

LABFORUM

Nowe trendy w **diagnostyce**

nr **71**



Szanowni Państwo,

mam nadzieję, że wraz z Waszymi rodzinami miło spędziliście wakacje! Myślę, że zachowując lato w pamięci z zadowoleniem wróciliście do codziennych obowiązków. Rozpoczęła się szkoła, korki na drodze, a temperatura spada nieubłagalnie przypominając o właśnie rozpoczynającej się jesieni.

W tym roku wakacje spędziłem w Polsce. Wraz z żoną przejechaliśmy rowerami Szlak Orlich Gniazd pokonując trasę z Częstochowy do Krakowa. Podczas 4 dni podróży po pięknej Jurze, odkrywaliśmy położone tu zamki i przepiękne widoki. Było to niesamowite doświadczenie, które przybliżyło nas do cudów Polski.

W tym wydaniu LabForum znajdziecie Państwo bardzo ciekawe artykuły, które będą Was wspierać w zarządzaniu laboratorium oraz wskażą najnowsze trendy w diagnostyce.

Przyjrzymy się zakażeniom Chlamydia trachomatis i ciężkiej chorobie trofoblastycznej, przedstawiając interesujące fakty, które są z nimi związane. Podzielimy się doświadczeniami z monitorowaniem glikemii, na poziomie szpitala, przy pomocy urządzenia ACCU-CHEK. W Polsce stale wzrasta liczba transplantacji narządów, stąd ważne jest monitorowanie leczenia immunosupresyjnego. Wsparcie diagnostyczne płynące z laboratorium ma kluczowe znaczenie dla poprawy życia pacjentów po przeszczepach.

W tym wydaniu umieściliśmy także 2 ekscytujące artykuły dotyczące Roche Diagnostics w Polsce. Chcielibyśmy poinformować Państwa o naszym najmłodszym dziale organizacyjnym tj. Roche Healthcare Consulting oraz o tym w jaki sposób Pracownicy tego działu mogą wspierać pracę Państwa laboratoriów oraz całych jednostek służby zdrowia. Opowiemy także jak Regionalne Centrum Obsługi Klienta (RCSC) zmienia się, aby móc służyć Państwu jeszcze lepiej.

Jestem przekonany, że będzie Państwo wracać do zamieszczonych tu artykułów. W przypadku jakichkolwiek pytań lub uwag proszę dać nam znać.

W ostatnich miesiącach nasze zespoły, tj. Pracownicy działów: Sprzedaży i Marketingu, Serwisu, Aplikacji, Logistyki i Finansów - ciężko pracowały, aby wspierać Państwa w wypełnianiu Waszej misji. By wydawane przez polskie laboratoria wyniki badań diagnostycznych były na najwyższym poziomie. W Roche Diagnostic Polska stale wprowadzamy innowacyjne rozwiązania, ponieważ dbamy o zdrowie Państwa i zdrowie Waszych pacjentów. Jesteśmy by wpiąć Was w codzienną misję niesienia pomocy pacjentom.

Dziękujemy za nieustające zaufanie!



Z ciepłymi pozdrowieniami

Ralf Halbach

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

Spis Treści

<i>Zasady leczenia immunosupresyjnego u chorych po transplantacjach narządów miękkich</i>	3
<i>Monitorowanie przebiegu i leczenia ciężkiej choroby trofoblastycznej</i>	7
<i>Diagnostyka zakażeń Chlamydia-trachomatis</i>	10
<i>Czy analizatory ACCU-CHEK Inform II zapewniają wymaganą dokładność oznaczeń stężenia glukozy w monitorowaniu glikemii u pacjentów hospitalizowanych</i>	15
<i>Roche Healthcare Consulting – rozwiązania skrojone na miarę potrzeb</i>	20
<i>Rozwińmy się dla Państwa</i>	22

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Zasady leczenia immunosupresyjnego u chorych po transplantacjach narządów mięsowych

Prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska,

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Leczenie immunosupresyjne bez wątpienia zadecydowało o postępie w transplantologii i pozwoliło na osiągnięcie wieloletniego przeżycia pacjenta i przeszczepów po transplantacji. Początkowo u chorych po przeszczepieniu narządów naczyńnych stosowano glikokortykosteroidy i azatioprynę, ale skuteczność takiej immunosupresji była niedostateczna i nie pozwalała na osiąganie zadowalających rezultatów. Roczne przeżycie rzadko przekraczało 30% i zniechęcało do stosowania tej metody leczenia na większą skalę. Prawdziwym przełomem było wprowadzenie na początku lat 80-tych ubiegłego stulecia cyklosporyny, pierwszego prawdziwie skutecznego leku immunosupresyjnego. Wyniki przeszczepiania stały się na tyle dobre, że zabiegi te przestały być eksperymentem medycznym, a stały się uznaną i rutynową metodą leczenia schyłkowej niewydolności narządów.

Optymalna immunosupresja to taka, która zapewnia skuteczne hamowanie odpowiedzi immunologicznej i wieloletnią stabilną funkcję przeszczepu przy jednoczesnym utrzymaniu dobrej kontroli zakażeń, procesów nowotworzenia i braku innych objawów ubocznych. Transplantolog, prowadząc przez wiele lat leczenie immunosupresyjne pacjenta, nieustannie balansuje pomiędzy ryzykiem odrzucania narządu i powstaniem powikłań, z których część może być nieodwracalna i stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia. Trudności w prowadzeniu leczenia immunosupresyjnego wynikają z bardzo wąskiego okna terapeutycznego większości leków immunosupresyjnych, co oznacza niewielką różnicę pomiędzy dawką terapeutyczną i toksyczną. Zmusza to transplantologów do nieustannego monitorowania stężenia tych leków we krwi i częstego modyfikowania dawek. Ponadto nieznaną bezpośrednich markerów całkowitej supresji, odrzucania i immunotolerancji oznacza, że u niektórych pacjentów leczenie immunosupresyjne kontynuuje się być może niepotrzebnie i nie przerywa w obawie przed sprowokowaniem reakcji odrzucania. Dodatkową trudnością jest słaba korelacja reakcji odrzucania ze stężeniem leków immunosupresyjnych we krwi i wartościami rozmaitych parametrów laboratoryjnych, co szczególnie dobrze widać u chorych po transplantacji wątroby. W tych przypadkach nawet bardzo nasilonej reakcji ostrego odrzucania komórkowego może towarzyszyć względnie prawidłowa aktywność enzymów wątrobowych.

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów mięsowych przebiega w kilku fazach:

- **leczenie indukcyjne** – jest to leczenie immunosupresyjne przez pierwszy miesiąc po transplantacji, kiedy reakcja układu immunologicznego na antygeny dawcy jest najsilniejsza; wzbudzenie immunosupresji można osiągnąć przez podanie przeciwciał antylimfocytarnych i/lub zastosowanie trójskładnikowej terapii farmakologicznej z użyciem jednego z inhibitorów kalcyneuryny, glikokortykosteroidu i antymetabolitu, najczęściej mykofenolanu mofetylu; dawki leków immunosupresyjnych są na ogół duże, a kontrola stężenia leków, podlegających monitoringowi, codzienna dla ustalenia docelowego dobowego zapotrzebowania;
- **immunosupresja podtrzymująca** – jest to doustne leczenie immunosupresyjne, które stosuje się od drugiego miesiąca

po przeszczepieniu do końca życia biorcy; w tej fazie podejmuje się próby upraszczania schematu immunosupresyjnego i redukcji dawek leków dla osiągnięcia stabilnej funkcji graftu przy jak najmniejszych objawach ubocznych; monitorowanie stężeń leków immunosupresyjnych prowadzi się do końca życia biorcy, początkowo co tydzień, następnie w odstępach miesięcznych, a po dwóch-trzech latach od przeszczepienia zazwyczaj co 3 miesiące;

- **leczenie epizodów ostrego odrzucania komórkowego** – polega na doraźnym stosowaniu dodatkowych leków immunosupresyjnych w przypadku histologicznego potwierdzenia reakcji odrzucania; na ogół stosuje się duże dawki glikokortykosteroidów w bolusach dożylnych, a przy braku odpowiedzi (odrzucanie sterydooporne) – na podawaniu przeciwciał antylimfocytarnych; niekiedy wystarczy jedynie zwiększyć dawki podstawowych leków immunosupresyjnych.

Będące aktualnie w użyciu leki immunosupresyjne należą do jednej z dwóch grup:

- **preparaty biologiczne** – poli – bądź monoklonalne przeciwciała antylimfocytarne,
- **preparaty farmakologiczne**, tzw. małe cząsteczki immunosupresyjne stosowane doustnie i będące podstawą podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego.

Zasady stosowania leków immunosupresyjnych

Dawkowanie leków immunosupresyjnych należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny tolerowania i odrzucania przeszczepu oraz w większości przypadków monitorowania stężenia leku we krwi. Różnice w biodostępności pomiędzy pacjentami (inter-patient variability) są bardzo duże i zależą od wielu czynników, nie zawsze łatwych do identyfikacji. Dodatkowo, farmakokinetyka leków immunosupresyjnych wykazuje zmienność u tego samego pacjenta (intra-patient variability), w zależności od rodzaju posiłków, interakcji lekowych, czynników genetycznych, motoryki jelit, sumienności w przyjmowaniu leków i metody analitycznej do oceny stężenia leku we krwi. Wykazano, że duża wewnątrzosobnicza zmienność w ekspozycji na lek (>25%

pomiędzy poszczególnymi oznaczeniami) jest czynnikiem ryzyka ostrego odrzucania i utraty przeszczepu. Niezwykle ważne jest więc, aby decyzje o dawkowaniu leków immunosupresyjnych były podejmowane na podstawie badań laboratoryjnych, które cechują się dużą powtarzalnością, precyzją i czułością. Obecnie najczęściej do tego celu wykorzystywane są techniki immunochemiczne oraz chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrem masowym (HPLC-MS).

W powszechnym użyciu są następujące grupy farmakologicznych preparatów immunosupresyjnych:

1. Inhibitory kalcyneuryny (CNI):

- cyklosporyna (CsA) – podaje się dwa razy na dobę
- takrolimus (TAC) – podaje się dwa razy na dobę lub jeden raz na dobę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

2. Antymetabolity:

- mykofenolan mofetylu (MMF) – podaje się dwa razy na dobę,
- kwas mykofenolowy (MPA) – podaje się dwa razy na dobę, zwykle stosowany u pacjentów po transplantacji nerki,

- azatiopryna (AZA) – obok glikokortykosteroidów najstarszy lek immunosupresyjny, obecnie rzadko stosowany, podaje się raz na dobę, nie wymaga oznaczania stężenia we krwi, ale przed włączeniem zbadania.

3. Inhibitory mTOR:

- sirolimus (SIR) – podaje się jeden raz na dobę,
- everolimus (EVL) – podaje się dwa razy na dobę.

4. Glikokortykosteroidy – najstarsze leki immunosupresyjne, nie wymagają monitorowania stężenia we krwi, dla kontroli leczenia oznacza się pewne parametry kliniczne (np. ciśnienie) i laboratoryjne [Tabela 1]

W tabeli 1 podano najczęściej stosowane dawki leków immunosupresyjnych i parametry laboratoryjne, które podlegają monitorowaniu podczas leczenia.

Tabela 1.

