

LABFORUM

Nowe trendy w **diagnostyce**

nr 73



Szanowni Państwo,

Pierwszy kwartał 2020 roku jest już za nami. Wydaje się, że świat kręci się co roku coraz szybciej. Mam nadzieję, że wszyscy mieliśmy dobry start w nową dekadę, która stawia przed nami nowe wyzwania.

Zmiana klimatu to inny, także ciekawy temat, który jest bardzo widoczny w tym roku. Temperatury w Warszawie były bardzo łagodne i nie odpowiadały charakterystyce sezonu zimowego. Nawet moje dzieci skarżyły się na brak śniegu i lodu na jeziorach.

COVID-19 jest na uwadze każdego z nas. Potencjalna pandemia jest coraz bliżej, ale trzymajmy kciuki, by nie dotknęła Polski. Pojawienie się nowego koronawirusa, uwypukla ponownie znaczenie szybkiej i rzetelnej diagnozy jako podstawy prawidłowego leczenia. Firma Roche Diagnostics jest bardzo aktywna w Chinach, gdzie wspiera lokalne autorytety oraz dostarcza narzędzia diagnostyczne pomocne zarówno pacjentom jak i lekarzom. Jesteśmy równie aktywni w Polsce, będąc czujni w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wczesnego ostrzeżenia. W tym numerze LabForum możecie Państwo przeczytać ciekawy artykuł na ten temat.

Skupmy się teraz na artykułach w tym LabForum, których tematyka wspiera zarządzanie nowoczesnym laboratorium oraz wskazuje najnowsze trendy. Poruszamy temat wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), jego wpływu na zdrowie i możliwości skutecznej diagnostyki. HPV może prowadzić do rozwinięcia się nowotworu, dlatego kluczowe znaczenie ma wczesne wykrywanie tego wirusa. Choroby neurodegeneracyjne są coraz bardziej powszechne w naszym starzejącym się społeczeństwie. Chciałbym w związku z tym polecić przeczytanie artykułu o chorobie Alzheimera. Jak dotąd, nie ma lekarstwa na tę wyniszczającą chorobę, ale nadal możemy zrobić wiele, aby zapobiec lub przynajmniej opóźnić wystąpienie tej choroby. Można również przeczytać o lekach działających immunosupresyjnie oraz sposobie monitorowania ich stężenia podczas leczenia, które znacznie poprawia jakość życia pacjentów. Digitalizacja to inny ważny temat, który coraz odważniej wchodzi do świata diagnostyki laboratoryjnej. Roche Diagnostics Polska wprowadza nowe rozwiązanie służące do ułatwienia i usprawnienia komunikacji Użytkowników z Roche. Roche DiaLog (Multichannel) to nowa cyfrowa propozycja Roche, która znacząco wpłynie na ułatwienie codziennej pracy w Państwa laboratoriach.

Chciałbym wyróżnić ciekawą propozycję oferowaną lokalnie przez Roche, tj. warsztaty organizowane przez Pracowników naszego Regionalnego Centrum Wsparcia Klientów (RCSC) w Warszawie dla obecnych i doświadczonych użytkowników systemów Roche. Zachęcam do zapoznania się z tą formą współpracy i skorzystania z niej w najbliższym czasie.

Jestem pewien, że w artykułach które dla Państwa przygotowaliśmy znajdziecie wiele ciekawych i przydatnych informacji. W przypadku jakichkolwiek pytań lub uwag prosimy o kontakt. My w Roche Diagnostics Polska stawiamy na innowacje, ponieważ dbamy o zdrowie Państwa i Waszych klientów. Jesteśmy zobowiązani, aby pomóc Wam w codziennej misji, jaką jest niesienie pomocy pacjentom tu, w Polsce.

Dziękuję za nieustające zaufanie!



Z ciepłymi pozdrowieniami

Ralf Halbach

Dyrektor Generalny Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

Spis Treści

<i>Choroba Alzheimera - współczesna diagnostyka laboratoryjna oraz możliwości leczenia</i>	3
<i>Monitorowanie leczenia immunosupresyjnego – problemy diagnostyczne</i>	9
<i>Wpływ zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na rozwój raka szyjki macicy</i>	12
<i>Roche DiaLog - nowe rozwiązanie wspomagające codzienną pracę w laboratorium</i>	16
<i>Koronawirus COVID-19 – Najnowsza globalna epidemia. Co z diagnostyką?</i>	18
<i>Akademia Użytkownika - partnerstwo w diagnostyce</i>	19

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Choroba Alzheimera - współczesna diagnostyka laboratoryjna oraz możliwości leczenia

*Dr n.med. Brygida Beck, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o, Radom;
Medyczne Centrum Naukowo-Diagnostyczne BB-Med, Ruda Śląska*

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) jest najczęstszą postacią demencji, stanowiącą według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), od 60% do 80% jej przypadków. Obejmuje pogorszenie pamięci, intelektu, zachowania i zdolności do wykonywania codziennych czynności życiowych. Choroba ta ma wpływ nie tylko na osoby cierpiące na nią, ale także na rodziny i opiekunów, którzy doświadczają wielkiego stresu fizycznego, emocjonalnego i ekonomicznego.

Obecnie szacuje się, że ponad 35 milionów ludzi na całym świecie cierpi na chorobę Alzheimera, a liczba ta stale rośnie. WHO szacuje, że do 2030 roku liczba wykrytych przypadków zwiększy się ponad dwukrotnie.

Opisana sytuacja jest wynikiem szybkiego procesu starzenia się społeczeństw, szczególnie krajów wysoko uprzemysłowionych, w tym Polski, co rodzi określone konsekwencje natury zdrowotnej. Przyjmuje się, że w Polsce w 2020 roku ponad milion osób osiągnie 90 rok życia, a co czwarty Polak w 2035 roku przekroczy 65 rok życia.

Jakie są stadia i objawy choroby?

1. Etap łagodny:

- tendencja do zapominania
- utrata poczucia czasu
- dezorientacja przestrzenna, nawet w znanych miejscach



2. Etap umiarkowany:

- zapominanie o ostatnich wydarzeniach i nazwiskach osób
- dezorientacja we własnym domu
- problemy z komunikacją
- zmiany w zachowaniu



3. Etap ciężki:

- narastająca dezorientacja w czasie i przestrzeni
- trudności w rozpoznawaniu rodziny i przyjaciół
- trudności w opiece nad sobą
- trudności w chodzeniu
- zmiany w zachowaniu, które może stać się agresywne



Od wielu lat trwają poszukiwania odpowiedniego biomarkera, który przyżyciowo umożliwiłby rozpoznanie AD, a po jej zdiagnozowaniu możliwość leczenia. Obecnie niepodlegającym dyskusji jest fakt, że w AD nawet we wczesnym stadium, w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się obniżone stężenie β -amyloidu i zwiększone białka Tau. W związku z powyższym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zostało ujęte w kryteriach rozpoznawania AD jako jeden z testów, które należy rozważyć w diagnostyce.

Patogeneza AD

Choroba Alzheimera jest chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego. Cechami neuropatologicznymi choroby Alzheimera jest występowanie zwyrodnienia neurofibrilarnego i złożeń amyloidu zewnątrzkomórkowego pod postacią blaszek amyloidowych. Chorobę Alzheimera można też określić jako amyloidozę, co oznacza, że jest ona procesem neurodegeneracyjnym, w którym dochodzi do nieprawidłowego odkładania się w mózgu białka amyloidowego w wyniku tzw. „kaskady amyloidowej”. W płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) znajduje się ogromna liczba różnych peptydów będących produktami wysoce specyficznego trawienia białka APP (APP – ang. amyloid precursor protein), w tym peptydy β -amyloidu. Są one niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Ponadto w PMR znajdują się także inne peptydy, istotne z punktu diagnostyki AD, jak np. białko Tau. W warunkach prawidłowych śródbłonowy peptyd, białko prekursora β -amyloidu – APP składający się z 700 aminokwasów, kodowany przez gen znajdujący się na chromosomie 21, stanowi jedną ze składowych błony komórkowej neuronu i prawdopodobnie posiada aktywność neuroprotektoryjną i neurotroficzną oraz uczestniczy w transporcie aksonalnym. APP zostaje rozszczepiony na rozpuszczalne fragmenty przez prawidłowo działający enzym α -sekretazę. W procesie nieprawidłowych przemian z udziałem β - i γ -sekretyz dochodzi do jego fragmentacji na nierozpuszczalne formy β -amyloidu, który odkłada się wewnątrz-, a następnie zewnątrzkomórkowo w postaci blaszek starczych.

Obecność nierozpuszczalnych form β -amyloidu prowadzi do hiperfosforylacji białka Tau wiążącego się z mikrotubulami i zapewniającego im stabilizację. Prawidłowo w mózgu białko Tau występuje w postaci 6 izoform generowanych w wyniku różnicowego łączenia eksonów transkryptu genu MAPT (17q21) (MAPT – ang. microtubule-associated protein tau). Mutacje MAPT prowadzą do powstania białka Tau łatwo podlegającego fosforylacji, o zmienionym powinowactwie do mikrotubul, zawierającego liczne struktury β -kartki i ulegającego agregacji

w postaci podwójnych, helikalnych włókien. Nieprawidłowa budowa i funkcja białka Tau jest przyczyną zaburzeń w transporcie wewnątrzaksonalnym. Hiperfosforylowane białko Tau odkłada się w postaci określonej jako zwyrodnienie neurofibrylarne prowadzące do obumierania neuronów. β -amyloid odkłada się także w ścianach drobnych naczyń mózgowych w warstwie korowej, a proces ten może prowadzić do powstania ognisk mikrokrwawień zlokalizowanych w strukturach korowych. Liczba oraz rozmieszczenie blaszek starczych oraz neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrylarnego jest podstawą do neuropatologicznej klasyfikacji rozpoznania AD.

