóch kliknięć. Wykorzystuje się do tego specjalnie zaprogramowane przenośne czytniki, które po zeskanowaniu określonego kodu i zaakceptowaniu wyświetlonej listy powodują automatyczne umieszczenie dostawy w wirtualnym magazynie.

Do systemu trafia informacja o dacie i godzinie przyjęcia zamówienia, osobie przyjmującej oraz ilości, seriach i datach ważności wszystkich odczynników i materiałów zużywalnych.



Dostawy można także przyjmować z poziomu komputera przy pomocy programu RIS w przeglądarce internetowej.

Pobieranie towaru z magazynu

W trakcie rutynowej pracy konieczne jest stałe uzupełnianie analizatorów odczynnikami i materiałami zużywalnymi. Dzięki przenośnym czytnikom powyższy towar można ściągnąć ze stanu magazynowego w miejscu ich przechowywania. Jeśli stwierdzimy, że któryś z produktów został pobrany w nadmiarze istnieje możliwość jego zwrotu wykorzystując ten sam czytnik, zmieniając tylko jego funkcjonalność.

Opcja ta istnieje też w programie, wtedy odbywa się to przy użyciu czytnika połączanego z komputerem.

Rzeczą, na którą warto zwrócić uwagę jest fakt, że system pilnuje kolejności zużywania odczynników i innych materiałów biorąc pod uwagę najkrótszą datę ważności. Jeżeli pobierzemy produkt który nie ma najkrótszej daty ważności pojawi się komunikat: „W magazynie masz towar z krótszą datą ważności. Czy na pewno chcesz pobrać ten?” Dzięki tej funkcji możemy racjonalnie gospodarować posiadanymi zasobami.

Ponadto z poziomu programu dostępna jest dodatkowa opcja polegająca na możliwości sprawdzenia czy w naszym magazynie posiadamy towar, którego termin ważności upływa za ściśle zdefiniowany czas, np. za tydzień, miesiąc. Mamy wówczas szansę przekierowania takich odczynników, materiałów zużywalnych w miejsca, gdzie mogą one zostać wykorzystane.

Każdy taki ruch magazynowy jest rejestrowany w systemie. W ten sposób wiemy kto, kiedy, gdzie i jak wykorzystał dany towar.

Stan magazynowy

Zarządzanie stanem magazynowym to kolejna funkcja aplikacji RIS. Dzięki przejrzystemu interfejsowi oprogramowania mamy wgląd

zarówno w ogólną liczbę opakowań określonego asortymentu jak i w bardziej szczegółowe dane np. z podziałem na serie i daty ważności. Możliwość ustawienia różnorodnych filtrów pozwala na spersonalizowanie aplikacji i wyciągnięcie z niej informacji przydatnych nam np. w rozliczeniach.

Aby mieć pewność, że nasz wirtualny magazyn odpowiada temu rzeczywistemu, raz na jakiś czas należy przeprowadzić inwentaryzację. Tu z pomocą także przychodzi RIS. Wielofunkcyjnymi, przenośnymi czytnikami dokonujemy tzw. inwentaryzacji ślepej, która zweryfikuje nam aktualny stan. W przypadku niezgodności i konieczności korekty wszelkie poprawki można nanieść w systemie, tak aby ilości wirtualne odpowiadały tym rzeczywistym.

Dostępne są również szablony raportów, dzięki którym uzupełniając odpowiednie pola możemy uzyskać informacje o:

- aktualnym stanie magazynowym,
- ruchach magazynowych w określonym przedziale czasu,
- ilości przyjętego towaru,
- seriach i datach ważności używanych odczynników i materiałów zużywalnych.

Wszelkie dane z raportów można eksportować do arkusza kalkulacyjnego Excel i wykorzystać na swoje potrzeby.

Aplikacja Roche Inventory Solution w wielu aspektach wspomaga optymalne zarządzanie zamówieniami oraz stanem magazynowym.