Standardowe dawki leków immunosupresyjnych w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym oraz parametry podlegające kontroli podczas terapii

Rodzaj leku immunosupresyjnego	Dawka	Parametry laboratoryjne podlegające kontroli
Predniz(ol)on	5 – 30 mg/d	glikemia
CsA Cyklosporyna	8 + 4 mg/kg/d w dwóch dawkach	stężenie leku, kreatynina, potas, lipidy
TAC Takrolimus	0,05 – 0,3 mg/kg/d w jednej lub dwóch dawkach	stężenie leku, glikemia, kreatynina, potas, lipidy
MMF Mykofenolan mofetylu	500 – 1000 mg/d w dwóch dawkach	morfologia krwi
AZA Azatiopryna	1 – 2 mg/kg/d w jednej dawce	morfologia krwi, ALT, AST, ALP, bilirubina, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu przed włączeniem leku
SIR Sirolimus	2 mg/d w jednej dawce	stężenie leku, morfologia krwi, lipidy, kreatynina, potas
EVL Everolimus	1 – 1,5 mg/d w dwóch dawkach	stężenie leku, morfologia krwi, lipidy, kreatynina, potas

Monitorowaniu stężenia we krwi podlegają leki immunosupresyjne o wąskim oknie terapeutycznym. W praktyce dotyczy to CNI i mTOR. Dobową dawkę leku określa się na podstawie jego stężenia, uzyskanego po 12 godzinach od ostatniego zażycia. Pacjent na wizytę w poradni musi przyjechać na czczo. Jednym z najważniejszych celów kontroli potransplantacyjnej jest ustalenie dawkowania leku(ów) na okres do następnej wizyty. Dąży się utrzymywania jak najniższych stężeń leku we krwi przy zachowanej skuteczności,

a co za tym idzie – do redukcji dawek leków immunosupresyjnych dla uniknięcia niepożądanych skutków wieloletniej terapii. Mykofenolan mofetylu i kwas mykofenolowy osiągają stałe stężenie we krwi dopiero po kilku dniach.

Poniżej przedstawiono proponowane docelowe stężenia CNI i inhibitorów mTOR w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym.

Tabela 2.

Proponowane stężenia leków immunosupresyjnych w zależności od okresu po przeszczepieniu.

Nazwa leku	Miesiąc po przeszczepieniu	Proponowane stężenie
Tacrolimus (TAC)	0 - 6	7 - 10 ng/ml
Tacrolimus (TAC)	> 6	5 - 7 ng/ml
Cyklosporyna (CsA)	0 - 6	150 - 200 ng/ml
Cyklosporyna (CsA)	7 - 12	120 - 150 ng/ml
Cyklosporyna (CsA)	> 12	80 - 120 ng/ml
Sirolimus (SIR)	1 - 6	8 - 10 ng/ml
Sirolimus (SIR)	> 6	3 - 8 ng/ml
Everolimus (EVL)	> 1	3 - 8 ng/ml

Objawy uboczne leczenia immunosupresyjnego

Stosowanie leków immunosupresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Znajomość objawów ubocznych umożliwia dopasowanie schematu leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Podstawą schematu immunosupresyjnego jest jeden z inhibitorów kalcyneuryny – takrolimus lub cyklosporyna. Siła działania immunosupresyjnego takrolimusu jest większa i przesądza o jego powszechniejszym zastosowaniu w transplantologii, jednak o wyborze decyduje tolerancja leku, która jest osobniczo zróżnicowana. Zarówno takrolimus jak i cyklosporyna cechują się toksycznym wpływem na nerki i układ nerwowy (drżenia, bóle głowy, zaburzenia widzenia, napady padaczkowe, parestezje). Takrolimus działa bardziej diabetogennie od cyklosporyny i nasila wypadanie włosów, ale ma lepszy profil lipidowy

i rzadziej powoduje hirsutyzm, przerost dziąseł oraz nadciśnienie tętnicze. Antymetabolity wpływają supresyjnie na szpik, a mykofenolan mofetylu dodatkowo wywołuje objawy gastryczne w postaci biegunki i zapalenia błony śluzowej żołądka. Inhibitory mTOR nie są tak nefrotoksyczne jak CNI i mają działanie antyproliferacyjne, ale niekorzystnie oddziałują na gospodarkę lipidową, powodując obrzęki obwodowe i owrzodzenie jamy ustnej, a sporadycznie prowadzą do zagrażającego życiu śródmiąższowego zapalenia płuc. Powszechnie znane są obciążenia wieloletniej sterydoterapii. Planując złożone leczenie podtrzymujące należy wziąć pod uwagę ryzyko kumulowania się objawów ubocznych typowych dla różnych grup leków. Z drugiej strony łączenie leków umożliwia stosowanie niższych, mniej toksycznych dawek poszczególnych preparatów. Poniżej przedstawiono typowe objawy uboczne leczenia immunosupresyjnego.

Tabela 3.

Najczęściej spotykane powikłania po lekach immunosupresyjnych.

Powikłanie	Steroidy	CsA	TAC	AZA	MMF	mTOR
Leukopenia					+	+
Niedokrwistość				+	+	+
Małopłytkowość					+	+
Osteopenia	+					
Nefrotoksyczność		+	+			
Nadciśnienie tętnicze	+	+	+			
Hiperkaliemia		+	+			
Niedobór magnezu		+	+			
Neurotoksyczność	+	+	+			
Zaburzenia jelitowe					+	
Zapalenie trzustki				+		
Hiperlipidemia	+	+	+			+
Hiperglikemia	+	+	+			
Hepatotoksyczność				+		
Przerost dziąseł		+	+			
Wypadanie włosów			+			
Śródmiąższowe zapalenie płuc						+

Schematy leczenia immunosupresyjnego należy traktować elastycznie w zależności od zaistniałej sytuacji klinicznej i choroby podstawowej. Szczególnym przykładem są chorzy przeszczepieni z powodu raka wątrobowokomórkowego (HCC). Wykazano że CNI, pomimo że są lekami pierwszego rzutu po ortotopowym przeszczepieniu wątroby (OLTx), zwiększają ryzyko nawrotu HCC, dlatego u pacjentów z tym wskazaniem rozważa się stosowanie antyproliferacyjnie działających inhibitorów mTOR. Sirolimus, z uwagi na ryzyko zakrzepicy tętnicy wątrobowej i upośledzone gojenie rany, można włączyć po miesiącu od OLTx przy jednoczesnej redukcji dawki CNI. Everolimus, który nie jest obciążony tak dużym ryzykiem powikłań jak sirolimus, można podawać od 10. doby po OLTx. Z czasem można podjąć próbę stosowania inhibitorów mTOR w monoterapii. Wskazaniem do redukcji dawki CNI i dołączenia mTOR (lub konwersji na mTOR) jest również inna niż HCC choroba nowotworowa w wywiadzie oraz nowotwór de novo u biorców wątroby (z wyjątkiem nowotworów skóry o miejscowej złośliwości).

W zakażeniu HIV leczenie immunosupresyjne powinno uwzględniać możliwe interakcje pomiędzy lekami antyretrowirusowymi

a inhibitorami kalcyneuryny i inhibitorami mTOR. Stosowanie leków immunosupresyjnych wymaga ścisłego monitorowania ich stężeń i częstego modyfikowania dawek leków. Obecnie trudno wskazać optymalny schemat HAART, ale najwięcej zastrzeżeń budzi jednoczesne stosowanie z immunosupresją inhibitorów proteazy HIV.

Większych dawek leków immunosupresyjnych wymagać mogą pacjenci przeszczepieni z powodu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W zakażeniu HCV można rozważyć zastosowanie nieselektywnego antymetabolitu, jakim jest azatiopryna, zamiast standardowo stosowanego MMF.

Podsumowując monitorowanie leczenia immunosupresyjnego jest obecnie powszechnie stosowaną metodą w celu utrzymania pacjenta po przeszczepie w optymalnym "oknie terapeutycznym", a oznaczenia stężenia leków powinny być przeprowadzane przy użyciu wiarygodnych technik immunochemicznych o wysokiej jakości i powtarzalności.



Monitorowanie przebiegu i leczenia ciąży chorej trofoblastycznej

dr n. med. Grzegorz Szewczyk, Centrum Leczenia Chorób Trofoblastu, Instytut Matki i Dziecka, Klinika Położnictwa i Ginekologii

Ciążowa choroba trofoblastyczna (GTD, ang. gestational trophoblastic disease) obejmuje grupę chorób, będących nieprawidłowymi rozrostami trofoblastu, o różnym potencjale złośliwości.

Zmiany łagodne, mogące ulec transformacji do zmiany złośliwej:

- zaśniad groniasty całkowity (CHM, ang. complete hydatidiform mole),
- zaśniad groniasty częściowy (PHM, ang. partial hydatidiform mole),
- atypowe guzki miejsca łożyskowego (APSN, ang. atypical placental site nodule),

Zmiany złośliwe:

- zaśniad inwazyjny (ang. invasive hydatidiform mole),
- rak kosmówki (ang. choriocarcinoma),
- guz miejsca łożyskowego (PSTT, ang. placental site trophoblastic tumor),
- nabłonkowy guz trofoblastu (ETT, ang. epithelioid trophoblastic tumor).

Zmiany złośliwe określa się również jako ciążową neoplazję trofoblastu (GTN, ang. gestational trophoblastic neoplasia). GTN może rozwinąć się zarówno po ciąży zaśniadowej, poronieniu, ciąży pozamaciczej oraz ciąży donoszonej.

Epidemiologia

Z uwagi na brak szczegółowego rejestru ciąży chorej trofoblastycznej w Polsce nieznana jest dokładna zapadalność. Opierając się na danych z rejestru holenderskiego można przyjąć, że częstość występowania zaśniadu groniastego wynosi 1 na około 600 porodów.

Patogeneza

Zarówno zaśniad groniasty (całkowity i częściowy), jak i rak kosmówki rozwijają się z trofoblastu kosmkowego. Zaśniad całkowity jest zwykle diploidalny (46, XX lub 46, XY) i rozwija się po zapłodnieniu komórki jajowej przez pojedynczy plemnik, który następnie ulega duplikacji (80%) lub przez równoczesne zapłodnienie dwoma plemnikami (20%). W obydwu przypadkach dochodzi do wydalenia z komórki jajowej jądrowego materiału genetycznego pochodzenia matczynego. Zaśniad groniasty częściowy w znacznej większości przypadków ma triploidalny kariotyp (69, XXX; 69, XXY lub 69, XYY), będąc rezultatem zapłodnienia komórki jajowej przez dwa plemniki lub rzadziej przez diploidalny plemnik.

Diagnostyka biochemiczna ciąży zaśniadowej i nowotworów trofoblastu

Zaśniad groniasty częściowy i całkowity oraz rak kosmówki wywodzą się z trofoblastu kosmkowego, ich charakterystyczną cechą jest zwiększone wytwarzanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. human chorionic gonadotropin). Z uwagi na fakt, że hCG nie powstaje w innych narządach (poza bardzo rzadkimi przypadkami guzów jajnika), oznaczanie stężenia tego hormonu jest podstawowym elementem w monitorowaniu przebiegu choroby i oceny odpowiedzi na leczenie.

Odmianą ale bardzo rzadką formą GTD jest guz miejsca łożyskowego (PSTT), który rozwija się w miejscu implantacji łożyska z komórek trofoblastu pośredniego. Jego profil hormonalny jest inny niż w przypadku zaśniadu i raka kosmówki: wydzielanie hCG jest niskie, natomiast wytwarza duże ilości ludzkiego laktogenu łożyskowego (hPL).

hCG jest hormonem glikoproteinowym, zbudowanym z dwóch podjednostek: α oraz β . Podjednostka α składa się z 92 aminokwasów i jest identyczna z podjednostką α przysadkowych glikoprotein takich jak: follikulotropina (FSH), tyreotropina (TSH) i hormon luteinizujący (LH). Podjednostka β składa się ze 145 aminokwasów i jest charakterystyczna dla hCG, ale też wykazuje dużą homologię do podjednostki β właściwej dla LH, która zawiera 120 aminokwasów. Obydwa hormony aktywują ten sam receptor LH/CG. Aminokwasy w odcinku od 121 do 145 są unikatowe dla hCG, w części 1-120 zachodzi około 85% podobieństwo. Synteza obydwu podjednostek zachodzi oddzielnie, jak również regulacja ich wydzielania jest niezależna od siebie. Podstawową rolą hCG jest hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych oraz stymulacja steroidogenezy w łożysku. hCG może być obecne we krwi w kilku odmianach:

- prawidłowa dimeryczna hCG, (ang. intact hCG),
- dimeryczna hCG z rozciętym łańcuchem w podjednostce β (ang. nicked intact hCG),
- wolna podjednostka β (ang. free β subunit),
- wolna podjednostka α (ang. free α subunit),
- wolna podjednostka β z rozciętym łańcuchem (ang. nicked free β subunit),
- fragment rdzenia podjednostki β (ang. core subunit),

Prawidłową ciążę od GTD odróżnia synteza i wydzielanie odmiennych form hCG. W przebiegu GTD zwiększa się proporcja wydzielanej wolnej podjednostki β , tym bardziej, im mniej zróżnicowany jest rozrost trofoblastu – od ok. 1% w zaśniedziału częściowym, poprzez 2,4% w zaśniedziału całkowitym aż do 9% w raku kosmówki. Około 30% masy hCG stanowią węglowodany, których struktura jest inna w zależności od okresu ciąży oraz syntezy przez komórki nowotworowe. Dodatkowo, na skutek rozcinania łańcucha peptydowego tracą swoją aktywność biologiczną jednocześnie zmieniając antygenowość. Z tego powodu testy używane rutynowo w diagnostyce ciąży mogą mieć mniejszą czułość niż te przeznaczone do monitorowania nowotworów wydzielających hCG. W celu zminimalizowania ryzyka wyniku fałszywie ujemnego zaleca się używania testów hCG, które spełniają 4-ty Standard Międzynarodowy.