Peptydowe produkty trawienia białka APP tj. fibrylujące peptydy typu $A\beta$, są nierozdzielnie związane z rozwojem choroby Alzheimera. W tej grupie ważny wydaje się peptyd $A\beta_{1-42}$, który występuje u chorych na AD w dwóch postaciach. Pierwsza – to forma rozpuszczalnego peptydu, który jest obecny w płynach ciała, takich jak: płyn wewnątrzkomórkowy, płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR), płyn śródmiąższowy, surowica czy mocz. Analiza jego stężeń w PMR chorych na AD pozwala wpisać go na listę biomarkerów tej choroby. Druga forma to fibryle. Ich obecność w depozytach amyloidowych w postaci plak starczych, odnajdywanych w mózgach chorych, badanych post

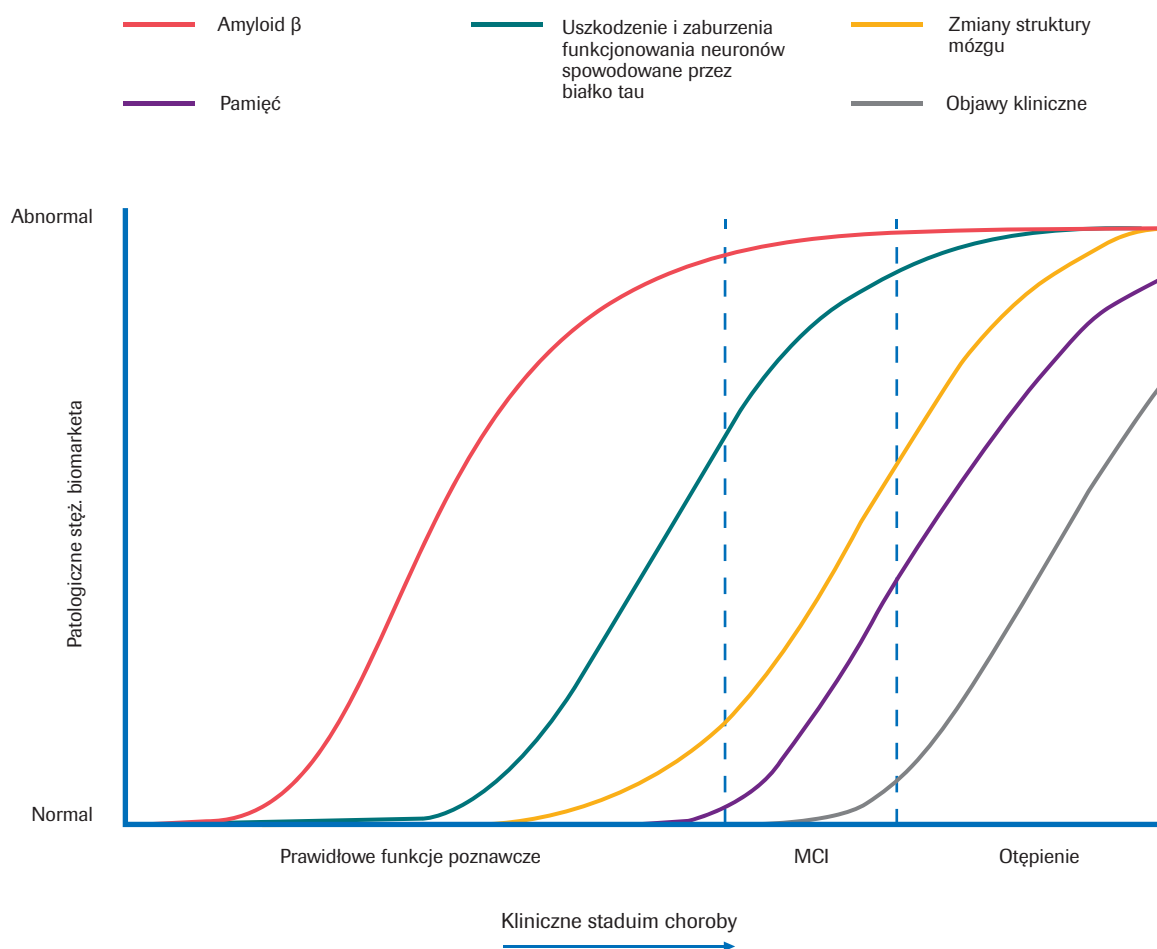
mortem, przyjęto traktować jako cechę patognomiczną choroby, choć w rzeczywistości zmiany te towarzyszą także innym chorobom neurodegeneracyjnym. Obecnie przyjmuje się, że peptyd $A\beta_{1-42}$ w formie fibryli nie odpowiada jednak za rozwój choroby AD. Wiadomo też, że powstałe fibryle nie są czynnikiem wywołującym i przyczyniającym się do rozwoju i postępu tego oraz innych schorzeń, w tym chorób neurodegeneracyjnych. Aktualnie istnieją przypuszczenia, że to pierwsze formy fizykochemicznie zmienionego peptydu, powstające w trakcie tworzenia się fibryl i formy nieco większe, bo konglomeraty cząsteczek monomeru peptydu, ale jeszcze nie fibryle, są neurotoksyczne i odpowiadają za uszkodzenia komórek, prowadzące do ich śmierci.

Czynniki ryzyka AD

Do czynników ryzyka wystąpienia AD zalicza się: zaawansowany wiek, mutacje genów presenilin, polimorfizm apolipoproteiny E (ApoE), zmiany aktywności niektórych enzymów. W trakcie rozwoju choroby stopniowej degradacji ulega układ odpornościowy, zmniejsza się masa ciała, zwiększa się ryzyko infekcji. Większą zachorowalność odnotowuje się u kobiet niż u mężczyzn, co prawdopodobnie jest związane z zaangażowaniem

Schemat 1.

Przydatność biomarkerów w diagnostyce: model kaskady patologicznej w chorobie Alzheimera.



Zmiana stęż. CSF $A\beta_{42}$ występuje już ok. 25 lat przed objawami klinicznymi

Zmiana stęż. CSF białka Tau i obrazowanie złożeń amyloidu w PET – ok. 15 lat przed objawami klinicznymi

Hipometabolizm glukozy FDG PET i zmiany strukturalne w MRI – ok. 10 lat przed objawami klinicznymi

wg. Jack CR Jr, et al. Lancet Neurol 2010;9:119–28

żowaniem estrogenów w proces patologiczny. Przyjmuje się, że oprócz wieku i obciążeń rodzinnych do czynników ryzyka zalicza się również, na przykład: nadciśnienie tętnicze, przebyte urazy głowy, hiperhomocysteinemię. Najnowsze badania wykazują, że znaczenie w rozwoju choroby Alzheimera może mieć bakteria *Porphyromonas gingivalis* - beztlenowa Gram-ujemna saprofityczna pałeczka, powodująca choroby przyzębia. Patogen ten syntetyzuje dwie klasy enzymów zwanych gingipainami, które są proteazami cysteinowymi, odgrywającymi kluczową rolę w wirulencji tej bakterii.

Diagnostyka AD

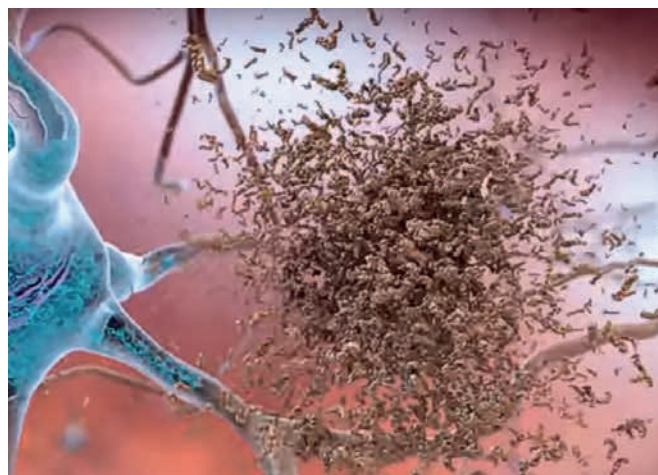
Od wielu lat trwają poszukiwania odpowiedniego biomarkera, który przyżyciowo umożliwiłby pewne rozpoznanie AD. Obecnie niepodlegający dyskusji jest fakt, że w AD nawet we wczesnym stadium, w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się obniżony poziom A β 1-42 i podwyższony poziom białka Tau. W związku z powyższym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zostało ujęte w unowocześnionej wersji kryteriów rozpoznawania AD wg NINDCDS-ARDRA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) jako jeden z testów, które należy rozważyć w diagnostyce.

A β 1-42 jest peptydem o masie 4 kDa, składającym się z około 40 aminokwasów, który tworzy się po proteolitycznym rozszczepieniu białka transbłonowego znanego jako białko prekursorowe amyloidu (APP).

Odszczepienie APP zachodzi na dwa sposoby:

1. odszczepienie za pośrednictwem β -sekreazy w obrębie domeny pozakomórkowej
2. odszczepienie za pośrednictwem γ -sekreazy w rejonie transbłonowym.

Ze względu na swoją hydrofobową naturę, peptyd A β 1-42 może tworzyć agregaty i oligomery. Oligomery wyższego rzędu tworzą włókna, które gromadzą się w postaci płytek β -amyloidu. Klinicznie istotną depozycję peptydu A β 1-42 w mózgu, będącą oprócz splotów neurofibrylarnych, jedną z dwóch cech charakterystycznych AD, można wykrywać kilkoma metodami:



- a. histopatologicznym barwieniem depozytów A β 1-42 w tkance mózgowej pobranej post mortem
- b. za pomocą znakowanych środkiem radioaktywnym znaczników łączących się w mózgu z depozytami A β 1-42 i następnie wykrywanych in vivo w badaniu Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET);
- c. za pomocą oznaczania stężenia A β 1-42 w PMR, gdyż uważa się, że niższe miano w PMR odzwierciedla gromadzenie się tych cząsteczek w mózgu.

Zmiany patologiczne w metabolizmie β -amyloidu są najwcześniejszymi znanymi dotąd zaburzeniami w trakcie rozwoju AD, które mogą być wykorzystane diagnostycznie. Prowadzą one do spadku stężenia A β 1-42 w PMR oraz do widocznego w badaniach PET zwiększonego wychwyty przez mózg swoistych znaczników A β 1-42.

Stężenie peptydu A β 1-42 zmniejsza się i jest odwrotnie skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby otępiennej. Dotyczy to zarówno choroby określanej jako łagodne zaburzenia poznawcze (Mild Cognitive Impairment, MCI), która jest traktowana jako stan przejściowy między prawidłowym procesem starzenia się a łagodnym wczesnym otępieniem towarzyszącym chorobie AD jak i rozwiniętej, pełnoobjawowej AD.





Obecne kryteria diagnostyki klinicznej w kierunku AD wymagają, aby pacjent miał stwierdzoną demencję przed rozpoznaniem AD i w znacznej mierze opierają się na wykluczeniu innych zaburzeń. Nie istnieją swoiste objawy kliniczne, które umożliwiałyby identyfikację prodromalnej fazy AD u chorych na MCI, gdyż osoby te mają tylko łagodne zaburzenia pamięci epizodycznej.

Kolejnym parametrem charakterystycznym dla AD jest białko Tau (jednostka związana z tubuliną). Białko Tau obecne jest w ludzkim mózgu w postaci sześciu molekularnych izoform, które kodowane są za pomocą pojedynczego genu na chromosomie 17 generowane poprzez alternatywne splecenie jego pre-mRNA. Białko Tau pochodzące z wszystkich izoform nazywa się białkiem Tau całkowitym (tTau).

Najczęstszą post-translacyjną modyfikacją białek Tau jest fosforylacja. Fosforylacja zmienia kształt molekuly białka Tau i reguluje jej biologiczną aktywność. W trakcie neurodegeneracji, nieprawidłowa fosforylacja prowadzi do tworzenia się wewnątrzkomórkowych splątków neurofibrilarnych (NFTs) zawierających białko Tau, które zostało poddane hiperfosforylacji oraz wytworzenia agregatów hiperfosforylowanych białek Tau, zwanych fosfo-Tau (pTau).