Najbardziej interesujące korzyści wynikające z jej wykorzystania przedstawia schemat:

Roche Inventory Solution

Przyjęcie dostaw
dwoma
kliknięciami

Automatyczne
generowanie
zamówień

Tworzenie
różnego
rodzaju raportów

Pilnowanie daty
ważności towaru

Intuicyjne
oprogramowanie

Szybka
inwentaryzacja

Roche Diagnostics pierwszym wytwórcą wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro, który uzyskał certyfikat zgodności z IVDR dla setek produktów

Joanna Magierska, Project Lead IVDR Implementation EMEA/LATAM, Roche Diagnostics.

Z dumą informujemy, że w grudniu firmie Roche Diagnostics udało się osiągnąć bardzo ważny krok na drodze do pełnej zgodności z rozporządzeniem dotyczącym wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (2017/746/UE) (IVDR). TÜV Süd, jedna z naszych jednostek notyfikowanych¹ w ramach IVDR, przekazała nam pierwszy „Certyfikat Zgodności UE Systemu Zarządzania Jakością (IVDR)”.

Certyfikat obejmuje ponad 700 numerów materiałów z obszaru chemii klinicznej oraz portfolio koagulologii. Choć przed nami jeszcze wiele pracy, jesteśmy pewni, że uda nam się osiągnąć zgodność w przewidzianym terminie. Nowe rozporządzenie w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (IVDR 2017/746) obowiązuje w pełni od 26 maja 2022 roku. IVDR zastępuje obecną dyrektywę dotyczącą wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (IVDD). Rozporządzenie ma na celu poprawę bezpieczeństwa pacjentów poprzez wprowadzenie bardziej rygorystycznych procedur oceny zgodności i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu oraz harmonizację przepisów w Unii Europejskiej. Aby jakikolwiek wyrób medyczny IVD mógł być dostępny na rynku UE po dacie rozpoczęcia stosowania IVDR, musi być oznaczony znakiem CE zgodnie z IVDR. Produkty, które już istnieją na rynku muszą być ponownie certyfikowane. Nowe produkty wprowadzane na rynek będą musiały spełnić wymagania nowego rozporządzenia. Jako Roche Diagnostics, z zadowoleniem przyjmujemy nowe rozporządzenie w sprawie wyrobów medycznych IVD, które ma na celu zapewnienie sprawnego funkcjonowania rynku UE w oparciu o wysoki poziom ochrony zdrowia pacjentów i użytkowników.

Zobowiązujemy się do aktywnego i terminowego zarządzania tą ważną zmianą – ze zgodności z Dyrektywą IVD na zgodność z Rozporządzeniem IVD. Dążymy również do spełnienia zarówno

wymogów regulacyjnych, jak i potrzeb naszych klientów i partnerów, poprzez zapewnienie dostępności wszystkich naszych istotnych produktów dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów.

Na schemacie 1. znajduje się szczegółowe wyjaśnienie procesu zmierzającego do uzyskania zgodności z IVDR oraz kamienie milowe, które należy osiągnąć.