Kolejnym zagadnieniem diagnostycznym jest rzadka (1/103-1/104) możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Tzw. zespół fantomowego hCG określa sytuację, w której stężenie hCG jest nieznacznie zwiększone przy braku tkanki trofoblastu i braku „prawdziwego” hCG w surowicy krwi. Jest to spowodowane obecnością heterofilnych przeciwciał wiążących obydwa przeciwciała używane w teście diagnostycznym (fazy stałej i wyznakowane) bez obecności hCG, dając tym samym dodatni wynik. Przeciwciała heterofilne mają dużą masę cząsteczkową i nie są filtrowane w kłębuszkach nerkowych – z tego powodu ich obecność może być potwierdzona poprzez wykonanie oznaczenia hCG w moczu. Sytuacja, w której wynik w moczu jest negatywny przy pozytywnym wyniku w surowicy, jest typowa dla obecności przeciwciał heterofilnych. Innym sposobem na potwierdzenie wyniku fałszywie dodatniego jest metoda seryjnych rozcieńczeń, użycie innego zestawu diagnostycznego lub specyficzne oznaczenie poziomu przeciwciał HAMA (human anti-mouse antibody) w surowicy.

Stężenie hCG może być również zwiększone w przypadku syntezy przysadkowej, czemu zwykle towarzyszy wysokie stężenie FSH (>30 IU/ml). W celu wykazania syntezy przysadkowej należy zahamować przysadkę poprzez podanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przez 21 dni i wykonać oznaczenie hCG po tym okresie.

Współpraca pomiędzy diagnostą laboratoryjnym a klinicystą jest niezwykle istotnym elementem w leczeniu pacjentów z GTD – zważywszy na fakt, że większość decyzji klinicznych uzależnionych jest właśnie od pracy analityka.

Leczenie ciąży zaśniedziałowej

Główną postać ciążowej choroby trofoblastycznej stanowi zaśniad groniasty całkowity i częściowy, jest to łącznie około 80% przypadków. Rozpoznanie jest ustalane na podstawie badania histologicznego po ewakuacji nieprawidłowej ciąży. Ewakuacja powinna być przeprowadzona, po rozszerzeniu kanału szyjki macicy, poprzez odessanie patologicznych tkanek, optymalnie pod kontrolą USG. Indukcja farmakologiczna za pomocą oksytocyny lub prostaglandyn nie jest zalecana z uwagi na możliwość rozsiewu drogą krwionośną. Istotne jest różnicowanie pomiędzy zaśniedziałem całkowitym a częściowym, z uwagi na różne ryzyko powstania choroby przerzutowej wymagającej dalszego leczenia. Po ewakuacji zaśniadu całkowitego choroba przerzutowa występuje u około 16% pacjentek, natomiast w przypadku zaśniadu częściowego ryzyko

jest niewielkie i wynosi około 0,5%. W różnicowaniu pomiędzy zaśniedziałem całkowitym a częściowym, zwłaszcza na wczesnym etapie, pomocne bywają techniki immunohistochemiczne (barwienie na p57KIP2, ujemne w zaśniedziału całkowitym).

W każdym przypadku po ewakuacji ciąży zaśniedziałowej konieczne jest monitorowanie stężenia hCG w celu identyfikacji pacjentek, u których dojdzie do rozwoju choroby przerzutowej. Zaleca się oznaczenia stężenia hCG co tydzień aż do uzyskania wyniku ujemnego a następnie w zależności od typu ciąży zaśniedziałowej: co miesiąc aż do 12 miesięcy od zabiegu w przypadku zaśniadu całkowitego lub powtórzenie oznaczenia po miesiącu z zakończeniem obserwacji w przypadku zaśniadu częściowego. Pacjentka powinna stosować skuteczną antykoncepcję, zalecaną metodą są środki hormonalne przez czas obserwacji i mogą być stosowane od czasu zabiegu, nie zwiększając ryzyka rozwoju GTN.

Obserwuje się, że istnieją ośrodki, gdzie wycięcie macicy jest proponowane jako sposób leczenia ciąży zaśniedziałowej. Zmniejsza to ryzyko choroby przerzutowej, jednak należy być bardzo ostrożnym proponując ten sposób leczenia, gdyż w sposób trwały powoduje to niepłodność, a jednocześnie część pacjentek nie jest po operacji monitorowana, gdyż uważa się za wyleczone. Dalszy nadzór i ocena stężenia hCG u tych pacjentek jest konieczna wg tego samego schematu, jak po leczeniu oszczędzającym narząd rodny.

Rozpoznanie i leczenie nowotworów trofoblastu (GTN)

Najczęstszą metodą leczenia nowotworów trofoblastu jest chemioterapia schematem jedno- lub wielolekowym. Opcją terapeutyczną dla kobiet które nie planują już potomstwa, jest leczenie chirurgiczne poprzez wycięcie macicy. Radioterapia jest metodą uzupełniającą podstawową terapię, zwłaszcza w przypadku przerzutów niedostępnych chirurgicznie – jak pewne lokalizacje w mózgu lub rdzeniu kręgowym.

Rokowanie w GTN jest bardzo dobre. W zależności od zaawansowania choroby trwałe wyleczenia sięgają od 90% do 100%.

Nowotwory trofoblastu, które rozwijają się po ciąży zaśniedziałowej rozpoznawane są na podstawie kryteriów biochemicznych i histopatologicznych, zaproponowanych przez FIGO (fr. Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique).

1. **Stale stężenie hCG** w 4 kolejnych pomiarach (minimum tydzień odstępu, zmniejszenie o mniej niż 10% w stosunku do poprzedniego pomiaru) w okresie co najmniej 3 tygodni (dzień 1, 7, 14, 21).
2. **Wzrost stężenia hCG** w 3 kolejnych pomiarach (minimum tydzień odstępu, wzrost o co najmniej 10% w stosunku do poprzedniego pomiaru) w okresie co najmniej 2 tygodni (dzień 1, 7, 14).
3. **Przerzute stężenie hCG** w okresie powyżej 6 miesięcy po ewakuacji zaśniadu.
4. **Histologiczne** rozpoznanie raka kosmówki (choriocarcinoma).

Spełnienie jednego z tych kryteriów, stanowi podstawę do rozpoczęcia leczenia chemioterapią. Należy zwrócić uwagę, że nie jest konieczne uzyskanie potwierdzenia histologicznego do rozpoczęcia chemioterapii, a jedynie oparcie się na wiarygodnym wyniku oznaczenia stężenia hCG.

Jeśli u pacjentki nie rozpoznano uprzednio ciąży zaśnadowej, rozpoznanie raka kosmówki jest dopuszczalne na podstawie obecności niepokojących objawów klinicznych jak np. przerzuty do płuc z towarzyszącym podwyższonym stężeniem hCG. Odstąpienie od wykonania biopsji takich zmian jest uzasadnione bardzo wysokim ryzykiem krwawienia, a z uwagi na wysoką czułość i specyficzność, oznaczenie hCG stanowi o rozpoznaniu nowotworu.

Postawienie rozpoznania jest wskazaniem do wykonania badań obrazowych w celu oceny zaawansowania choroby: USG narządu rodnego, rtg klatki piersiowej (lub tomografii komputerowej (TK) płuc), USG lub TK jamy brzusznej, rezonansu magnetycznego móżgu.

W celu ustalenia właściwego sposobu leczenia w GTN wykorzystuje się dwie klasyfikacje opracowane przez FIGO: ocena anatomicznego zaawansowania choroby (tabela 1) oraz prognostyczny system punktowy (tabela 2), które opierają się na danych z wywiadu, diagnostyce biochemicznej oraz wynikach badań obrazowych. Na podstawie systemu punktowego szacuje się ryzyko oporności na monochemioterapię, jednocześnie kwalifikując do leczenia.

0-6 punktów to grupa niskiego ryzyka – leczenie rozpoczyna się od schematów jednolekowych (metotreksat lub aktynomycyna-D).

7-12 punktów to grupa wysokiego ryzyka, w której pacjentki powinny mieć zaproponowaną chemioterapię wielolekową. Najczęściej stosowany schemat to EMA/CO (etopozyd, metotreksat, aktynomycyna-D, cyklofosfamid, winkrystyna), niektóre ośrodki stosują również schemat EP/EMA (etopozyd, cisplatyna, etopozyd, metotreksat, aktynomycyna-D).

13 i więcej punktów to grupa bardzo wysokiego ryzyka, w której leczenie rozpoczyna się od chemioterapii indukcyjnej EP (etopozyd, cisplatyna), następnie podając EMA/CO lub EP/EMA. Strategia ta pozwala uniknąć wczesnych zgonów związanych z zespołem guza.

System punktowy pozwala również przewidzieć odpowiedź na leczenie. Pacjentki, które otrzymały 0-3 punktów odpowiadają na monoterapię w 99%, podczas gdy 70% pacjentek z wynikiem 5 i 6 punktów ma niepowodzenie pierwszej linii leczenia. Jednak, z uwagi na fakt, że wszystkie te niepowodzenia są wyleczalne, należy zacząć postępowanie od mniej toksycznej monoterapii. Niezależnym czynnikiem rokowniczym jest bardzo wysokie stężenie hCG. U pacjentek, u których przed rozpoczęciem leczenia wynosiło 400 000 mIU/ml nie uzyskuje się odpowiedzi na monoterapię, niezależnie od liczby punktów.

W grupie wysokiego ryzyka odpowiedź na leczenie I linii wynosi około 75%, po zastosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskuje się trwałe wyleczenia u około 94% pacjentek. W grupie pacjentek bardzo wysokiego ryzyka, modyfikacja leczenia poprzez zastosowanie chemioterapii indukcyjnej, pozwoliła na zmniejszenie ryzyka wczesnego zgonu z 7% do mniej niż

1%, oraz uzyskanie trwałych wyleczeń u około 88% pacjentek. Klasyfikacja anatomiczna nie ma wpływu na wybór schematu chemioterapii, jednak dostarcza dodatkowych informacji umożliwiających porównywanie wyników leczenia. Jest również wykorzystywana do wyboru sposobu leczenia w przypadku guza miejsca łóżyskowego i nabłonkowego nowotworu trofoblastu, w których to nowotworach nie ma zastosowania system punktowy.

W trakcie leczenia chemioterapią obowiązkowym sposobem monitorowania pacjentów jest ocena stężenia hCG, optymalnie na początku każdego kursu (co dwa tygodnie). Częstsze oznaczanie może prowadzić do nieprawidłowej oceny na leczenie, gdyż obserwuje się przejściowy wzrost, kilka dni po podaniu chemioterapii związany z uwolnieniem hCG z rozpadających się komórek. Oporność na leczenie jest zdefiniowana jako trwałe zwiększenie stężenia hCG przez co najmniej trzy kolejne oznaczenia lub wzrost w dwóch kolejnych oznaczeniach. Jeśli powyższe zjawisko występuje przy niskich wartościach stężenia hCG należy wykluczyć wyniki fałszywie dodatnie – przede wszystkim obecność przeciwciał heterofilnych.