Białko tTau w PMR odzwierciedla stopień uszkodzenia i degeneracji neuronalnej i aksonalnej. Wysoki poziom tTau w PMR związany jest również z szybszym rozwojem od MCI do AD. Biomarker tTau w PMR może być przydatny w wykrywaniu prawdopodobnego rozwoju od MCI do AD; jego przydatność jest największa w razie zastosowania z oznaczaniem w PMR Aβ1-42.

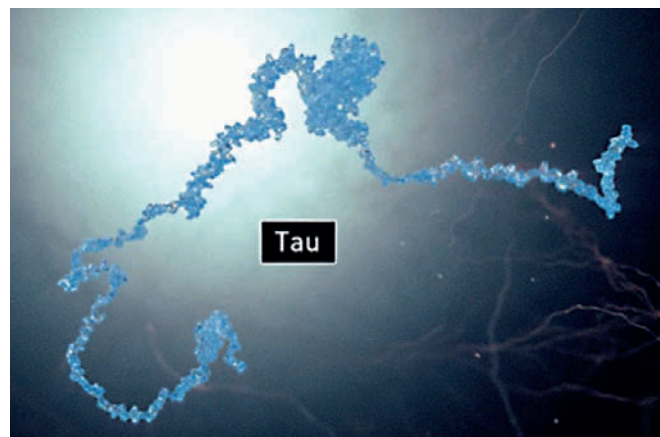
Ponadto podwyższony poziom tTau w PMR występuje u pacjentów z letalną chorobą prionową, chorobą Creutzfeldta-Jakoba (CJD), w której kombinacja proporcji wzrostu stężenia tTau i wzrostu tTau do pTau posiada bardzo wysoką swoistość w diagnostyce różnicowej CJD.

Liczne badania wskazują, że kiedy stężenie Aβ1-42 w PMR spadnie do mniej więcej połowy stężenia w grupach kontro-

lnych, to stężenie t-Tau oraz p-Tau w PMR wzrośnie około 2-3 krotnie w łagodnej-umiarkowanej AD w porównaniu do grup kontrolnych zgodnych z wiekiem. Stężenie p-Tau w PMR związane jest również z szybszym przejściem z MCI do AD z gwałtowniejszym upośledzeniem funkcji poznawczych u pacjentów z AD jak również z bardzo łagodnymi przypadkami demencji. Biomarkery p-Tau oraz t-Tau w PMR mają największe znaczenie przy ich zastosowaniu w kombinacji ze znajdującym się w PMR Aβ1-42 w celu wykrycia u pacjentów prawdopodobnego przejścia z MCI do AD.

Narodowy Instytut Geriatryczny (NIA) oraz Towarzystwo Alzheimerowskie zaproponowały wykorzystanie biomarkerów AD w nowym konsensusie dotyczącym kryteriów badań diagnostycznych w AD, MCI i przedklinicznym stadium AD. Te nowe kryteria uwzględniają, że demencja AD jest częścią całości zjawisk klinicznych i biologicznych.

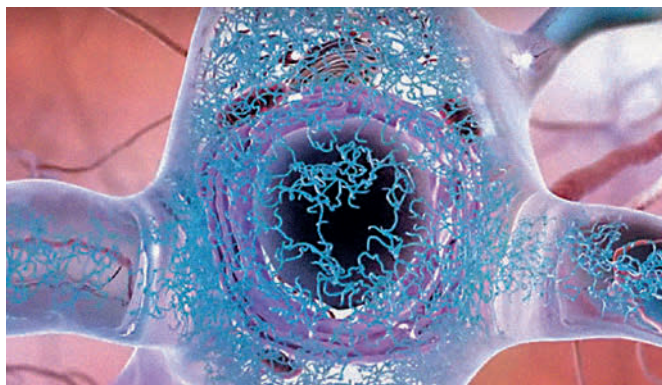
Nowe kryteria IWG-2 (Międzynarodowej Grupy Roboczej 2) do oceny pacjentów z AD zalecają wykorzystanie oznaczania biomarkerów w PMR lub obrazowania PET. W celu wzbogacenia diagnostyki badań klinicznych dotyczących predemencji oraz łagodnej do średniej AD, w Europie CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) opublikował wiele pozytywnych opinii na temat stosowania biomarkerów w dia-



gnostyce AD oceniając je jako wzbogacające badania kliniczne dotyczące predemencji oraz łagodnej do średnio nasilonej AD.

Przy wykorzystywaniu testów do badania tTau/pTau w PMR należy pamiętać, że są to testy przeznaczone do zastosowania jako osobny test lub w połączeniu z testem do oznaczeń Aβ1-42 w PMR (w postaci proporcji) u osób dorosłych z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych (MCI) jako test pomocniczy służący do identyfikacji osób, które są zagrożone niższym lub wyższym upośledzeniem funkcji poznawczych. Testy do oznaczeń tTau/pTau w PMR mogą być również wykorzystane do zastosowania w połączeniu z oznaczeniem Aβ1-42 w PMR (w postaci proporcji) u osób dorosłych z upośledzeniem funkcji poznawczych badanych pod kątem AD oraz innych przyczyn upośledzenia funkcji poznawczych, u których dodatni lub ujemny wynik PMR jest odpowiednio zgodny z dodatnim lub ujemnym wynikiem skanowania amyloidu metodą PET.

Należy jednak pamiętać, że badania PMR są dopełnieniem innych klinicznych ocen diagnostycznych i w związku z tym, otrzymanie dodatnich wyników testów w PMR nie przesądza rozpoznania AD ani innych zaburzeń funkcji poznawczych.

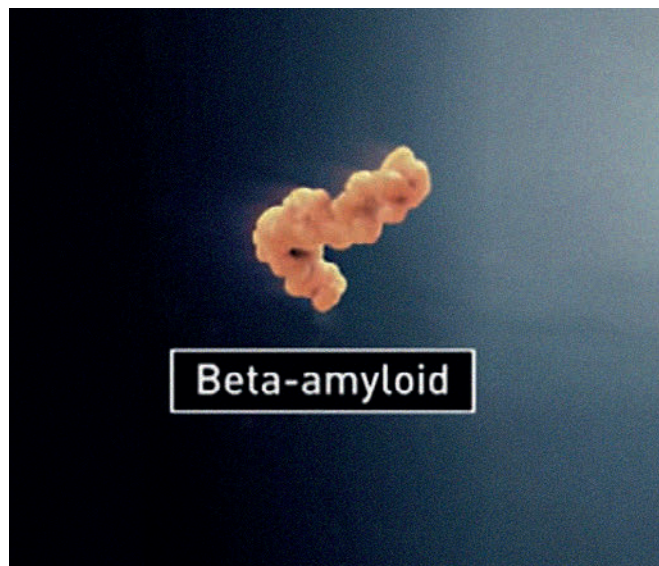


Leczenie AD

Choroba Alzheimerza kradnie i nigdy nie oddaje największych, a zarazem najprostszych przyjemności życia: śmiech ze wspomnień z dzieciństwa ze starym przyjacielem, zakupy produktów na rodzinny obiad, planowanie wakacji, czas przy filiżance kawy, czat online ze znajomymi mieszkającymi w innych miastach i innych krajach. Cała tożsamość chorych jest zatracona zarówno dla świata, jak i dla nich samych.

Wciąż poszukiwane są metody leczenia tej choroby. Beisteiner R. i wsp. w swoim artykule opisują nową ogniskową terapię mózgu, polegającą na przeczaszkowej stymulacji pulsacyjnej za pomocą ultradźwięków. W badaniach klinicznych stwierdzono, że wyniki neuropsychologiczne u pacjentów poprawiają się znacznie po leczeniu tą metodą, a poprawa trwa do trzech miesięcy. Jednak do procedur klinicznej stymulacji mózgu nie istnieją certyfikowane systemy i obecne techniki muszą być wciąż rozwijane.

Badania kliniczne testujące farmakoterapię małocząsteczkową i immunoterapię, mające



na celu zmniejszenie β-amyloidu w mózgu, nie poprawiły objawów klinicznych choroby Alzheimerza.

Szereg firm prowadzi od wielu lat badania dotyczące choroby Alzheimerza w ramach zobowiązania, aby: dokonać pozytywnej zmiany w życiu ludzi cierpiących na tę wyniszczającą chorobę - są to m.in. badania kliniczne AMBAR: Alzheimer Management by Albumin Replacement.

Badania te rozpoczęły się, gdy dzięki odkryciu Anji L. Biere i wsp. okazało się, że β-amyloid w ludzkim osoczu w warunkach fizjologicznych jest wiązany i transportowany przez albuminę (ok. 85%) i określone lipoproteiny (ok. 5%). Próbuje się wykorzystać zabiegi plazmaferezy, wymiany osocza oraz podawanie albuminy u chorych z AD.

Wyniki powyższych badań są zachęcające i pokazują, że terapia ta spowalnia postęp choroby u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą Alzheimerza.

Największe nadzieje wiąże się jednak z terapią przy użyciu przeciwciał monoklonalnych, z których kilka jest już w II i III fazie badań klinicznych, pod kątem możliwości leczenia wczesnego stadium choroby Alzheimerza. Pod koniec 2019 roku pojawiły się doniesienia o skuteczności aducanumabu w badaniu EMERGE, w którym wykazano znaczną redukcję postępu objawów klinicznych choroby względem punktu wyjściowego.

Każda próba leczenia jest jednak zawsze wspierana przez badania laboratoryjne o czym nie możemy zapominać i co podkreśla rolę medycznego laboratorium diagnostycznego w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu wielu schorzeń, w tym AD.