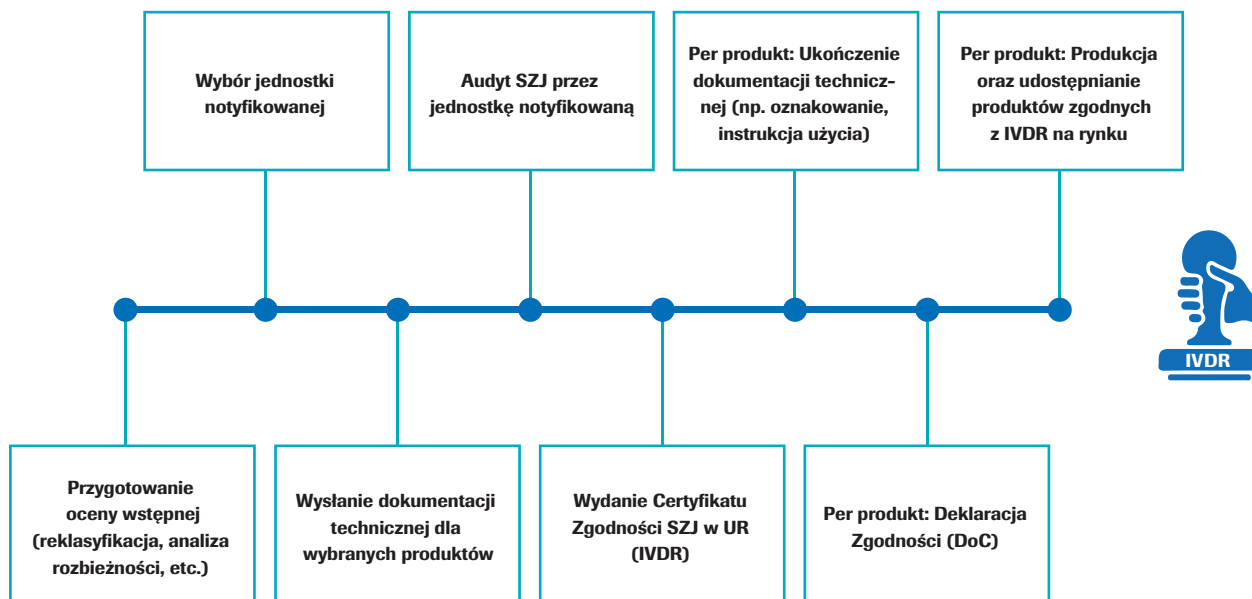
Planowanie przejścia na IVDR

Aby zapewnić zgodność z nowymi wymaganiami wszystkich produktów oznaczonych znakiem CE z naszego portfolio (~2600 produktów) w wyznaczonym czasie, zaplanowaliśmy z wyprzedzeniem odpowiednie działania, przeznaczyliśmy odpowiedni budżet oraz zapewniliśmy wszelkie niezbędne zasoby potrzebne do realizacji tego projektu.

W fazie przygotowawczej poddaliśmy przeglądowi portfolio Roche CE IVD i zaproponowaliśmy jego nową klasyfikację. Ponadto przeprowadziliśmy ocenę rozbieżności (np. w zakresie dowodów klinicznych). Obecnie trwa przegląd dokumentacji technicznej i ocena zgodności dokumentacji z wymaganiami nowych regulacji prawnych.

Schemat 1.

Szczegółowe wyjaśnienie procesu zmierzającego do uzyskania zgodności z IVDR.



Nasz pierwszy audyt Systemu Zarządzania Jakością (SZJ) oraz przegląd dokumentacji technicznej przeszliśmy w październiku 2020 roku dla próbek około 700 numerów katalogowych z obszarów chemii klinicznej i koagulologii. Zgodnie z zapowiedzią zawartą we wstępie niniejszego artykułu, otrzymaliśmy pierwszy „Certyfikat Zgodności UE Systemu Zarządzania Jakością (IVDR)” dla odpowiednich kodów SZJ i produktów.

Wszystkie pozostałe SZJ związane z IVDR są gotowe do audytu jednostki notyfikowanej. Audyty te były wstępnie zaplanowane na okres pomiędzy 4. kwartałem 2020 a 1. kwartałem 2021. Jednakże, z powodu zakazu podróżowania podczas trwającej pandemii COVID-19, fizyczny audyt nie jest obecnie możliwy i audyty te są wstrzymane. Przegląd dokumentacji technicznej produktów objętych tymi systemami zarządzania jakością jest obecnie w toku.

Dodatkowo, docieramy do wszystkich naszych dostawców wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro, aby ocenić ich gotowość do IVDR, ponieważ wszyscy wytwórcy IVD muszą przejść ponowną certyfikację na zgodność z IVDR. Będziemy na bieżąco informować naszych Klientów i Partnerów o otrzymanych informacjach zwrotnych dotyczących ich gotowości do spełnienia nowych wymogów.