Leczenie prowadzi się do osiągnięcia normalizacji stężenia hCG, po którym podaje się 3-4 kursy konsolidujące, w zależności od pierwotnego zaawansowania choroby.

Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia pacjentki są obserwowane pod kątem nawrotu choroby, który najczęściej występuje w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Nie zaleca się wykonywania badań obrazowych, oprócz obserwacji klinicznej jedynym badaniem jest oznaczanie poziomu hCG. Schematy obserwacji różnią się nieco między ośrodkami, zwykle jest to comiesięczne a po 6 miesiącach dwumiesięczne oznaczenie stężenia hCG do 12 miesięcy od normalizacji. W celu uniknięcia nawrotu choroby nakładającego się na fizjologiczną ciążę, zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji do 12 miesięcy od normalizacji. Jeśli pacjentka nie planuje zajścia w ciążę, kolejne oznaczenia hCG wykonuje się co 6 miesięcy. Nie ma jednoznacznie udowodnionego okresu „bezpiecznego” zakończenia obserwacji, wiele ośrodków zaleca wykonywanie hCG przez całe życie, jednak nie obserwowano nawrotów choroby po okresie dłuższym niż 7 lat.

Wśród chorych leczonych chemioterapią, u których uzyskano całkowitą remisję, 83% zachodzi w kolejną ciążę, a ryzyko wad wrodzonych u płodu nie jest zwiększone w stosunku do populacyjnego. Leczenie wg schematu EMA/CO powoduje przyspieszenie menopauzy o 3 lata w porównaniu do populacji ogólnej. Leczenie EMA/CO, związane jest też z niewielkim, lecz statystycznie istotnym wzrostem ryzyka białaczek.

Podsumowanie

Ciążowa choroba trofoblastyczna jest chorobą o dobrym rokowaniu z uwagi na możliwość monitorowania leczenia przy pomocy czułego i wiarygodnego markera jakim jest hCG oraz rozwoju efektywnych schematów leczenia, pod warunkiem zastosowania właściwego postępowania. Z racji rzadkiego występowania, konieczny jest rozwój ośrodków referencyjnych w celu zwiększenia efektywności leczenia.

Diagnostyka zakażeń Chlamydia-trachomatis

Dr n. med. Iwona Ostaszewska-Puchalska, Ośrodek Diagnostyczno – Badawczy Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Białymstoku

Znaczne rozpowszechnienie zakażeń Chlamydia trachomatis (C.trachomatis), a także ich częsty bezobjawowy przebieg i niebezpieczeństwo powikłań decydują o ważnym znaczeniu klinicznym i epidemiologicznym tego drobnoustroju.

Epidemiologia

Zakażenia wywołane przez C.trachomatis według Centrum Kontroli i Prewencji Schorzeń w Atlancie (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) należą do najczęstszych bakteryjnych infekcji przenoszonych drogą kontaktów seksualnych w rozwiniętych krajach europejskich i USA. Infekcje chlamydialne często przebiegają bezobjawowo, a liczba przypadków utajonych jest trudna do określenia. Na świecie zakażeniu C.trachomatis poprzez kontakty seksualne ulega rocznie 100 milionów osób.

W 2017 roku zgłoszono w USA 1 708 569 zakażeń o etiologii C.trachomatis (ok. 690 przypadków u kobiet i ponad 360 przypadków u mężczyzn na 100 000 mieszkańców). Częstość występowania zakażeń chlamydialnych w Polsce jest trudna do oceny z powodu niedostatecznego dostępu do badań oraz obowiązku zgłaszania wykrytych zakażeń.

Czynnik etiologiczny

C.trachomatis jest bakterią Gram ujemną, należącą do rzędu Chlamydiales, rodziny Chlamydiaceae, rodzaju Chlamydia. Spośród innych bakterii wyróżnia się wewnątrzkomórkowym pasożytnictwem, powodując zakłócenie procesów metabolicznych komórki gospodarza. Unikalność cyklu rozwojowego chlamydii trwającego średnio 48 godzin polega na współistnieniu dwóch form morfologicznych: ciała elementarnego (EB – elementary body) będącego formą zakaźną, zewnątrzkomórkową, nieaktywną metabolicznie oraz ciała siateczkowatego (RB – reticulate body), formy wewnątrzkomórkowej, aktywnej metabolicznie, zdolnej do rozmnażania się. Chlamydie namnażają się w cytoplazmie komórki gospodarza, wykorzystując jego produkty wysokoenergetyczne i tworząc charakterystyczne wtręty wewnątrzkomórkowe. W obrębie gatunku C.trachomatis wyróżnia się 19 serotypów, przy czym za zakażenia dróg moczowo-płciowych odpowiadają serotypy D-K.

Obraz kliniczny zakażenia C.TRACHOMATIS

Chlamydie wykazują powinowactwo do nabłonka cylindrycznego. Okres wylęgania zakażenia wynosi od 1 do 3 tygodni.

A. Zakażenia u kobiet

Infekcja C.trachomatis u kobiet często przebiega bezobjawowo (70% do 95% przypadków), przez co nie jest rozpoznawana i prowadzi do zakażenia partnera seksualnego oraz do odległych, często nieodwracalnych następstw. Niepowikłane zakażenie chlamydialne przebiega w postaci **zapalenia szyjki macicy** (cervicitis) lub tzw. **zespołu cewkowego** (urethral syndrome). Zapalenie szyjki macicy w badaniu przedmiotowym charakteryzuje się przekrwieniem tarczy szyjki macicy i śluzowo-ropną wydzieliną. Często towarzyszy mu nadżerka szyjki macicy oraz krwawienia kontaktowe. Ostatnio coraz częściej podkreśla

się wpływ zakażenia C.trachomatis na wzrost ryzyka rozwoju dysplazji szyjkowej czy raka szyjki macicy. Duża liczba dowodów sugeruje, że zakażenie C. trachomatis może zwiększać ryzyko oraz odpowiadać za utrzymywanie się przewlekłych infekcji wirusem HPV. **Zespół cewkowy**, tj. izolowane zapalenie cewki moczowej jest spowodowany infekcją chlamydialną w około 30% przypadków. W jego przebiegu występują objawy dyzuryczne, częstomocz, leukocyturia, przy ujemnych wynikach bakteriologicznych moczu. W wyniku szerzenia się zakażenia z kanału szyjki macicy drogą wstępującą może dojść, u około 40% kobiet, do **zapalenia narządów miednicy mniejszej** (PID – pelvic inflammatory disease), objawiającego się zapaleniem błony śluzowej trzonu macicy (endometritis) lub zapaleniem jajowodów (salpingitis). Co roku w Europie pojawia się ok. 1 milion przypadków zapalenia jajowodów, z czego 600 tys. o etiologii chlamydialnej. Zapaleniu jajowodów rzadziej może towarzyszyć zapalenie otrzewnej i okołowątrobowej tkanki łącznej, co stanowi triadę tzw. **zespołu Fitz-Hugh-Curtisa**. Odległym następstwem PID jest niedrożność jajowodów, co prowadzi do nieprawidłowego transportu zapłodnionej komórki jajowej i **cięży ektopowej** oraz do **niepłodności mechanicznej**. Zakażenie C.trachomatis często wpływa także niekorzystnie na przebieg ciąży i porodu. Może być przyczyną **poronień, porodów przedwczesnych, porodów martwych płodów** czy **niskiej masy urodzeniowej noworodka**. Poważne niebezpieczeństwo u kobiet ciężarnych zakażonych C.trachomatis stanowi **zapalenie endometrium po porodzie** lub cięciu cesarskim, które może doprowadzić do krwotoku z jamy macicy lub do posocznicy, zapalenia jajowodów i otrzewnej oraz niepłodności wtórnej. Ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia okołoporodowego, CDC zaleca badanie przesiewowe wszystkich kobiet ciężarnych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentek poniżej 26 roku życia.

B. Zakażenia u dzieci

Zakażenie C.trachomatis kobiety ciężarnej jest zagrożeniem zarówno dla samej kobiety jak i dla płodu i noworodka. Do infekcji noworodka dochodzi najczęściej w czasie porodu drogami i siłami natury, w wyniku kontaktu płodu z kanałem szyjki macicy. Ryzyko zakażenia okołoporodowego noworodków wynosi około 30%. Najczęstszą (18-50%) postacią kliniczną zakażenia C.trachomatis u noworodków jest **wtrętowe zapalenie spojówek** (inclusion conjunctivitis). Rozwija się zwykle między 5 a 14 dniem i nieleczone prowadzi do powikłań w postaci bliznowacenia spojówek i wakuolizacji rogówki. Drugą, co do częstości, postacią kliniczną zakażenia C.trachomatis u noworodków jest **śródmiażdżowe zapalenie płuc** (infant pneumonitis), które występuje u 3-20% dzieci. Objawy pojawiają się między 4 a 16 tygodniem życia dziecka. Należą do nich: krztuscopodobny, suchy, męczący kaszel o charakterze napadowym, tachykardia i przyspieszony oddech. Przebieg jest zwykle łagodny (>95% przypadków), bezgorączkowy, z tendencją do przewlekania się procesu chorobowego. Następstwem chlamydialnego zapalenia płuc mogą być przewlekłe choroby układu oddechowego, takie jak

dysplazja oskrzelowo-płucna czy astma oskrzelowa. W literaturze istnieją doniesienia o możliwym związku zakażenia *C.trachomatis* z **zespołem nagłej śmierci niemowląt** (SIDS – Sudden infant death syndrome) oraz ze śmiertelnością okołoporodową. U dzieci starszych nie występują charakterystyczne zespoły kliniczne związane z zakażeniem chlamydiałnym. Ważnym, godnym podkreślenia i uwagi problemem stały się w tej grupie wiekowej zakażenia *C.trachomatis* związane z wykorzystywaniem seksualnym. Wykrycie zakażenia urogenitalnego *C.trachomatis* u dziecka przed okresem pokwitania jest według niektórych autorów podstawą do podejrzenia molestowania seksualnego. Należy jednak podchodzić do takich przypadków z dużą ostrożnością.

C. Zakażenia u mężczyzn

U mężczyzn *C.trachomatis* jest głównym czynnikiem etiologicznym (25-75%) **zapalenia cewki moczowej** (urethritis) zwykle o przebiegu skąpoobjawowym. Obserwuje się miernie nasilone objawy dyzuryczne oraz surowiczno-śluzowy, rzadko ropny wyciek z cewki moczowej, który pojawia się w godzinach porannych (objaw kropli rosy porannej). Ujście zewnętrzne cewki moczowej może być zaczerwienione i obrzęknięte. Bezobjawowy przebieg zakażenia u mężczyzn ocenia się na ponad 50% (25-100%).

Nieleczone lub nieprawidłowo leczone chlamydiałne zapalenie cewki moczowej może doprowadzić do rozwoju **zapalenia najądrzy** (epididymitis) oraz **zapalenia gruczołu krokowego** (prostatitis). Chlamydie są przyczyną ponad 75% przypadków ostrego zapalenia najądrzy u młodych aktywnych seksualnie mężczyzn poniżej 35 r.ż. Występuje ono głównie u mężczyzn poniżej 35 r.ż. i ma charakter ostry. Wśród objawów klinicznych dominuje ból w okolicy zajętego najądrza, ból podbrzusza, gorączka, dreszcze, złe samopoczucie. Przedmiotowo stwierdza się obrzęk, bolesność, zaczerwienienie i zwiększoną ciepłotę worka mosznowego. Zapalenie gruczołu krokowego o etiologii chlamydiałnej przebiega w sposób przewlekły, często wieloletni. Podmiotowo stwierdza się ból w obrębie kroczu, podbrzusza lub/i w okolicy krzyżowo – lędźwiowej kręgosłupa promieniujący do narządów płciowych. Towarzyszą temu uczucie parcia na mocz, objawy dyzuryczne, częstomocz lub osłabienie strumienia moczu, zaburzenia wzwodu prącia, bolesność podczas lub po ejakulacji oraz hematospermia (obecność krwi w nasieniu). W badaniu per rectum gruczoł krokowy jest bolesny, przy prawidłowej lub nieco rozpułchnionej strukturze. W świetle dostępnych badań, zakażenie *C.trachomatis* u mężczyzn może przyczyniać się też do upośledzenia płodności. Wskutek infekcji chlamydiałnej dochodzi do niedrożności kanalików nasiennych, obniżenia parametrów nasienia (zmniejszona liczba i ruchomość plemników), a nawet do uszkodzenia plemników.