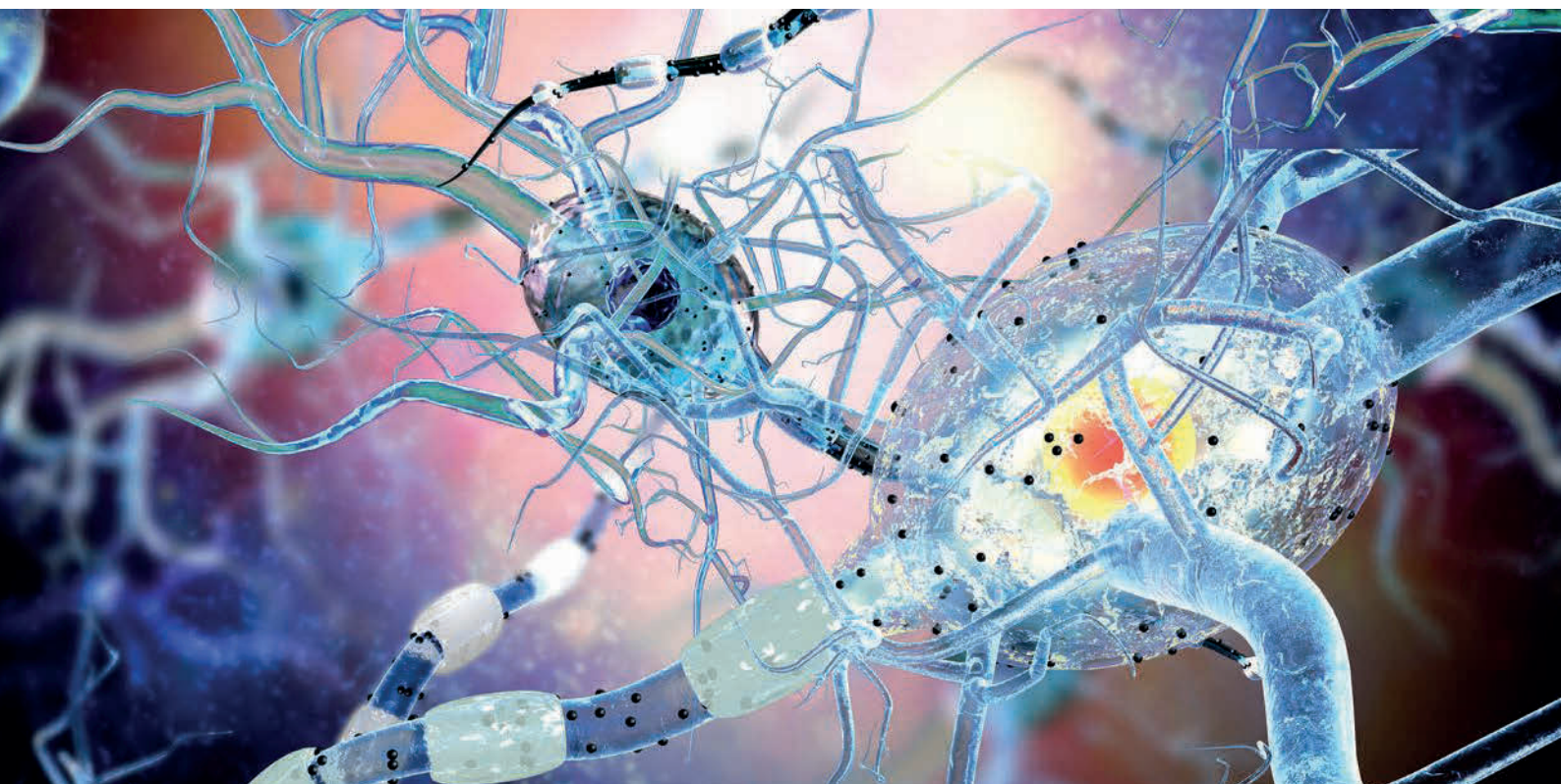
Biomarkery w chorobie Alzheimera

Automatyczne oznaczenia – analizatory Roche Diagnostics

β -Amyloid (1-42)

Total-Tau

Phospho-Tau (181P)



- Pełna automatyzacja redukująca błędy manualne
- Wysoka precyzja oznaczeń: CV <4,0%
- Szybki czas oznaczenia: 18 minut
- Możliwość oznaczeń pojedynczych próbek bez zwiększania kosztów
- Standaryzacja oznaczeń pomiędzy ośrodkami

Monitorowanie leczenia immunosupresyjnego – problemy diagnostyczne

mgr Michał Sławiński, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 w Szczecinie

Monitorowanie stężenia leków immunosupresyjnych jest niezbędne w terapii po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Stosowane jest w celu zindywidualizowania schematu dawkowania, maksymalizacji skuteczności podawanego leku i minimalizacji efektów ubocznych związanych ze zastosowaną immunosupresją. Za początek leczenia immunosupresyjnego przyjmuje się przełom lat 50 i 60 XX wieku. Głównym celem ich stosowania jest zahamowanie odpowiedzi immunologicznej biorcy tak, aby przeszczepiony narząd nie uległ uszkodzeniu i tym samym nie utracił swojej funkcji. Terapia immunosupresyjna musi być wdrożona w momencie transplantacji i kontynuowana, aż do ustania funkcji przeszczepionego narządu.

Początkowo w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów litych stosowano 6-merkaptopurynę, a następnie zastąpiono ją azatiopryną, która podawana była łącznie z prednizonem. Przełomem w leczeniu immunosupresyjnym było wprowadzenie, w latach 80 XX wieku inhibitora kalcyneuryny – cyklosporyny (CsA). Od tego momentu zaczęto uzyskiwać lepsze wskaźniki przeżycia biorców oraz przeszczepionych narządów, a sama terapia stała się bardziej dostępna dla pacjentów. Lata 90 XX wieku to odkrycie nowych leków: takrolimusu (TAC) – inhibitora kalcyneuryny o silniejszym działaniu niż CsA oraz mykofenolanu mofetilu (MMF), który zastąpił azatioprynę. Kolejnym lekiem wprowadzonym do leczenia był sirolimus – inhibitor enzymu mTOR (mammalian target of rapamycin) i jego pochodna everolimus (EVE). Stosowanie leków immunosupresyjnych nowej generacji mających wąski indeks terapeutyczny wymagało zastosowania technik diagnostycznych służących do monitorowania stężenia tych leków we krwi.

Czynnikiem o kluczowym znaczeniu dla otrzymania wiarygodnego wyniku stężenia leków jest standaryzacja fazy pre-analitycznej procesu laboratoryjnego.

Krew pełna, osocze czy surowica?

Materiałem rutynowo stosowanym do oznaczeń stężenia leków immunosupresyjnych jest krew pełna pobrana na antykoagulant, którym najczęściej jest sól dwupotasowa kwasu wersenowego (EDTA). Ze względu na szybkie przenikanie immunosupresantów do komórek m.in. erytrocytów, do analizy laboratoryjnej nie można używać osocza krwi. Stężenia leków immunosupresyjnych oznaczanych w osoczu nie wykazują korelacji ze stężeniami oznaczanymi w krwi pełnej. Różnice między- i wewnątrzosobnicze dotyczące pomiarów stężenia były również wyższe w osoczu niż we krwi pełnej. W celu wykonania oznaczenia rutynowymi metodami diagnostycznymi np. opierającymi się na elektrochemiluminescencji, należy otrzymany materiał w postaci krwi pełnej poddać obróbce wstępnej. Zazwyczaj do badanej próbki w celu ekstrakcji oznaczanego leku dodaje się odpowiednią ilość roztworu wstępnego zwykle zawierającego alkohol. Przygotowanie wstępne próbek pozwala także w pewnym stopniu zniwelować wpływ ewentualnej interferencji ze strony przeciwciał heterofilnych. Hemolizaty krwi pełnej są również lepszym materiałem diagnostycznym niż np. osocze, ponieważ na stężenia oznaczanych w nich leków w mniejszym stopniu mają wpływ takie czynniki jak: temperatura przechowywania i transportu, stężenie lipoprotein. Bardzo istotnym elementem na tym etapie przygotowania materiału jest odpowiednio długie wymieszanie na wytrząsarce

(vortex shaker) krwi pełnej z roztworem wstępnym. Zbyt krótki czas mieszania może wpłynąć na uzyskanie wyników zaniżonych.

Wskaźniki hematologiczne

Pomimo wielu zalet, którymi cechuje się krew pełna stosowana do oceny stężenia leków należy mieć również na uwadze pewne ograniczenia, które związane są ze zmienną zawartością elementów komórkowych. Wykazano, że u pacjentów z niedokrwistością i tym samym zmienionymi parametrami czerwonych (hematokryt, hemoglobina, liczba krwinek czerwonych itp.) uzyskano zafałszowane wyniki stężenia takrolimusu oznaczanego metodą immunoenzymatyczną z zastosowaniem mikrocząstek (MEIA). W związku z tym faktem, uwzględnienie zmian składu morfologicznego krwi wpływających na stężenie takrolimusu we krwi pełnej może być pomocna dla decyzji o dawkowaniu tego leku.

Czas pobrania próbek do badań

Próbki krwi żyłnej nie powinny być pobierane z tego samego naczynia żylnego, do którego podawane są leki lub inne płyny infuzyjne, ze względu na możliwość zanieczyszczenia badanej próbki. Konieczne jest ustalenie optymalnego czasu pobierania próbek, który odmienny jest dla różnych leków i sposobów ich dawkowania oraz zależy od właściwości farmakokinetycznych preparatów [Tabela 1]. Schemat monitorowania leczenia wymaga również uwzględnienia czasu potrzebnego do osiągnięcia równowagi pomiędzy procesami wchłaniania i eliminacji leku. Podczas przewlekłego dawkowania, stan ten ustala się po upływie czasu równego około 5 biologicznym okresom półtrwania leku. W przypadku monitorowania leków immunosupresyjnych proponowany schemat powinien uwzględniać pomiar stężenia minimalnego (C₀), mierzonego przed podaniem kolejnej dawki lub stężenia określanego, jako C₂ i/lub C₄, mierzonego po upływie 2 i 4 h od podania leku. Stężenie to związane jest z właściwościami wchłaniania leku i dla większości stosowanych leków immunosupresyjnych odzwierciedla ich stężenie maksymalne.

Czynniki demograficzne

Planując terapię lekami immunosupresyjnymi należy uwzględnić dużą zmienność wewnątrz- i międzypersonalną dostępności biologicznej stosowanych preparatów. Powodem występujących różnic mogą być takie czynniki jak: wiek, płeć pacjenta, oraz skład masy ciała, głównie procentowa zawartość tkanki tłuszczowej. Ostatnie doniesienia sugerują, że dla właściwego



dawkowania leków immunosupresyjnych powinno brać się pod uwagę - poza masą ciała pacjenta, również zawartość tkanki mięśniowej oraz tłuszczowej. Współistnienie innych schorzeń, rodzaj przeszczepu, tj przeszczepiony narząd (nerka, wątroba, serce, płuca) oraz czas, jaki upłynie od zabiegu również w znaczącym stopniu wpływają na biodostępność leku. Kluczowe znaczenie posiada aktywność enzymatyczna szlaków metabolicznych zaangażowanych w metabolizm podawanych immunosupresantów m.in. enzymów cytochromu P450 3A (CYP3A). Udowodniono, że wyższe dawki są wymagane u pacjentów rasy czarnej ze względu na farmakogenomiczne różnice w glikoproteinie p i ekspresji enzymów CYP3A4 i CYP3A5, która wy-

stępuje u 70% do 80% osób rasy czarnej. Ważnym narzędziem pomocnym w monitorowaniu zmienności enzymatycznej uwarunkowanej genetycznie jest farmakogenomika, która może być kolejnym krokiem w indywidualizacji terapii immunosupresyjnej pacjentów.

Metody analityczne

Metody analityczne stosowane w terapeutycznym monitorowaniu leków muszą cechować się zdolnością do oznaczania niskich stężeń badanych substancji z odpowiednią swoistością, dokładnością oraz precyzją dla danej metody analitycznej.

Tabela 1.

Parametry farmakokinetyczne wybranych leków immunosupresyjnych.