Kolejne kroki

W chwili obecnej nie możemy przedstawić dokładnych harmonogramów konwersji produktów, ponieważ są one w dużym stopniu uzależnione od przeglądu produktu przez jednostki notyfikowane. To samo dotyczy klasyfikacji ryzyka² poszczególnych produktów, która musi zostać potwierdzona przez jednostkę notyfikowaną.

Po pomyślnym przejściu audytów SZJ przeprowadzanych przez jednostki notyfikowane firma Roche będzie mogła certyfikować i wprowadzać na rynek produkty zgodne z IVDR. Należy

podkreślić, że w przypadku zdecydowanej większości naszych produktów:

- zmiana IVDR będzie dotyczyć istniejącego numeru katalogowego, aby zminimalizować wysiłek dla naszych klientów;
- zmiany IVDR nie będą miały wpływu na skład, przewidziane zastosowanie lub działanie naszych wyrobów w porównaniu z odpowiadającymi im wyrobami IVD z portfolio Roche Diagnostics dostępnymi obecnie na rynku.

Chociaż przejście audytów SZJ jest bardzo ważnym kamieniem milowym, nie oznacza to, że produkty zgodne z IVDR są już dostępne na rynku. Konieczne są przeglądy, zatwierdzenia i deklaracje zgodności (DoC) dla poszczególnych produktów. Mimo, że będziemy w stanie zagwarantować przejście IVDD-IVDR dla każdego produktu po wydaniu deklaracji zgodności, nadal minie kilka miesięcy zanim produkt IVDR zostanie faktycznie wprowadzony na rynek. Wynika to z działań regulacyjnych dla poszczególnych produktów, które są wywołane przez zmiany etykiet IVDR w wielu krajach spoza UE, a także z planowania produkcji, łańcucha dostaw i logistyki.

¹Jednostka notyfikowana to organizacja wyznaczona przez państwo UE do oceny zgodności określonych produktów przed wprowadzeniem ich do obrotu. Jednostki te wykonują zadania związane z procedurami oceny zgodności określonymi w obowiązujących przepisach, gdy wymagana jest strona trzecia.

²W nowym systemie klasyfikacji wyroby medyczne IVD będą podzielone na cztery klasy ryzyka: A (niskie ryzyko indywidualne oraz niskie ryzyko dla zdrowia publicznego), B (umiarkowane ryzyko indywidualne lub niskie ryzyko dla zdrowia publicznego), C (wysokie ryzyko indywidualne lub umiarkowane ryzyko dla zdrowia publicznego) i D (wysokie ryzyko indywidualne i wysokie ryzyko dla zdrowia publicznego).

*Zaprojektowane, by pracować razem.
Zaprojektowane, by pracować dla Ciebie.*

Zintegrowane rozwiązania Roche

Świat laboratoriów się zmienia.

Rosnąca liczba testów oraz presja czasu nigdy nie była tak wysoka. Odpowiedzią na te wyzwania są zintegrowane rozwiązania w połączeniu z inteligentnym oprogramowaniem IT. Zwiększenie efektywności i wydajności laboratoriów jest dziś koniecznością, aby stanąć na wysokości zadania w walce o najważniejsze - ludzkie zdrowie. Wybór właściwego partnera, oferującego innowacyjne rozwiązania i holistyczne portfolio testów, umożliwi rozwój Twojej organizacji.

Aby dowiedzieć się więcej, odwiedź
www.roche.pl/roche-diagnostyka

© 2021 Roche. Wszelkie prawa zastrzeżone

Roche Diagnostics Polska sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa

©2021 Roche Diagnostics Polska

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa
22 481 55 55
polska.diagnostics@roche.com

www.roche.pl



Projekt i realizacja:
EDC Expert Direct Communication Sp. z o.o.

ISSN 1644-8448, nakład: 1000 egz.

MC-PL-00333