D. Zakażenia u kobiet i mężczyzn

Infekcja *C.trachomatis* u obu płci może wywoływać też **zapalenie odbytnicy** (proctitis), najczęściej w wyniku kontaktów doodbytniczych oraz **wtrętowe zapalenie spojówek** (conjunctivitis) wskutek przeniesienia bakterii z dróg moczowo-płciowych. Powikłaniem zakażenia chlamydiałnego występującym częściej u młodych mężczyzn, nosicieli antygenu HLA B27 jest **odczynowe zapalenie stawów nabyte drogą kontaktów seksualnych** (SARA – sexually acquired reactive arthritis).

W jego przebiegu występuje zapalenie błon maziowych, ścięgien i powięzi, głównie w obrębie stawów kolanowych, skokowych i krzyżowo-biodrowych, zwykle jednostronnie.

Diagnostyka zakażeń C.TRACHOMATIS

Ze względu na groźne powikłania i odległe następstwa zakażeń *C.trachomatis*, bardzo ważne jest wczesne wykrycie infekcji. Szybką diagnostykę utrudnia brak objawów chlamydiałnych zakażeń układu moczowo - płciowego lub ich skąpoobjawowy przebieg, a także brak szerokiego dostępu do laboratoriów wykonujących badania. Prawidłowa diagnostyka powinna opierać się m.in. badaniach profilaktycznych obejmujących niektóre grupy pacjentów np. kobiety planujące ciążę lub będące w ciąży.

I. Miejsce i sposób pobierania materiału

C.trachomatis wykazuje powinowactwo do nabłonka walcowatego. Dlatego głównym miejscem pobierania materiału do badań jest cewka moczowa, kanał szyjki macicy, spojówki, odbytu. Wprowadzenie metod wykrywających materiał genetyczny chlamydii umożliwia wykorzystanie do diagnostyki zakażeń również inne materiały biologiczne jak mocz czy wydzielina gruczołu krokowego po masażu stercza (EPS – expressed prostatic secretions), nasienie, wydzielina z pochwy, płyn stawowy, materiał biopsyjny.

Do pobierania materiału używa się jałowych metalowych lub plastikowych wymazówek, zakończonych wacikiem dakronowym, rzadziej bawełnianym (100% bawełna) oraz różnego rodzaju szczoteczek. Materiał pobiera się po uprzednim usunięciu nadmiaru wydzieliny z miejsca pobrania. Wymazy z cewki moczowej pobiera się po całkowitym wstrzymaniu mikcji przez pacjenta lub co najmniej po 2-4 godzinach od ostatniego oddania moczu. U kobiet najlepszym okresem do pobierania wymazów z kanału szyjki macicy jest okres okołomiesiączkowy (przed lub po menstruacji). Okres owulacji oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych utrudniają pobranie materiału z kanału szyjki macicy ze względu na nadmierną ilość śluzu szyjkowego. Domieszka krwi w pobranym materiale stwarza ryzyko fałszywie ujemnych oraz niemiarodajnych wyników testów. Wymazówkę wprowadza się na głębokość 1-2 cm i pobiera materiał ruchem obrotowym w celu uzyskania większej liczby komórek nabłonka. W przypadku badania moczu, zaleca się pobranie go z początkowego strumienia rannej porcji w ilości nie większej niż 10 ml.

Materiał umieszczony w podłożu transportowym przechowuje się w temp. 2-4° C nie dłużej niż 24 godziny. Na okres nieokreślony próbki można przechowywać w temp. -70° C.

II. Metody bezpośredniego wykrywania zakażenia C.TRACHOMATIS

Metody bezpośredniej diagnostyki stanowią podstawę rozpoznania zakażenia *C.trachomatis*. Wśród nich wyróżniamy 3 grupy:

1. hodowla tkankowa,
2. metody wykrywające antygeny *C.trachomatis*
 - metoda immunofluorescencji bezpośredniej,

- metoda immunoenzymatyczna,
3. metody wykrywające materiał genetyczny *C.trachomatis*:
- metody amplifikacyjne,
 - metoda hybrydyzacji kwasów nukleinowych.

Rewolucją lat 90-tych ubiegłego stulecia stało się wprowadzenie do diagnostyki zakażeń *C.trachomatis* technik molekularnych, opartych na analizie kwasów nukleinowych. Wśród nich wyróżnia się metodę hybrydyzacji kwasów nukleinowych oraz metody amplifikacyjne (NAATs – nucleic acid amplification tests). Ze względu na najwyższą czułość, swoistość oraz szybkość uzyskania wyniku, testy oparte na amplifikacji kwasów nukleinowych są obecnie rekomendowanymi testami w diagnostyce zakażeń *C.trachomatis*. Podczas gdy techniki amplifikacyjne dorównują swoistością hodowli (99,6%), to pod względem czułości znacznie ją przewyższają (hodowla 60-65%, NAATs 90-97%). Pozwalają one na wykrycie określonego fragmentu DNA lub RNA chlamydii poprzez namnożenie go w ciągu kilku godzin do milionowej liczby kopii. Ze względu na to, że NAATs wykrywają znikome ilości drobnoustrojów, najbardziej ze wszystkich technik nadają się do badania różnych niekonwencjonalnych materiałów biologicznych pobranych od chorego takich jak: mocz, nasienie, EPS, płyn stawowy, materiał tkankowy, wydzielina z pochwy, gardła, odbytnicy, a tym samym zwiększają możliwość wykrycia infekcji. Oficjalnie jednak większość komercyjnych testów amplifikacyjnych dotychczas została dopuszczona przez Food and Drug Administration (FDA) jedynie do wykrywania chlamydii w wymazach z cewki moczowej, szyjki macicy, pochwy i w moczu. Wykrywanie *C.trachomatis* w innych materiałach niż zalecane przez FDA może prowadzić do uzyskania błędnych wyników (mniejsza swoistość i czułość testów). Do metod amplifikacyjnych należą metody wykrywające głównie plazmidowy DNA *C.trachomatis*: polimerazowa reakcja łańcuchowa (PCR – polymerase chain reaction), ligazowa reakcja łańcuchowa (LCR – ligase chain reaction) i strand displacement amplification (SDA) oraz techniki wykrywające RNA bakterii, m.in. reverse transcriptase PCR (RT-PCR), transcription mediated amplification (TMA) i nucleic acid sequence based amplification (NASBA). Metoda LCR w 2003 r. została wycofana z rynku. Wadą NAATs jest możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników ze względu na obecność w niektórych materiałach biologicznych inhibitorów amplifikacji lub wyników fałszywie dodatnich, co wiąże się z kontaminacją próbek. Dlatego metody te wymagają zastosowania szczególnych procedur laboratoryjnych. Uważa się, że mogą one stanowić metody alternatywne do hodowli w przypadku ekspertyz sądowych, gdy ta ostatnia jest niemożliwa do wykonania. W Polsce barierą pozostają nadal wysokie koszty metod molekularnych i dlatego stosowane są one jedynie przez nieliczne specjalistyczne ośrodki w kraju.

W Polsce często stosowanym testem molekularnym w diagnostyce zakażeń *C.trachomatis* jest cobas 4800 CT/NG Test firmy ROCHE. Wykrywa on DNA plazmidowy (plazmid utajony) i chromosomalny (region *OmpA*) chlamydii oraz DNA (region DR-9 i DR-9var) *Neisseria gonorrhoeae* (*N.gonorrhoeae*). Wykorzystuje technologię tzw. real-time PCR, czyli inaczej PCR w czasie rzeczywistym, zwaną również kinetyczną reakcją PCR (kinetic PCR) lub ilościową reakcją PCR (quantitative PCR). RT PCR umożliwia jednoczesne namnażanie DNA oraz monitorowanie

ilości produktów powstających podczas kolejnych cykli (amplikonów). Dzięki zjawisku fluorescencji RT PCR pozwala śledzić proces namnażania się DNA w czasie rzeczywistym oraz oznaczać ilości produktu w fazie jego wzrostu. Metoda RT PCR umożliwia precyzyjne rozróżnienie i oznaczenie sekwencji kwasów nukleinowych nawet w bardzo małej próbce. Dzięki wysokiej czułości możliwe jest wykrywanie nawet mniej niż pięciu kopi poszukiwanej sekwencji. Zaletą tej metody jest również niewielkie zagrożenie wystąpienia zanieczyszczeń zakłócających ostateczny wynik, ponieważ przeprowadzana jest w zamkniętym „pojemniku” i nie wymaga żadnych dodatkowych czynności. Jest to również metoda stosunkowo szybka i wydajna. Dlatego zyskuje przewagę nad innymi metodami amplifikacyjnymi. Wiele ośrodków na świecie rekomenduje tę metodę w diagnostyce zakażeń *C.trachomatis* i *N.gonorrhoeae*.

Metoda hodowli tkankowej tkankowej została wprowadzona przez Gordona i Quana w 1965 roku. Zastosowali oni do hodowli tzw. komórki McCoy (fibroblasty mysie), które najczęściej używa się do dziś. Do połowy lat 90-tych ubiegłego stulecia metoda hodowli tkankowej uznawana była za „złoty standard” w diagnostyce zakażeń *C.trachomatis*. Swoistość metody wciąż pozostaje największa spośród wszystkich stosowanych technik, lecz czułość jej jest niska i waha się od 40 do 85%. Wyniki hodowli ocenia się na podstawie stwierdzenia wtężeń cytoplazmatycznych, oglądanych w mikroskopie świetlnym (barwienie jodyną na kolor brunatny) lub fluorescencyjnym (barwienie przeciwciałami monoklonalnymi znakowanymi izotocyjanianem fluoresceiny na kolor jaskrawozielony). Ze względu na dużą pracochłonność i wysokie koszty metody, hodowla prowadzona jest jedynie przez specjalistyczne duże ośrodki diagnostyczne i nie nadaje się do badań masowych i przesiewowych. Wciąż jednak hodowlę uznaje się za złoty standard w diagnostyce zakażeń *C.trachomatis* u dzieci i młodzieży szczególnie u noworodków i w sprawach podejrzanych o molestowanie seksualne. Ponadto pozostaje metodą rozstrzygającą w przypadku ekspertyz sądowych niezależnie od wieku.

Do metod wykrywających antygeny *C.trachomatis* należy metoda bezpośredniej immunofluorescencji (DFA – direct fluorescence antibody assay) oraz metoda immunoenzymatyczna (EIA – enzyme immunoassay test). Metoda DFA wykorzystuje swoiste przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko MOMP wszystkich serotypów *C.trachomatis*. Służy do wykrywania ciałek elementarnych w wymazach pobranych od pacjentów, które uwidoczniają się w postaci punkcikowatych, okrągłych struktur świecących jaskrawozieloną barwą na tle czerwonych komórek nabłonka. Za dodatnie uznaje się preparaty, w których stwierdza się co najmniej 10 ciałek elementarnych. Metoda DFA charakteryzuje się wysoką swoistością oraz czułością wahającą się od 50 do 90%, prostotą i szybkością wykonania. Jest za to metodą subiektywną, wymaga starannego pobierania wymazów, wysokiej klasy mikroskopu fluorescencyjnego oraz dużego doświadczenia personelu. Metoda immunoenzymatyczna wykrywa antygen lipopolisacharydowy (LPS) chlamydii. Dlatego daje ona często wyniki fałszywie dodatnie, spowodowane krzyżową reakcją z antygenem innych drobnoustrojów obecnych w badanym materiale (np. bakterii Gram dodatnich i ujemnych oraz drożdżaków). Czułość metody jest niska i waha się do 20 do 85% w zależności od rodzaju testu. Zaletą testów immunoenzymatycznych dzięki automatyzacji jest łatwość i szybkość wykonania oraz brak trudności w interpretacji wyników.