Lek	Farmakokinetyka
Cyklosporyna	- stopień wiązania z białkami osocza – 98% - dostępność biologiczna: 20 – 40% - maksymalne stężenie w osoczu występuje około 3,5 godziny po podaniu - eliminowana głównie przez wątrobę - obecne aktywne metabolity w osoczu krwi
Takrolimus	- stopień wiązania z białkami osocza – 98% - dostępność biologiczna: 20% - maksymalne stężenie w osoczu występuje około 1,5 godziny po podaniu - eliminowany głównie przez wątrobę - obecne aktywne metabolity w osoczu krwi
Mykofenolan mofetylu	- stopień wiązania z białkami osocza – 98% - dostępność biologiczna: 95% - maksymalne stężenie w osoczu występuje 1-2 godzin po podaniu - eliminowany głównie przez wątrobę, w mniejszym stopniu przez nerki - obecne aktywne metabolity w osoczu krwi
Sirolimus	- stopień wiązania z białkami osocza - 92% - dostępność biologiczna: 14% - maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po podaniu - eliminowany głównie przez wątrobę - obecne aktywne metabolity

Od tych metod laboratoryjnych wymaga się również, aby wynik analizy dostępny był w krótkim czasie oraz wiązał się z dość niskim kosztem oznaczeń. Wyżej opisane wymagania, spośród szerokiego spektrum metod analitycznych, spełniają dwa rodzaje metod: immunochemiczne oraz chromatograficzne.

W rutynowej diagnostyce laboratoryjnej na potrzeby monitorowania leków najczęściej stosuje się metody immunochemiczne, których początek zastosowania sięga lat 60 XX wieku, kiedy to Berson i Yalow opracowali radioimmunologiczną metodę (RIA) oznaczania insuliny. Przewaga tej metody związana jest z pełną automatyzacją procesu badawczego, co znacząco wpływa na skrócenie czasu oczekiwania na wynik analizy. Mimo tak szerokiego zastosowania immunochemii w analizach laboratoryjnych, w tym, w procesie terapeutycznego monitorowania leków, należy w dalszym ciągu pamiętać o istniejących niedoskonałościach metody, które znacząco mogą wpływać na otrzymany wynik. Zastosowanie różnych typów przeciwciał, odmienne sposoby znakowania przeciwciał lub antygenów, jak i wykorzystanie różnych technik pomiarowych ogranicza porównywalność wyników oznaczeń pochodzących od poszczególnych producentów testów i możliwość zamiennego ich stosowania w laboratorium diagnostycznym. Uwarunkowane jest to także brakiem standaryzacji metod, a uzyskane wyniki oznaczeń odnoszone są tylko do kalibratorów przeznaczonych przez producenta metody analitycznej, dla których nie jest możliwe w pełni przeprowadzenie zgodności pomiarowej. Obecne testy immunochemiczne są w dalszym stopniu podatne na wystąpienie reakcji krzyżowych z powstałymi metabolitami oznaczanych substancji. W sytuacjach, w których wydalanie leków immunosupresyjnych jest zaburzone np. przy współistniejącej chorobie wątroby, dochodzi do gromadzenia się metabolitów prowadząc do fałszywego zawyżenia

wyniku pomiaru. W takich przypadkach należy rozważyć użycie bardziej swoistej techniki analitycznej. Za metodę referencyjną oznaczania stężenia leków immunosupresyjnych uznaje się technikę wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). W przypadku zastosowania tej metody możliwe jest odrębne oznaczenie zarówno stężenia leku macierzystego jak i jego aktywnych metabolitów. Jednakże czas otrzymania wyników analizy jest dłuższy, koszt badania jest zdecydowanie wyższy, ponadto konieczna jest specjalistyczna, kosztowna aparatura.

Podsumowanie

Terapia monitorowana w przypadku leków immunosupresyjnych, jest niezbędna aby jak najdłużej utrzymać dobrą funkcję przeszczepionego narządu. Pozwala na uniknięcie konsekwencji nieadekwatnego dawkowania w postaci ostrego i przewlekłego odrzucania, ciężkich zakażeń i nefrotoksyczności. Dotyczy to zwłaszcza inhibitorów kalcyneuryny i inhibitorów kinazy mTOR. Zbyt wysokie ich stężenie doprowadza do upośledzonej funkcji nerki przeszczepionej, ciężkich infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. Z drugiej strony zbyt niskie stężenie zwiększa ryzyko epizodów odrzucania. Ze względu na istotny wpływ fazy, zarówno przed-, jak i analitycznej na monitorowanie stężenia leków oraz ustalanie dawek terapeutycznych niezbędne jest wdrożenie przez klinicystów strategii leczenia immunosupresyjnego opartej na coraz bardziej „spersonalizowanej” opiece nad pacjentem. Pośrednia ocena stopnia immunosupresji, którą zapewnia pomiar stężenia leków immunosupresyjnych, wymaga również poszukiwania nowych markerów oceniających wpływ leczenia na układ immunologiczny, a tym samym na stopień uzyskanej immunosupresji.



Wpływ zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na rozwój raka szyjki macicy

Dr Katarzyna Skowrońska, Roche Diagnostics Polska

Rak szyjki macicy jest siódmym co do częstości występowania nowotworem u kobiet w Polsce. International Agency for Research on Cancer (IARC) wylicza, że w 2018 r. wykryto na świecie 570 tys. przypadków raka szyjki macicy, a 310 tys. kobiet zmarło z powodu tego wyjątkowo groźnego nowotworu. W Europie, co 18 minut z jego powodu umiera jedna kobieta. Co roku u około 3 500 Polek rozpoznaje się raka szyjki macicy. Połowa z nich umiera z tego powodu w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy.

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów występujących u kobiet, w którym zidentyfikowano czynniki ryzyka związane z jego rozwojem. Jest on nowotworem złośliwym powstającym na skutek długotrwałego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV, a w szczególności jego wysoko rakotwórczymi typami HPV16 oraz HPV18. Znamy ponad 150 różnych typów tego wirusa przy czym zidentyfikowano 14 z nich jako onkogenne. Odmiany 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 jako wirusy wysokiego ryzyka oraz 16 i 18 jako silnie onkogenne odpowiadające za 70% wszystkich wykrytych nowotworów szyjki macicy. Jest to poważny problem zdrowotny, gdyż aż 80% aktywnych seksualnie ludzi zostanie zarażonych HPV na pewnym etapie życia.

Inwazyjne stadium raka szyjki macicy poprzedza śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy CIN (cervical intraepithelial neoplasia), wcześniej zwana dysplazją lub rakiem przedinwazyjnym. Obecnie stany przedrakowe w szyjce macicy określamy jako śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy – w skrócie od angielskich słów: CIN. Może ona zarówno ulegać regresji, progresji lub utrzymywać się w niezmienionej postaci.

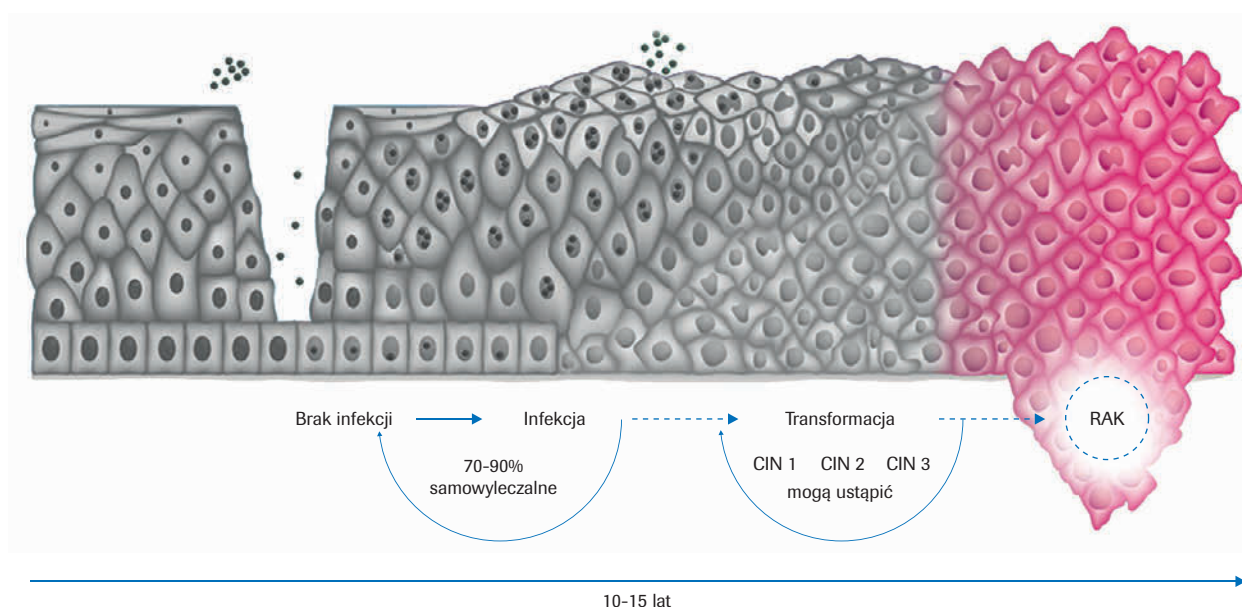
Wyróżnia się 3 stopnie CIN w zależności od nasilenia zmian komórek oraz ryzyka przemiany w raka inwazyjnego: [Schemat 1]

- CIN I – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy I stopnia (najłagodniejsze zmiany komórek),
- CIN II – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek),
- CIN III – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy III stopnia (największe przemiany komórek – najbardziej złośliwe).

Neoplazja szyjki macicy nie ma charakterystycznych objawów. Niewykryta i nieleczona neoplazja, może ulegać progresji do raka inwazyjnego, który jest zagrożeniem dla zdrowia i życia kobiety. Taki stan przednowotworowy może trwać od trzech do dziesięciu lat, a rak szyjki macicy we wczesnym stadium przebiega bezobjawowo. Dlatego tak ważne są regularnie wykonywane badania profilaktyczne.

Schemat 1.

Etapy rozwoju raka szyjki macicy.



Ciaran B. J. Woodman, Nature Reviews Cancer, 2007

Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024 zaleca w profilaktyce raka szyjki macicy jako test przesiewowy badanie cytologiczne, wykonywane u kobiet pomiędzy 25 a 59 rokiem życia co 3 lata. Test polega na ocenie mikroskopowej preparatów komórek złuszczonych (tzw. cytologia eksfoliatywna, czyli złuszczeniowa) z części pochwowej szyjki macicy.

Trafność diagnozy cytologicznej (komórkowej), przy spełnieniu wymagań przygotowania rozmazu, w znacznym stopniu zależy od umiejętności i doświadczenia osoby przeprowadzającej ocenę i interpretację stwierdzanych cech morfologicznych.