Obecnie stosowanie hodowli komórkowej oraz metody immunofluorescencji bezpośredniej zaleca się jedynie w przypadkach braku dostępu do metod amplifikacyjnych. Metoda immunoenzymatyczna nie jest zalecana w diagnostyce zakażeń chlamydialnych.

III. Metody serologiczne w diagnostyce zakażeń C.TRACHOMATIS

Metody serologiczne stanowią jedynie dopełnienie badań bezpośrednich i nie mogą ich zastępować. Wykrywają swoiste przeciwciała anty - C.trachomatis w surowicy chorego należące do 3 klas immunoglobulin IgG, IgA, IgM. Ze względu na przewlekły i skąpo- lub bezobjawowy charakter zakażeń chlamydialnych, główne znaczenie ma oznaczanie poziomu przeciwciał klasy IgA i IgG. Przeciwciała klasy IgA utrzymują się przez kilka miesięcy, zaś klasy IgG – przez wiele lat. Oznaczanie przeciwciał klasy IgA i IgG jest przydatne szczególnie w diagnostyce przewlekłych stanów zapalnych narządu moczowo-płciowego oraz ich powikłań. Przeciwciała powstające w przebiegu zakażenia C.trachomatis nie mają właściwości ochronnych, ich poziom zależy od wielu czynników m.in. od miejsca, ciężkości i czasu trwania infekcji.

Testy serologiczne nie są zalecane w badaniach przesiewowych i diagnostyce ostrych niepowikłanych chlamydialnych zakażeń dróg moczowo-płciowych. Wykorzystywane są głównie testy immunoenzymatyczne (EIA). Większość z komercyjnie dostępnych testów wykrywa przeciwciała przeciwko antygenowi grupowo swoistemu (LPS), dające reakcje krzyżowe z antygenem Chlamydia pneumoniae czy innymi drobnoustrojami. Istnieje już wiele testów wykorzystujących antygen MOMP – swoisty tylko dla C.trachomatis, które są bardziej wiarygodne i nie dają wyników fałszywie dodatnich.

W literaturze pojawia się coraz więcej doniesień na temat wykrywania przeciwciał w płynach ustrojowych i wydzielinach z dróg moczowo-płciowych (EPS, płyn stawowy, nasienie). Być może po udoskonaleniu metod serologicznych, oznaczanie przeciwciał w płynach ustrojowych zostanie wprowadzone do rutynowej diagnostyki zakażeń chlamydialnych.

Przyszłość diagnostyki serologicznej zakażeń C.trachomatis upatruje się w oznaczaniu swoistych przeciwciał przeciwko białku

wstrząsu termicznego, głównie C-HSP-60. Na rynku pojawiły się już pierwsze testy komercyjne wykrywające tego rodzaju przeciwciała.

IV. Trudności diagnostyczne zakażeń przewlekłych i utajonych

W przebiegu zakażeń przewlekłych i utajonych dochodzi często do opóźnienia dojrzewania ciałek siateczkowatych w komórkach gospodarza i przemiany ciałek siateczkowatych w elementarne. Tworzą się tzw. ciała pośrednie, różne od elementarnych i siateczkowatych. Ciała te wykazują odmienne właściwości antygenowe (mniejsza ilość MOMP LPS, zwiększona C-HSP-60), nie są zakaźne, nie namnażają się, lecz wciąż stymulują odpowiedź immunologiczną organizmu gospodarza. Hodowla komórkowa oraz metody wykrywające antygeny chlamydii mogą nie wykazać obecności pośrednich postaci rozwojowych bakterii. Z tego też względu w diagnostyce przewlekłych zakażeń C.trachomatis podkreśla się rolę metod wykrywających materiał genetyczny bakterii oraz metod serologicznych.

Leczenie zakażeń C.TRACHOMATIS

Ze względu na utajony i przewlekły charakter zakażeń chlamydialnych pacjenci są często diagnozowani i leczeni zbyt późno, w momencie rozwinięcia się groźnych, nieodwracalnych powikłań. Włączenie leczenia w fazie przewlekłej infekcji daje gorsze efekty terapeutyczne ze względu m.in. na powstanie przetrwałych i nietypowych form chlamydii, które są mniej wrażliwe na antybiotykoterapię.

Leczeniem powinni zostać objęci partnerzy seksualni pacjentów z wykrytą infekcją C.trachomatis, niezależnie od wyniku badania mikrobiologicznego. Zmniejsza to w istotny sposób ryzyko reinfekcji i rozprzestrzeniania się zakażenia.

Lekami z wyboru w terapii zakażeń C.trachomatis są antybiotyki z grupy makrolidów (azytromycyna, erytromycyna), tetracyklin (głównie doksyCYklina) oraz fluorochinolony (ofloksacyna, pefloksacyna, lewofloksacyna). Leczenie zakażeń niepowikłanych trwa 7-10 dni, zaś w przypadku powikłań 14-21 dni lub dłużej.

Tabela 1.

Rekomendacje CDC z 2015 r. odnośnie leczenia zakażeń C.trachomatis.

Grupa pacjentów	Leczenie I rzutu	Leczenie alternatywne
Dorośli	Doksycyklina doustnie 100 mg 2xdz. przez 7 dni Azytromycyna doustnie 1g jednorazowo	Erytromycyna doustnie 500 mg 4 razy dziennie przez 7 dni lub Ofloksacyna doustnie 200 mg 2 razy dziennie przez 7 dni lub Lewofloksacyna doustnie 500 mg 1 raz dziennie przez 7 dni
Kobiety w ciąży i w okresie laktacji	Azytromycyna doustnie 1g jednorazowo	Amoksyacylina 500 mg doustnie 3xdz przez 7 dni lub Erytromycyna 500 mg doustnie 4xdz przez 7 dni



cobas® 4800 CT/NG Test

Wyniki na wyciągnięcie ręki

Chlamydia trachomatis (CT) i *Neisseria gonorrhoeae* (NG) należą do najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową (STI).

- **Technologia Real-time PCR** w czasie rzeczywistym
- Wykrywanie materiału genetycznego CT i NG **jednocześnie w tej samej próbce**
- **Wiarygodne** wyniki w krótkim czasie (94 wyniki w 4,5 godziny)
- **Minimalny** nakład pracy
- Test przeznaczony **do diagnostyki CT/NG i do badań przesiewowych**
- Wyjątkowa elastyczność – **szerokie menu testów** na jednej platformie: CT/NG, HPV, MRSA/SA, Cdiff, HSV 1 i 2, HCV, HBV, HIV, CMV, onkologia
- **Oprogramowanie UserDefined** (UDF) otwiera drogę do konfiguracji i pozwala na zastosowanie testów opracowanych przez laboratorium (LDT)

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa
www.diagnostics.roche.com

COBAS jest znakiem towarowym firmy Roche.
© 2019 Roche. Wszystkie prawa zastrzeżone

Czy analizatory ACCU-CHEK Inform II zapewniają wymaganą dokładność oznaczeń stężenia glukozy w monitorowaniu glikemii u pacjentów hospitalizowanych

Doświadczenia własne Ginekologiczno - Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Katarzyna Ziółkowska, Centralne Laboratorium, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Od wielu lat diagnostyka w miejscu opieki nad pacjentem (point of care testing- POCT) zajmuje ważne miejsce w monitorowaniu stanu pacjenta i stała się poniekąd jedną z dziedzin diagnostyki laboratoryjnej. Zalecenia dotyczące organizacji diagnostyki POC zawiera norma PN-EN ISO 22780:2007, ze zmianami PN-EN ISO 22780:2017 *dotycząca jakości i kompetencji w zakresie badań w miejscu opieki nad pacjentem*. Warto pamiętać, by łączyć wymagania tej normy ze zaktualizowaną normą PN-EN ISO 15189:2013-05P Laboratoria medyczne. *Szczegółowe wymagania dotyczące jakości i kompetencji.*

Rekomendacje z 2014 r. KIDL, PTDL, PTMR oraz Krajowego Konsultanta ds. Medycyny Ratunkowej pt.: „Wytyczne dotyczące organizacji i zarządzania badaniami w miejscu opieki nad pacjentem (POCT)”, określiły rolę i nadzór Zespołu ds. POCT oraz zadania i uprawnienia Koordynatora POCT. Nadal jednak kluczowym zagadnieniem jest jakość wykonywanych badań na analizatorach POCT, a dokładność tych oznaczeń i dopuszczalny błąd glukometru należy monitorować w placówkach stosujących ten system. Wytyczne dotyczące kontroli dokładności analizatorów do monitorowania glikemii w oddziałach szpitalnych określają, w jakim zakresie błędów mogą mieścić się oznaczenia wykonane na glukometrach diagnostycznych. W 2013 roku Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) opublikował wytyczne Point-of-Care glucose testing in acute and chronic care facilities. Approved Guideline – third edition – **POCT12-A3**, a w 2016 i 2018 roku Food and Drug Administration (FDA) wytyczne Blood glucose monitoring test system for prescription Point-of-Care use, które określają kryteria dopuszczalnych błędów oznaczeń na glukometrach stosowanych w oddziałach szpitalnych. Nadal obowiązują kryteria błędów oznaczeń glukozy we krwi na glukometrze do samokontroli, zawarte w **PN-EN ISO 15197:2013** „Wymagania dotyczące systemów monitorujących poziom glukozy we krwi do samokontroli u chorych na cukrzycę” oraz w „Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, 2018” Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

W 2014 roku w oddziałach Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (GPSK UM) testowano dokładność oznaczeń glukometrów ACCU-CHEK Inform II w odniesieniu do norm: PN - EN ISO 15197:2003 oraz PN - EN ISO 15197:2013. Od lipca 2017 roku system ACCU-CHEK Inform II został wprowadzony na oddziały szpitalne do rutynowego monitorowania glikemii. W 2017 roku Dyrektor GPSK UM powołał zarządzeniem Zespół ds. Diagnostyki Przyłóżkowej, któremu przewodniczy Kierownik Centralnego Laboratorium, a bezpośredni nadzór nad funkcjonowaniem analizatorów działających w miejscu opieki nad pacjentem powierzył Koordynatorowi ds. Diagnostyki Przyłóżkowej. Zgodnie z wewnętrzną instrukcją szpitalną: CL/I/030 Instrukcja kontroli glukometrów na oddziałach szpitalnych, 2 razy w roku

przeprowadzana jest kontrola dokładności oznaczeń glukometrów z metodą odniesienia stosowaną w Centralnym Laboratorium GPSK UM. Uzyskane wyniki zostały przeanalizowane w zakresie spełnienia wytycznych **POCT12-A3 (CLSI)** dedykowanych dla glukometrów szpitalnych oraz normy **PN-EN ISO 15197:2013** i zaleceń **PTD 2018** r. Przeprowadzono analizę statystyczną korelacji dwóch metod oznaczania glukozy i poddano ocenie funkcjonalność i efektywność oprogramowania **cobas** IT 1000. Podsumowano także zapewnienie jakości badań wykonywanych na glukometrach za pośrednictwem kontroli wewnętrznej i zewnętrznej - badań porównawczych, zgodnie z zaleceniami National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines – „Evidence-based practice for Point-of-Care Testing”- 2007 r. i normą **PN-EN ISO 22870:2007** - Badania w miejscu opieki nad pacjentem - Wymagania dotyczące jakości i kompetencji. System ACCU-CHEK Inform II został także włączony w standardy akredytacyjne i wiarygodność uzyskiwanych wyników była monitorowana w zakresie błędu przedanalizycznego.