Wyniki publikowanych badań wskazują, że w porównaniu do badania histopatologicznego, czułość i swoistość tradycyjnej cytologii w rozpoznawaniu CIN, wynosi odpowiednio 58,02% i 63,28%. Pozytywna wartość predykcja (PPV) wyniosła 75,38%, a negatywna wartość predykcja (NPV) -43,75%. Analiza przesiewowych badań cytologicznych wykonanych u ponad 60 000 kobiet w krajach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej wykazała, że w rozpoznaniu zmian o charakterze CIN2+ czułość tradycyjnego rozmazu cytologicznego wynosi zaledwie 52%, a jego specyficzność 96%. Dla zmniejszenia ryzyka błędów, które mogą wystąpić w analizie klasycznie wykonywanych

rozmazów cytologicznych została opracowana metoda płynnej cytologii cienkowarstwowej – LBC (ang. Liquid-based cytology).

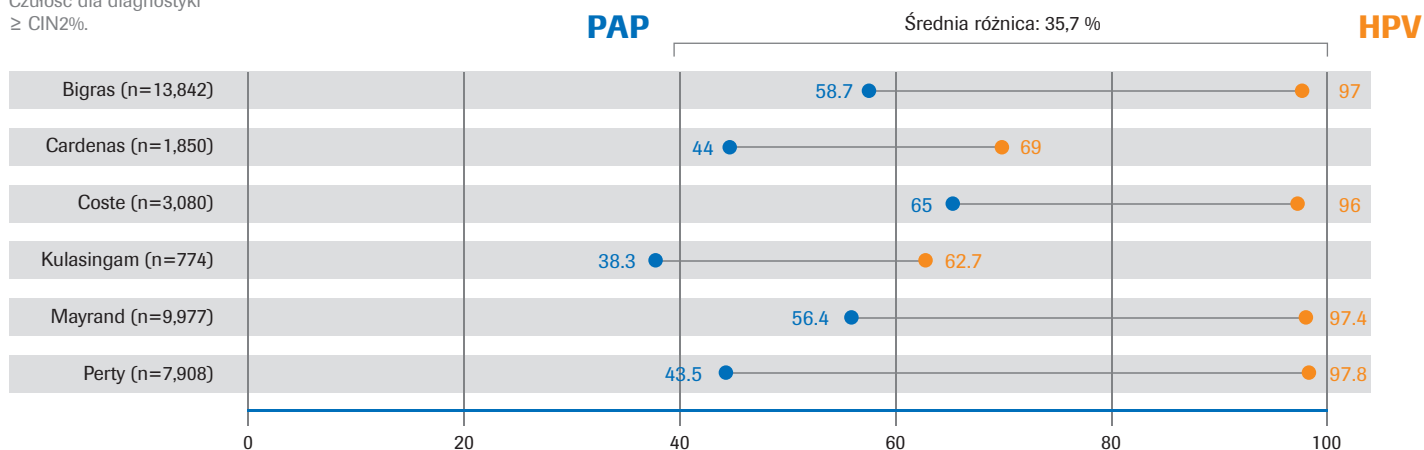
W wielu krajach – w tym także niestety w Polsce, istotnym problemem jest niska zgłaszalność kobiet na badania. Wg danych NFZ tylko ok. 17% populacji uprawnionej do badań korzysta z programu badań przesiewowych. Skutkuje to jednym z najwyższych w Europie wskaźników zachorowań i umieralności z powodu raka szyjki macicy.

Najczęściej rak szyjki macicy rozwija się u kobiet pomiędzy 35 a 59 r.ż., to jest w momencie, kiedy wiele z nich wychowuje dzieci i jest aktywnych zawodowo, co stanowi poważny problem społeczny. Obecnie także widać tendencję do zwiększenia liczby zachorowań na raka szyjki macicy u młodych kobiet pomiędzy 30 a 34 r.ż. jak również u kobiet pomiędzy 60 a 69 r.ż..

Zasadne staje się więc podjęcie działań w kierunku zmiany badań konwencjonalnej cytologii na badania przesiewowe z zastosowaniem metod molekularnych. Przedstawione poniżej podsumowanie danych z licznych badań wskazuje na średnią różnicę w czułości metody na korzyść badania HPV DNA wynoszącą 35,7%. [Schemat 2]

Schemat 2.

Czułość dla diagnostyki $\geq$ CIN2%.



Whitlock, Ann Intern Med., 2011

Amerykańska Grupa ds. Prewencji Pierwotnej (USPSTF) opublikowała w 2018 rekomendacje, które zrównują przydatność cytologii i badania molekularnego HPV DNA w programach przesiewowych nadając im najwyższy stopień zaleceń (A). [Schemat 3]



Rak szyjki macicy nie może się już dłużej ukrywać

Schemat 3.

Rekomendacje dotyczące diagnostyki pierwotnej bazujące na danych ekonomiki zdrowia.

Rak szyjki macicy- badanie przesiewowe Podsumowanie rekomendacji. Stan na sierpień 2018.		
Populacja	Rekomendacje	Ocena
Kobiety pomiędzy 21 a 65 rokiem życia	USPSTF rekomenduje dla kobiet pomiędzy 21 a 29 rokiem życia – badanie cytologiczne z częstotliwością co rok do co trzy lata. USPSTF rekomenduje dla kobiet pomiędzy 30 a 65 rokiem życia badanie cytologiczne co 3 lata, lub co 5 lat z badaniem genetycznym w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego z grupy wysokiego ryzyka (hrHPV) wraz z cytologią (kootestowanie), lub tylko samo badanie genetyczne w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego z grupy wysokiego ryzyka (hrHPV) co 5 lat.	A

W Polsce już 2013 roku PTG i KIDL wydały wspólne stanowisko dotyczące roli testów molekularnych w badaniach przesiewowych.

Nowoczesny i skuteczny skrining powinien opierać się na metodach bardziej obiektywnych niż cytodiagnostyka, w której nawet technologia LBC nie wyklucza błędów. Za najbardziej wiarygodne uważa się obecnie badanie molekularne identyfikujące przynajmniej 14 onkogennych typów DNA. Opracowany został schemat – przedstawiony poniżej algorytm badań przesiewowych dla populacji kobiet w wieku 30 – 59 lat, którego stosowanie zaleca się we wszystkich regionach naszego globu. [Schemat 4]

W związku z udowodnionym wpływem zakażenia HPV DNA na rozwój raka szyjki macicy, WHO zaleca szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV DNA. W Polsce szczepienia są rekomendowane ale pozostają bez refundacji NFZ. W Australii, gdzie szczepienia przeciwko HPV są prowadzone od ponad 10 lat zaobserwowano znaczny spadek zachorowań na raka szyjki macicy. Oczekuje się, że Australia może być pierwszym krajem, w którym rak szyjki macicy zostanie całkowicie wyeliminowany. Za szczepieniami chroniącymi przed rakiem szyjki macicy opo-

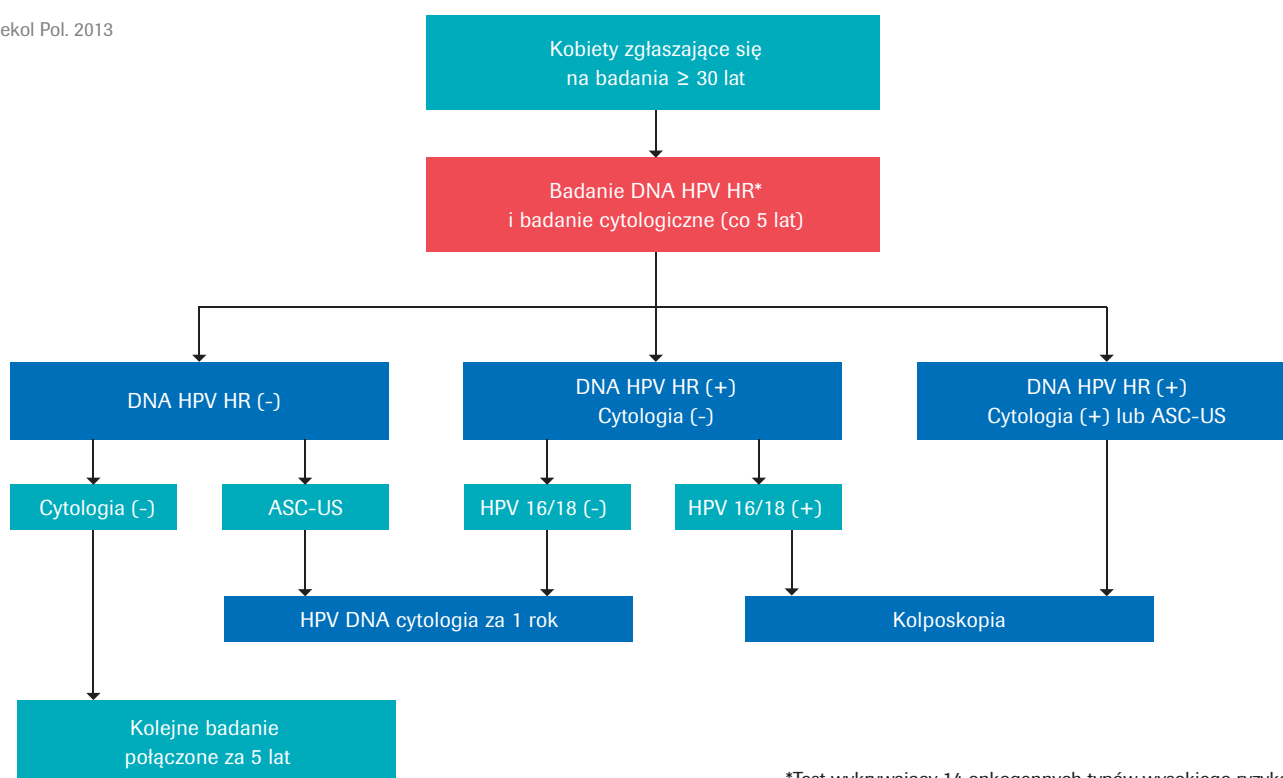
wiedział się np. prof. Piotr Czauderna z Narodowej Rady Rozwoju przy prezydencie RP. Podczas konferencji naukowo-edukacyjnej "Szybsi od raka" w Centrum Onkologii w Warszawie stwierdził, że mimo sporych kosztów przykład Australii powinien skłonić również nasz kraj do wprowadzenia szczepień przeciwko HPV.

Z najnowszych danych badania Concorde-3 (Global surveillance of trends in cancer survival) opublikowanych na początku 2018 r. wynika, że pięcioletnie przeżycia w latach 2000–2014 uzyskano w Polsce u 55,1 proc. pacjentek z nowotworem szyjki macicy. To zaledwie o 4,5 punktów procentowych więcej niż w latach 2000–2004.

W większości innych krajów pięcioletnie przeżycia w przypadku tego nowotworu wynoszą na ogół od 60 proc. do około 80 proc. Według badania Concorde-3, Polska wypada gorzej niż Rumunia, Litwa, Słowacja, Portugalia, a nawet Indie, Chiny, Kuba i Puerto Rico. Trzeba zmienić tę niechlubną statystykę poprzez zmiany w programach wczesnego wykrywania chorób nowotworowych.

Schemat 4.