Cele

Czy analizatory ACCU-CHEK Inform II stosowane w oddziałach GPSK UM zapewniają wymaganą dokładność oznaczania stężeń glukozy spełniając wymagania wytycznych **POCT12-A3 (CLSI)** oraz normy **PN-EN ISO 15197:2013** dedykowanych do oceny systemów monitorowania glikemii w miejscu opieki nad pacjentem.

Podsumowanie wyników kontroli codziennej wszystkich glukometrów, kontroli w ramach międzylaboratoryjnego programu badań porównawczych Labquality oraz podsumowanie błędów przedanalizycznego, jako mierników jakości badań wykonywanych na glukometrach i wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Materiał i metoda

Ocenie poddano 19 analizatorów ACCU-CHEK Inform II firmy ROCHE Diagnostics, zlokalizowanych w 17 oddziałach GPSK UM, gdzie personel pielęgniarski i położne wykonują oznaczenia stężenia glukozy. Od początku wprowadzenia systemu ACCU-CHEK

Inform II wykonano ok. 50 000 oznaczeń stężenia glukozy na tych analizatorach. Glukometry ACCU-CHEK Inform II zostały poddane kontroli dokładności oznaczeń stężenia glukozy we krwi trzykrotnie od IV kwartału 2017 do I kwartału - w 2019 roku., w odniesieniu do badań wykonanych na analizatorze **cobas c 501**. W przeprowadzonych trzech seriach kontroli dokładności glukometrów wykonano łącznie po 57 oznaczeń na aparatach ACCU-CHEK Inform II i na analizatorze **cobas c 501**. Błąd dla każdego glukometru obliczono jako bezwzględną wartość różnicy stężenia glukozy oznaczonej przy użyciu glukometru i wyniku oznaczenia wykonanego metodą stosowaną w laboratorium, wyrażoną jako odsetek stężenia wykonanego metodą laboratoryjną, zgodnie ze wzorem:

$$\text{Błąd glukometru (\%)} = \left[\frac{G_{\text{ACCU-CHEK Inform II}} - G_{\text{cobas c 501}}}{G_{\text{cobas c 501}}} \right] \times 100$$

W systemie ACCU-CHEK Inform II zastosowano metodę enzymatyczną z amperometryczną techniką pomiarową. Na teście paskowym znajduje się zmutowana odmiana chinoproteiny dehydrogenazy glukozowej (Mut. Q-GDH), z *Acinetobacter calcoaceticus*, uzyskiwanej w rekombinowanych bakteriiach *E. coli*. Jest to enzym, który przekształca glukozę w glukonolakton. Reakcja ta powoduje powstanie prądu stałego, który jest odpowiednio przetwarzany i umożliwia wyrażenie wyniku pomiaru na stężenie glukozy w osoczu krwi, o czym zapewnia producent paska. Analizatory ACCU-CHEK Inform II umożliwiają wykonanie oznaczenia z 0,6 µl krwi, a czas pomiaru wynosi 5 sekund. Zakres pomiarowy systemu: od 10 – 600 mg/dl (0,6 – 33,3 mmol/l), a granica wykrywalności to 10 mg/dl. Producent uprzedził użytkownika o ograniczeniach metody w zakresie interferencji próbek zawierających: >1800 mg/dl trójglicerydów, >15 mg/dl galaktozy oraz w przypadku pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego, odwodnionych oraz po podaniu dożylnym kwasu askorbinowego (stężenie kwasu we krwi >3 mg/dl).

Jako metodę referencyjną zastosowano oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, metodą fotometryczną z heksokinazą na analizatorze **cobas c 501**. Heksokinaza katalizuje reakcję fosforylacji glukozy przez ATP do glukozo-6-fosforanu i ADP. Następnie przebiega reakcja katalizowana przez dehydrogenazę glukozo-6-fosforanową (G6PDH), gdzie w obecności NADP, następuje utlenianie glukozo-6-fosforanu do glukono-6-fosforanu. Tempo powstawania NADPH jest wprost proporcjonalne do stężenia glukozy i jest mierzone fotometrycznie.

Wyniki badań porównawczych oznaczenia stężenia glukozy na glukometrze oraz na analizatorze **cobas c 501** odniesiono do wyników **POCT12-A3(CLSI)** które zakładają, że:

- dla stężeń glukozy ≤ 100 mg/dl 95% wszystkich wyników uzyskanych na glukometrze mieści się w zakresie błędów ±12 mg/dl w odniesieniu do metody referencyjnej,
- dla stężeń glukozy > 100 mg/dl 95% wyników uzyskanych na glukometrze mieści się w zakresie błędów ±12,5% w odniesieniu do metody referencyjnej, jednocześnie,
- dla stężeń glukozy > 75 mg/dl 98% wszystkich wyników uzyskanych na glukometrze mieści się w zakresie ±20% w odniesieniu do metody referencyjnej,

- dla stężeń glukozy ≤ 75 mg/dl 98% wszystkich wyników uzyskanych na glukometrze mieści się w zakresie ±15 mg/dl w odniesieniu do metody referencyjnej.

Sprawdzono także czy uzyskane wyniki spełniają zalecenia normy **PN-EN ISO 15197:2013**, która zakłada, że:

- dla stężeń glukozy < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) 95% wyników mieści się w zakresie ±15 mg/dl (0,8 mmol/l) w porównaniu do wyników uzyskanych metodą referencyjną,
- dla stężeń glukozy ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) 95% wyników mieści się w zakresie ±15% w porównaniu do wyników uzyskanych metodą referencyjną.

Zweryfikowano także, czy błędy glukometrów są akceptowalne dla zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z roku 2018, w których:

- dla stężeń glukozy < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) błąd glukometru nie przekracza ±15 mg/dl (0,8 mmol/l),
- dla stężeń ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) błąd nie przekracza ±15%.

Do oceny jakości stosowanych glukometrów zastosowano także siatkę błędów Clarke'a, gdzie zgodnie z PN-EN ISO 15197:2013 od 95 – 100% wyników z obu metod powinno mieścić się w strefie A i B, jednak nie więcej niż 5% w strefie B. Analizę statystyczną korelacji wyników wykonanych na glukometrach i metodą stosowaną w laboratorium opracowano przy użyciu programu STATISTICA 13.3 StatSoft.

Codzienna kontrola jakości badań na glukometrach wykonywana jest przez personel pielęgniarski na dwóch poziomach, w godzinach rannych, przed oznaczeniami rutynowymi, z wykorzystaniem kontroli ACCU-CHEK Performa Control 1 i 2. Coroczne podsumowanie kontroli wewnętrznej oraz kontroli międzylaboratoryjnego programu badań porównawczych Chemia kliniczna 4 – Diabetologia (4 cykle w roku) organizowanej przez Systemy Oceny Wiarygodności Analiz Medycznych – SOWA – med. dla wszystkich glukometrów przeprowadzane jest przez Koordynatora ds. Diagnostyki Przyłożkowej. W ramach Akredytacyjnego Programu Działań dla Poprawy jakości w 2017 i 2018 roku wskaźnik poprawności wyników kontroli laboratoryjnej (dot. programu badań porównawczych) został określony na poziomie powyżej 93%, a wskaźnik poprawności wyników kontroli laboratoryjnej (kontrola wewnątrzlaboratoryjna) na poziomie powyżej 95%. Monitorowanie błędów przedanalizy należy także do obowiązków Koordynatora ds. Diagnostyki Przyłożkowej i dotyczy błędów: braku numeru identyfikacyjnego pacjenta, nieprawidłowego wykonania kontroli lub wykonania badania bez przeprowadzonej kontroli. Koordynator raz w miesiącu analizuje i podsumowuje błędy przedanalizy każdego oddziału i raportuje te dane w ramach standardu akredytacyjnego LA2. Roczne podsumowanie błędów przedlaboratoryjnego ma na celu sprawdzenie, czy spełnia on kryteria programu działań dla poprawy jakości, w których wskaźnik występowania błędów przedlaboratoryjnego zaistniałego na oddziale szpitalnym określono na poziomie poniżej 10%, a dla diagnostyki POCT, na poziomie 2%.

Tabela 1.

Zestawienie wyników stężeń glukozy (mg/dl) wykonanych na ACCU-CHEK Inform II i metodą referencyjną (**cobas c 501**).

Wyniki

W tabeli 1 zestawiono wyniki oznaczeń stężeń glukozy na glukometrach ACCU-CHEK Inform II oraz oznaczeń wykonanych metodą referencyjną na analizatorze **cobas c 501** i wyliczono błąd dla każdego glukometru w pojedynczym oznaczeniu kontrolnym. Dokładność oznaczeń stężeń glukozy wykonanych na każdym z glukometrów wynosiła od 0,22% – 14,55% i nie przekroczyła błędu 15%, co jest zgodne z Zaleceniami PTD z 2018 roku. Natomiast średni błąd wszystkich glukometrów wynosił 5,74% [Tabela 1]. Analiza wykazała, że dla stężeń glukozy ≤ 100 mg/dl 96,9% wyników stężenia glukozy uzyskanych z badań wykonanych na glukometrach ACCU-CHEK Inform II mieści się w zakresie błędu ± 12 mg/dl w odniesieniu do metody referencyjnej i dla stężeń glukozy > 100 mg/dl 96% wszystkich wyników stężenia glukozy uzyskanych z kontrolowanych glukometrów mieści się w zakresie $\pm 12,5\%$ w odniesieniu do metody referencyjnej. Jednocześnie dla stężeń glukozy ≤ 75 mg/dl 100% wyników stężeń glukozy uzyskanych z glukometrów mieści się w zakresie błędu ± 15 mg/dl w odniesieniu do metody referencyjnej, jak również 100% uzyskanych wyników dla stężeń glukozy we krwi > 75 mg/dl mieści się w zakresie $\pm 20\%$ w porównaniu z metodą referencyjną, co spełnia wymagania wytycznych POCT12-A3 CLSI [Tabela 2]. Ocena zgodności z wymogami normy PN - EN ISO 15197:2013 wykazała, że dla stężeń glukozy < 100 mg/dl 100% uzyskanych wyników stężeń glukozy uzyskanych z glukometrów ACCU-CHEK Inform II mieści się w zakresie ± 15 mg/dl, w porównaniu z metodą referencyjną, jak i 100% wyników z glukometrów nie przekracza błędu do $\pm 15\%$ dla stężeń glukozy ≥ 100 mg/dl, co spełnia wymagania tej normy [Tabela 3]. Wyniki oznaczeń stężenia glukozy z krwi uzyskane z wszystkich glukometrów w zakresie stężeń od 71 – 149 mg/dl i metodą referencyjną w zakresie stężeń 71,5 – 166 mg/dl korelowały ze sobą ($r=0,946$; $p<0,00001$). [Schemat 1]

Analiza siatki błędów Clarke'a wykazała, że 100% wyników oznaczeń stężenia glukozy w krwi uzyskanych na glukometrach ACCU-CHEK Inform II oraz metodą referencyjną na analizatorze **cobas c 501** rozmieszczone są w strefie A, co oznacza brak klinicznego efektu błędu. [Schemat 2]

Podsumowanie w ramach Akredytacyjnego Programu Działań dla Poprawy jakości w 2018 roku wykazało, że spełniono wymagania wskaźnika poprawności wyników kontroli laboratoryjnej (dot. programu badań porównawczych) w zakresie kontroli glukometrów, ponieważ odsetek prawidłowych wyników kontroli międzylaboratoryjnego programu badań porównawczych Labquality wyniósł 100% oraz spełniono wymagania wskaźnika poprawności wyników kontroli wewnętrznej, ponieważ odsetek prawidłowych wyników kontroli codziennej na dwóch poziomach wyniósł 98,9%.