Ginekol Pol. 2013



*Test wykrywający 14 onkogennych typów wysokiego ryzyka (HR)



Roche DiaLog - nowe rozwiązanie wspomagające codzienną pracę w laboratorium

Mariusz Derlatka, Product Manager Clinical Chemistry, Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

“Gdybyście Państwo mieli w biurze do dyspozycji komputer z monitorem, który natychmiast reagowałby na każde działanie, które chcecie wykonać, jak wielkie czerpalibyście z tego korzyści?” To zaczepne, pytające w formie zdanie, zostało wypowiedziane przez prowadzącego pokaz do dużego składającego się z 2000 osób audytorium. Na sali zaprezentowano przedmioty, urządzenia i ich działanie, które było wtedy trudno zdefiniować i wyobrazić sobie ich przyszłe zastosowanie.

Było popołudnie 9 grudnia 1968 roku. Sala wynajęta w trakcie Jesiennej Konferencji Komputerowej w San Francisco wypełniona była przez specjalistów komputerowych i informatycznych oraz dziennikarzy. Prezentującym, w trakcie 90. minutowej sesji był Doug Engelbart założyciel firmy ARC (Augmentation Research Center). Zaproponował opowieść o nowym świecie komputerów. Pokazał komputer i cały system z którym można było komunikować się w sposób przyjazny i intuicyjny. Przedstawił równoczesne edytowanie tego samego dokumentu przez 2 osoby siedzące przy różnych, oddalonych od siebie terminalach. Zade monstrował działanie funkcji wpisywania tekstu, jego kopiowania, wklejania i kasowania. Przeciągał i upuszczał elementy widoczne na monitorze. Przedstawił mapę swojej drogi z domu do pracy z zaznaczonymi miejscami, które odwiedzał by zrobić zakupy. W jednym z punktów rozwinęła się lista zakupów, która była przygotowana aby niczego nie pominąć. Opisał, wraz ze współpracownikiem siedzącym w firmie oddalonej o 50 km, w Menlo Park, działanie myszki komputerowej, poczty elektronicznej i zade monstrował na czym polega telekonferencja. Uczestnicy tego spotkania zostali przeniesieni w przyszłość. Jeszcze nie zdając sobie do końca sprawy jakie może to mieć konsekwencje w codziennym życiu, zachłystnęli się magią, innowacyjnością i chęcią uczestnictwa w kolejnej wyprawie Star Treka. Uczestnicy poczuli, że pojawiła się szansa iż duże, wymagające ogromnej ilości energii, mruczące wentylatorami, migające światłkami, fosforyzujące ekranami, trzepoczące dziurkowanymi kartami, przewijające kilometry taśmy magnetycznej, maszyny liczące obsługiwane przez personel ubrany w białe mundurki, zminiaturyzują się, zaczną komunikować się w akceptowalnej formie i w podróży swojego rozwoju w odpowiednim czasie przekroczą progi domów. Będą na wyciągnięcie ręki. Będą pomagały i bawiły. Będą pilnowały i ostrzegały. Dopiero lata następne pozwoliły na wdrożenie tych

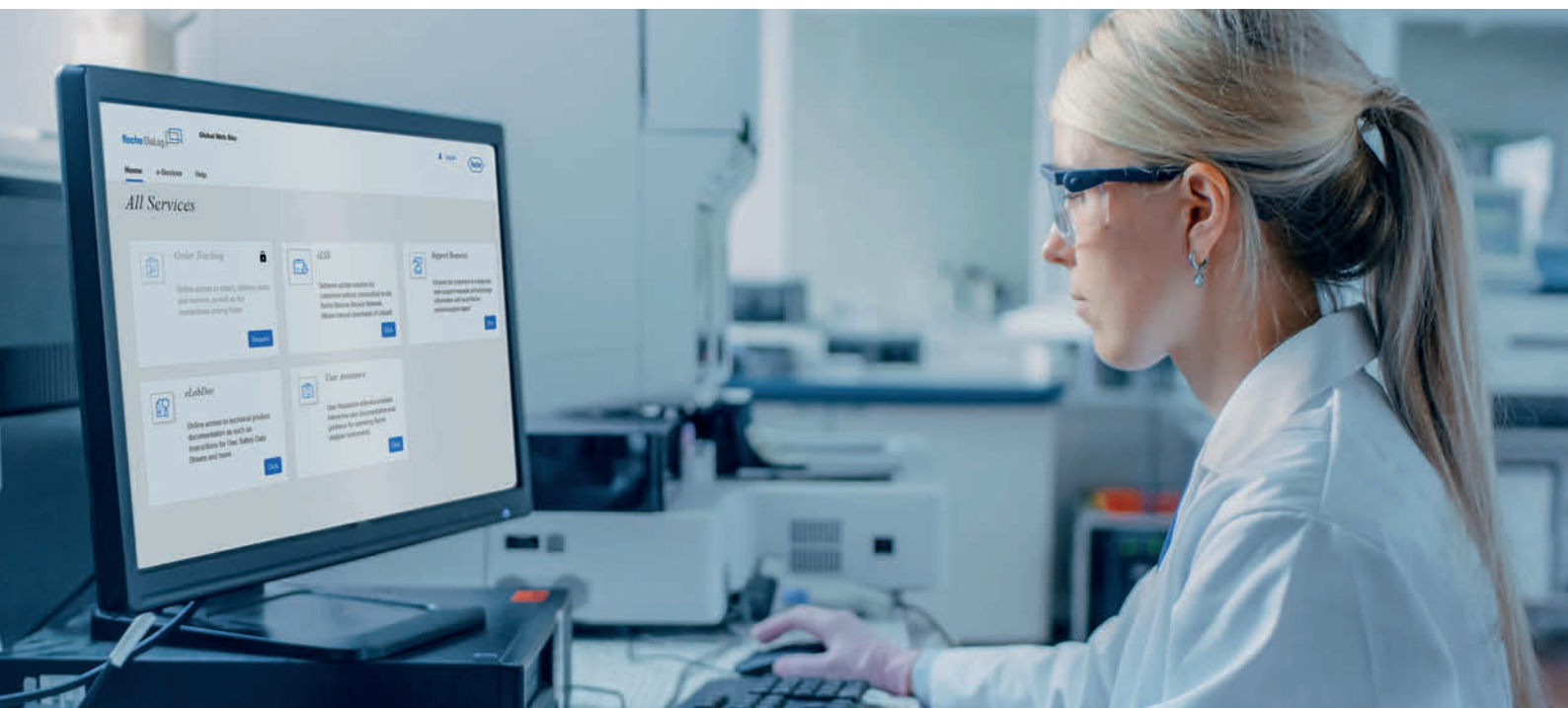
idei i urzeczywistnienie pomysłów Engelbarta w obecnym świecie. Zrobiły to już inne firmy, które skopiowały i wykorzystały pomysły zade monstrowane na tym spotkaniu.

Roche od lat proponuje i wdraża rozwiązania diagnostyczne wykorzystywane w szerokim spektrum laboratoriów. Są to różne systemy analityczne, analizatory, urządzenia wspomagające, zestawy odczynnikowe, linie transportujące próbki, laboratoryjne systemy komputerowe.

Urządzenia wielkie, duże i ogromne z możliwością zaadaptowania różnych rozwiązań dostosowanych do wielkości laboratorium jak i różnorodności wykonywanych badań.

Roche DiaLog 

Także urządzenia mniejsze i całkiem maleńkie. Z przeznaczeniem na pracownice analityczne ale i też takie, które są użytkowane bezpośrednio przy lub nawet przez osobę diagnozowaną czy też monitorowaną. Coraz częściej systemy te wymagają pełnego nadzoru i kontroli przez cały okres pracy, nierzadko w systemie 24/7. Tego potrzebuje szpital, lekarz, laboratorium i pacjent. Niezawodności i bezpieczeństwa. Wyniku pewnego i na czas. Zapewnienie takiego komfortu wymaga wspólnego działania, wspólnej organizacji i nakładu środków. I ze strony laboratorium i ze strony oferujących użytkowany sprzęt.



Laboratoria i ich pracownicy potrzebują wsparcia i pomocy w rozwiązywaniu niespodziewanych sytuacji oraz w przypadku nagłych napraw jak i rutynowych przeglądów urządzeń. Czasami potrzebny jest szybki dostęp do dokumentacji analizatora, odczynników czy instrukcji obsługi. Potrzebna jest bieżąca aktualizacja i modernizacja. Często też konieczna jest celowana rozbudowa menu analizatorów w oparciu o zestawy odczynnikowe własne lub firm trzecich. Natomiast informacje o kolejnych etapach realizacji złożonego zamówienia na odczynniki i materiały czy dane o terminie ich dostępności, pozwalają na dużo sprawniejsze zarządzanie procesami w laboratorium. Najlepiej gdyby te wszystkie użyteczne możliwości zdefiniowane były w jednym miejscu i były łatwo dostępne, by wszystkie tzw. elementy wsparcia wpływały na realną i bieżącą pomoc oraz by mieć do nich zaufanie.

Oczywiście można zadzwonić do Regionalnego Centrum Wsparcia Klientów Roche (RCSC) i poprosić o pomoc. Można zadzwonić i wezwać serwis techniczny. Można zadzwonić i poprosić o uzupełnienie dokumentacji, czy też przesłanie ulotki. Można zadzwonić i poprosić o podanie wartości mian dla używanej serii kalibratora lub kontroli. Można zadzwonić i dopytać się o termin dostawy zamówionych odczynników lub innych produktów, bardzo potrzebnych dla ciągłości pracy analizatorów. Można zadzwonić i poprosić o dosłanie Kart Charakterystyk, czy też Deklaracji Zgodności używanych produktów.

Zadzwonić można zawsze, ale czasy kiedy to była jedna z niewielu form kontaktu chyba się już skończyły. Powoli, ale w sposób ciągły pojawiają się nowe możliwości. Otwierają się nowe kanały komunikacyjne z wykorzystaniem komputerów, tabletów, telefonów, smartfonów, etc. Wszystko za sprawą coraz sprawniejszej elektroniki, jej dostępności, zdolności przetwarzania ogromnych ilości dostępnych danych, rozgłaszania i dzielenia się wynikami z wykorzystaniem chmur, formatu 3G, 4G czy też skradającego się 5G. Wygląda na to, że wkrótce to nie my będziemy szukać danych o produktach, ale to produkty zaczną szukać nas, nabywców.

Póki co, jeśli ta cała wiedza lub też jakiś jej fragment jest nam potrzebny, tu i teraz, możemy skorzystać z formy jej pozyskania w opisany powyżej sposób tradycyjny, albo też skorzystać z pomocy naszego nowego produktu - **Roche DialLog**.

Produkt ten w skromniejszej formie jest już obecny, dostępny i jest bardzo pomocny wielu naszym Użytkownikom. Szczególnie tym, którzy na co dzień pracują z urządzeniami analitycznymi podłączonymi do Internetu z wykorzystaniem połączenia cobas e-link. To z naszych firmowych serwerów przesyłane są na bieżąco dane dotyczące aktualnego statusu testów. Dokumenty zawierają zaktualizowane parametry aplikacyjne, dla każdego testu. Materiały kontrolne i kalibracyjne są opisane dla aktualnie używanych w laboratoriach serii, są też okresowo, elektronicznie uzupełniane o dane dotyczące wartości mian dla wszystkich parametrów. Połączenie cobas e-link służy także, do wysyłania do Użytkowników ważnych informacji odnoszących się do wykorzystywanych systemów analitycznych i odczynników. Służy do przesyłania informacji o zauważonych nieprawidłowościach w czasie eksploatacji zestawów odczynnikowych i sposobach ich rozwiązania. Służy także do podglądu i oceny wyników kontroli jakości przeprowadzanych na analizatorach. Jest bardzo pomocne przy rozwiązywaniu pojawiających się problemów analitycznych, związanych z metodologią jak i też z jakością odczynników i próbek badanych. Działu serwisu

technicznego i aplikacji dzięki cobas e-link, w sytuacjach awaryjnych, używają narzędzi, dzięki którym jest im łatwiej zapanować nad złożonością awarii i sprawniej pomagają Użytkownikom.

Roche oddaje w Państwa ręce profesjonalny pakiet usług posprzedażnych - **Roche DialLog**, który składa się z 5 kategorii usług:

- Centrum wsparcia
- Zarządzanie zamówieniami
- Centrum szkoleń i kształcenia
- Rozliczenia
- Zarządzanie urządzeniami

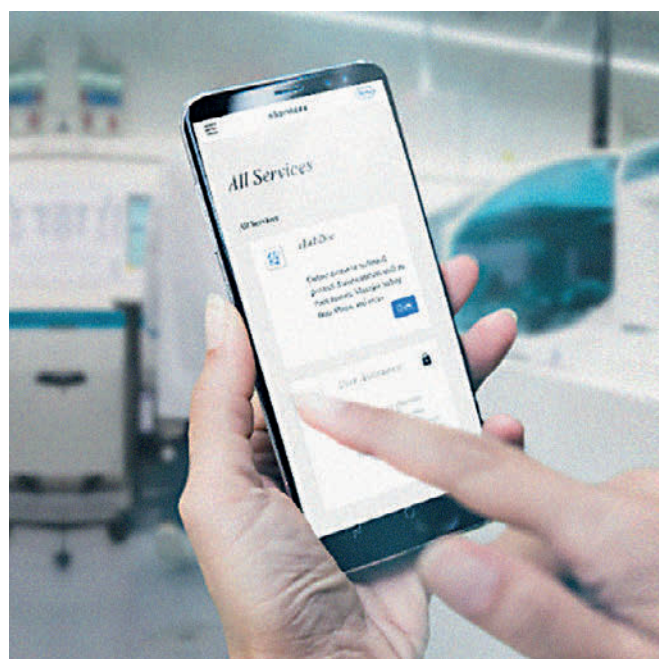
Aplikacja została przygotowana dla wszystkich Użytkowników, którzy: korzystają z usług serwisowych, z wsparcia aplikacyjnego, zamawiają odczynniki i materiały eksploatacyjne, biorą udział w programach obsługi kontroli jakości, szukają informacji i materiałów wykorzystywanych w bieżącej pracy analizatorów czy systemów bądź odnoszą się do odczynników, nadto do Użytkowników, którzy szukają wsparcia i pomocy przy wprowadzaniu własnych, poza dostępnymi w ofercie Roche, testów na używane analizatory.

Wśród zdefiniowanych usług jest także kompleksowa oferta wsparcia ułatwiająca przeprowadzenie we własnym zakresie czynności obsługowych i konserwacyjnych. Pakiet składa się z drobiazgowych i jednocześnie pomocnych, jasnych opisów postępowania wraz z dołączonymi krótkimi, instruktażowymi klipami video.

Roche DialLog to elastyczne, cyfrowe środowisko pracy, zawierające spersonalizowane informacje i wiedzę. Wspiera Użytkowników sprzętu Roche ułatwiając skuteczne zarządzanie codzienną pracą.

Roche DialLog został wymyślony tak, aby z codziennego użytkowania systemów Roche czerpać jak największe korzyści.

www.rochedialog.pl



Koronawirus COVID-19 – Najnowsza globalna epidemia. Co z diagnostyką?

Izabela Sapała, Product Manager qPCR/NAP&Microbiology, Roche Diagnostics Polska

W odpowiedzi na wybuch epidemii nowego wirusa – Koronawirusa oznaczonego skrótem SARS-CoV-2, pierwszy raz zidentyfikowanego w miejscowości Wuhan w Chinach, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym (PHEIC).

Koronawirus SARS-CoV-2, wywołuje chorobę COVID-19. Objawy zakażenia obejmują gorączkę, kaszel, duszności, ból mięśni i zmęczenie.

Łącznie w okresie od 31 grudnia 2019 r. do 1 marca 2020 r. odnotowano 87 024 potwierdzone przypadki COVID-19, w tym 2 979 zgonów (3,4 %)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>

Roche Diagnostics, światowy lider w dziedzinie diagnostyki medycznej, dostarczający od lat testy do diagnostyki rutynowej, również i tym razem wspiera system ochrony zdrowia w sytuacjach kryzysowych. Podjął natychmiastowe działania w celu opracowania przydatnego rozwiązania i we współpracy z Niemieckim TIB MOLBIOL wprowadził na rynek 3 testy molekularne pozwalające wykryć materiał genetyczny wirusa SARS-CoV-2:

- LightMix® Modular Wuhan CoV RdRP-gene
- LightMix® Modular SARS and Wuhan CoV E-gene
- LightMix® Modular SARS and Wuhan CoV N-gene.

Testy, służą do badań naukowych (RUO – z ang. Research Use Only) i nie są przeznaczone do badań diagnostycznych. Wszystkie wykorzystują technologię qPCR (PCR w czasie rzeczywistym) i można je wykonać na wybranych aparatach firmy Roche. Testy są zgodne z protokołem zalecanym przez WHO .

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>

Rekomendowanymi urządzeniami na których można wykonać badania są: aparaty do automatycznej izolacji kwasów nukleinowych MagNA Pure 96, MagNA Pure 24 oraz termocyklery do PCR w czasie rzeczywistym LightCycler® 480 Instrument lub cobas z 480 Analyzer.

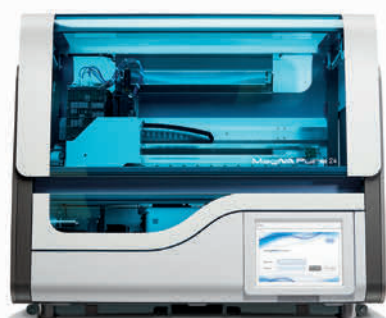
Więcej informacji na temat wytycznych dotyczących diagnostyki COVID-19, można znaleźć na stronach: Centers for Disease Control and Prevention oraz World Health Organization:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel-coronavirus-version-1-1.pdf?sfvrsn=912a9847_2

MagNA Pure 96 System



MagNA Pure 24 System



LightCycler® 480



Akademia Użytkownika – partnerstwo w diagnostyce

Martyna Wierzbicka, Team Leader RCSC, Roche Diagnostics Polska

Szanowni Państwo, jest nam niezmiernie miło poinformować Was o nowym projekcie szkoleń jaki opracowaliśmy dla Użytkowników systemów Roche Diagnostics Polska.

"Akademia Użytkownika" to cykl, skrojonych na miarę warsztatów dla doświadczonych i długoletnich użytkowników systemów **cobas e 801 i e 602**.

Projekt prowadzony jest przez naszego Eksperta Artura Ojdane oraz zespół doświadczonych Specjalistów, którzy dostarczą Państwu wiedzę na najwyższym poziomie wtajemniczenia.

Pod wpływem różnych działań i partnerskiej współpracy z naszymi Użytkownikami zostaliśmy zainspirowani do zainicjowania tego nowego projektu w Roche Diagnostics Polska.

Cykl warsztatów w naszych laboratoriach przy ulicy Bobrowieckiej 8, rozpoczęliśmy w grudniu 2019r. Pierwszym sukcesem dla nas jest pozytywna ocena tego pilotażowego warsztatu wystawiona przez uczestników. Taka forma partnerstwa w diagnostyce spotkała się z dużym zainteresowaniem, a samo szkolenie oraz osoby które je prowadziły, otrzymały bardzo wysokie oceny w ankiecie satysfakcji przeprowadzonej na koniec warsztatów. Uzyskana informacja zwrotna pozwoliła nam na wyciągnięcie pierwszych wniosków i wskazała kierunki rozwoju.

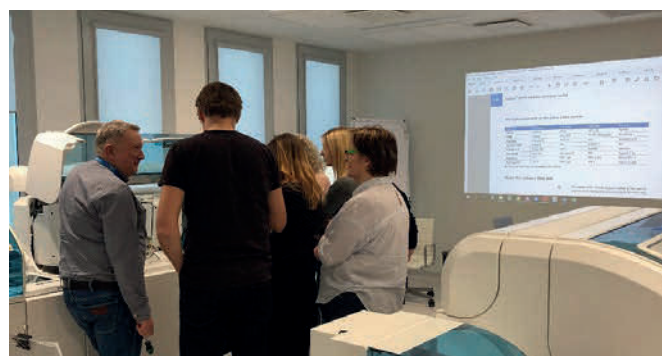
Program warsztatów jest w pełni oparty na pytaniach i sugestiach zebranych wcześniej od Użytkowników naszych systemów. Takie podejście pozwala nam spełnić Państwa oczekiwania w zakresie informacji merytorycznych i skomponować program oparty o konkretne potrzeby.

Obustronna wymiana wiedzy i informacji podczas szkolenia pozwoliła nam bardziej efektywnie współpracować ze sobą w przyszłości. Użytkownicy odczuwają efekty w szczególnie ważnych i wrażliwych obszarach codziennej pracy i wykonywanych obowiązków. My natomiast będziemy pewni, że otrzymane przez Państwa wyniki są wiarygodne, najwyższej jakości i służą do prawidłowej diagnostyki pacjentów. Tym samym „Akademia Użytkownika” będzie dla nas synonimem wzajemnej współpracy i satysfakcji.

Zdobyta podczas szkolenia wiedza to wartość, która pozwoli na:

- skrócenie czasu przestoju analizatorów
- redukcję czasu oczekiwania na naprawę i/lub pomoc aplikacyjną
- pewność użytkownika o właściwości podjętych działań naprawczych w laboratorium
- wzajemną współpracę podczas udzielania wsparcia przez serwis telefoniczny Roche (RCSC)
- zbudowanie partnerskich relacji

Podczas warsztatów:



Nasi trenerzy:



Artur Ojdana



Agnieszka Lewińska



Karolina Stasiak

@2020 Roche Diagnostics

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

+48 22 481 54 00-05
polska.diagnostics@roche.com

www.roche.pl



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

ISSN 1644-8448, nakład: 1000 egz.