Średnia wartość błędu przedanalizacyjnego w zakresie badań wykonywanych na glukometrach w 2018 r. wyniosła 1,37%, co spełnia wymagania wskaźnika występowania błędu przedlaboratoryjnego wyznaczonego dla badań POCT na poziomie 2%. Szczegółowa analiza wykazała, że: brak numeru identyfikacyjnego pacjenta, stanowił 1,87% na 32 471 wykonanych badań, nieprawidłowo wykonana codzienna kontrola jakości – 1,1% na 11 392 badań i wykonanie badania bez przeprowadzonej kontroli, ten błąd stanowił 1,15% na 32 471 wykonanych badań.

Nazwa glukometru /numer seryjny ACCU-CHEK Inform II	ACCU-CHEK Inform II stężenie glukozy (mg/dl)	cobas c 501 stężenie glukozy (mg/dl)	Błąd glukometru (%)
UU 14207159	93	87,9	5,8
UU 14207160	87	88,5	1,69
UU 14207156	92	84,8	8,49
UU 14207161	98	90,2	8,65
UU 14207162	86	80,4	6,97
UU 14207113	93	94,2	1,27
UU 14207168	82	81,8	0,24
UU 14207152	83	81,8	1,47
UU 14207115	89	85,2	4,46
UU 14207152	80	78	2,56
UU 14207153	102	98	4,08
UU 14207154	67	77	12,99
UU 14207156	85	83	2,41
UU 14207159	82	73,7	11,26
UU 14207160	78	85	8,24
UU 14207165	89	94	5,32
UU 14207167	77	83	7,23
UU 14207168	84	78	7,69
UU 14207164	80	83	3,61
UU 14207159	88	98,9	11,02
UU 14207160	84	98,3	14,55
UU 14207163	93	97,8	4,91
UU 14207168	106	94,1	12,65
UU 14207152	94	90,9	3,41
UU 14207171	104	95,9	8,45
UU 14353314	89	89,2	0,22
UU 14207164	90	97,2	7,41
UU 14207170	71	71,5	0,7
UU 14207157	87	96,5	9,84
UU 14207166	85	86,5	1,73
UU 14207154	90	87,8	2,51
UU 14207167	92	100	8
UU 14207163	101	106,5	5,16
UU 14207167	100	108,6	7,92
UU 14207165	110	104,9	4,86
UU 14207164	112	113,1	0,97
UU 14207170	128	127,6	0,31
UU 14207157	99	101,8	2,75
UU 14207155	103	101,8	1,18
UU 14207154	115	107,6	6,88
UU 14207153	149	141,9	5
UU 14207171	130	141,9	8,39
UU 14207113	140	135	3,7
UU 14207155	139	135	2,96
UU 14207157	147	166	11,45
UU 14207161	106	115	7,83
UU 14207162	132	137	3,65
UU 14207163	112	103	8,74
UU 14207166	154	166	7,23
UU 14207170	129	128	0,78
UU 14207156	117	110,9	5,5
UU 14207153	109	113,2	3,71
UU 14207165	141	124,9	12,89
UU 14207161	112	122,1	8,27
UU 142071162	108	116,7	7,46
UU 14207113	139	150	7,33
UU 14207155	107	104,5	2,39
Średnia	102,43	103,42	5,74
Odchylenie standardowe	21,38	22,51	6,84

Tabela 2.

Wyniki badania dokładności systemu ACCU-CHEK Inform II, zgodnie z wytycznymi CLSI POCT12-A3.

Glukoza ≤ 100 mg/dl			Glukoza > 100 mg/dl			Spełnienie wymagań
±5 mg/dl	±10 mg/dl	±12 mg/dl	±5 %	±10 %	±12,5 %	TAK
16/32 (50%)	29/32 (90,6%)	31/32 (96,9%)	12/25 (48%)	23/25 (92%)	24/25 (96%)	55/57 (96,5%)

Glukoza ≤ 75 mg/dl			Glukoza > 75 mg/dl			Spełnienie wymagań
±5 mg/dl	±10 mg/dl	±15 mg/dl	±5 %	±10 %	±20 %	TAK
1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	27/56 (48,2%)	51/56 (91,1%)	56/56 (100%)	57/57 (100%)

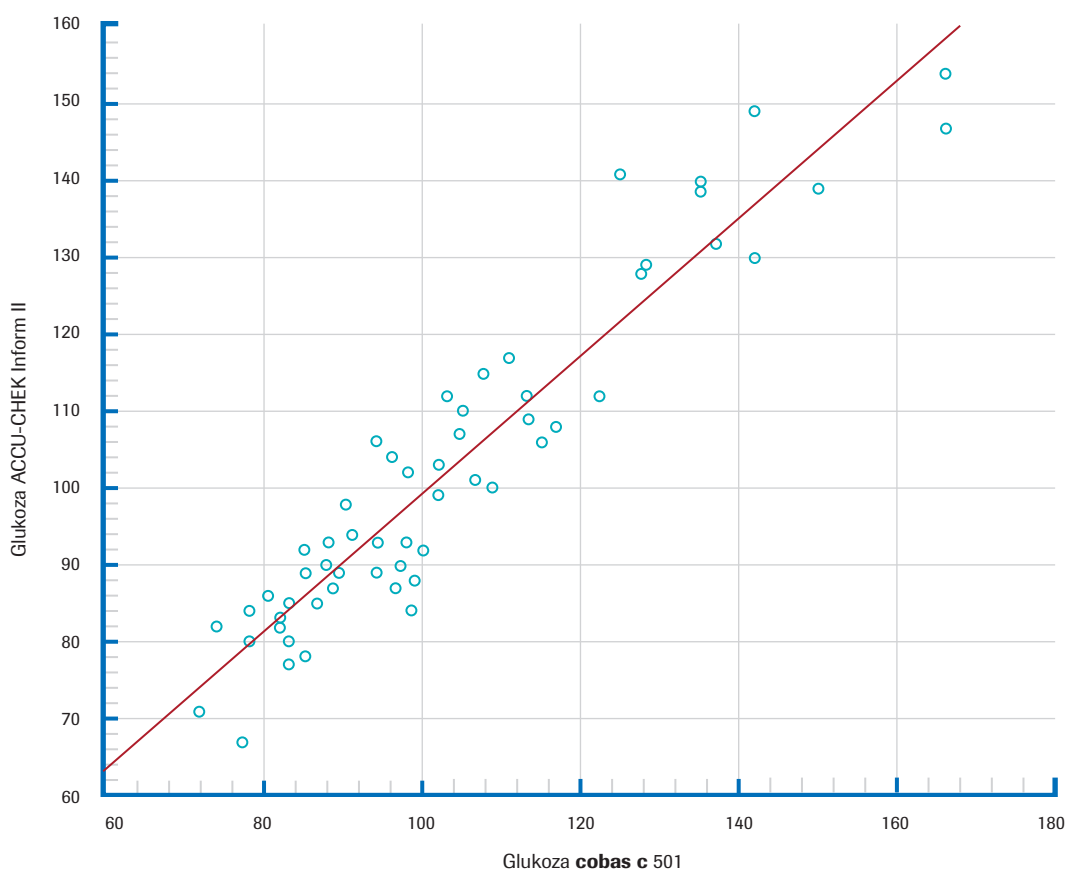
Tabela 3.

Wyniki badania dokładności systemu ACCU-CHEK Inform II, zgodnie z normą PN - EN ISO 15197:2013.

Glukoza < 100 mg/dl			Glukoza ≥ 100 mg/dl			Spełnienie wymagań
±5 mg/dl	±10 mg/dl	±15 mg/dl	±5 %	±10 %	±15 %	TAK
16/31 (51,6%)	28/31 (90,3%)	31/31 (100%)	12/26 (46,1%)	24/26 (92,3%)	26/26 (100%)	57/57 (100%)

Schemat 1.

Analiza korelacji wyników stężeń glukozy oznaczonych na glukometrach ACCU-CHEK Inform II i na analizatorze **cobas c 501** ($r=0,945686$; $p<0,00001$).



Podsumowanie pracy z oprogramowaniem cobas IT1000

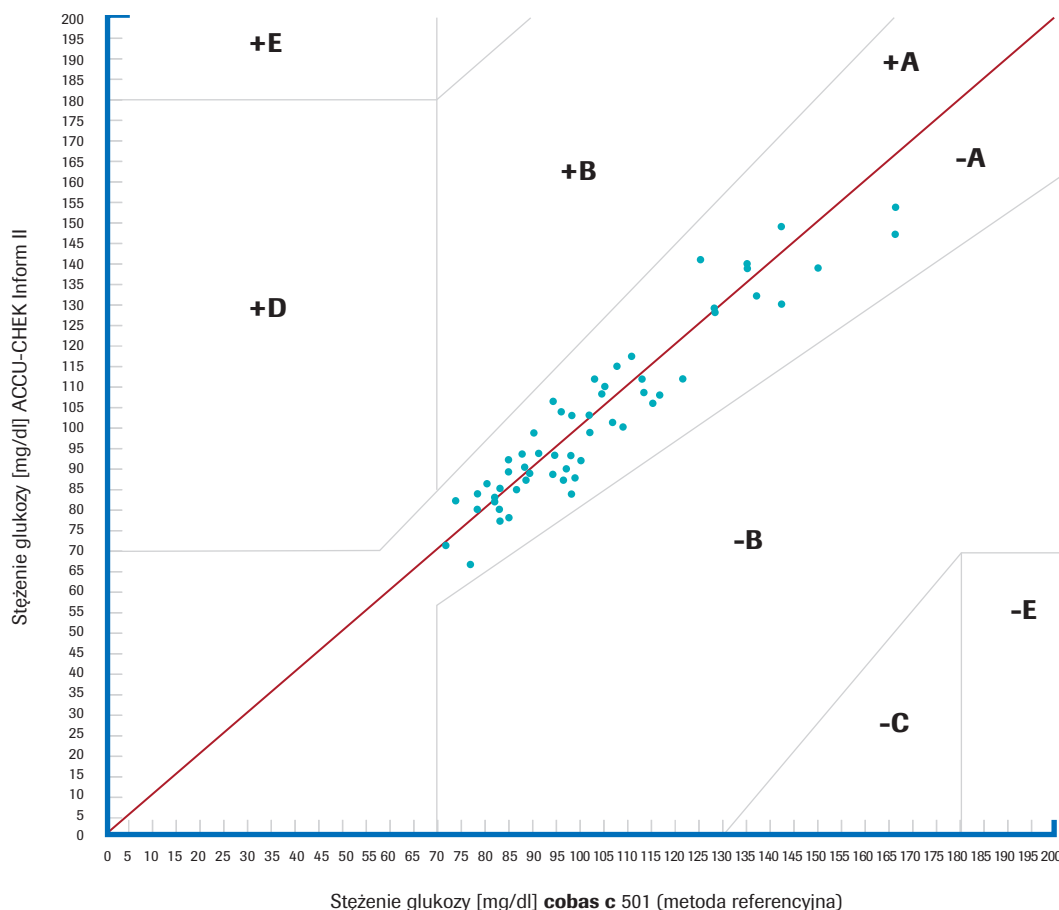
Oprogramowanie **cobas IT 1000** jest podstawowym i nieodzownym narzędziem pracy Koordynatora ds. Diagnostyki Przyłóżkowej GPSK UM, umożliwia śledzenie pracy i prawidłowej obsługi wszystkich podłączonych i zdefiniowanych analizatorów ACCU-CHEK Inform II oraz natychmiastowe reagowanie na komunikaty o błędach w funkcjonowaniu aparatów. Oprogramowanie umożliwiło zaplanowanie częstotliwości kontroli jakości badań na poszczególnych aparatach, monitorowanie poprawności wykonanych kontroli oraz błędów wynikających z zamiany fiolek, czy nieprawidłowej ilości materiału kon-

trolnego. Każda błędnie wykonana kontrola zostaje skorygowana poprzez ponowne przeprowadzenie kontroli i jedynie uzyskanie akceptowalnego wyniku upoważnia operatora do wykonywania oznaczeń na glukometrze. Wielokrotne powtarzanie tych samych błędów przez operatora wymaga od Koordynatora ds. POCT przeprowadzenie szkolenia weryfikującego, a pozytywny wynik szkolenia umożliwia ponowne dopuszczenie operatora do pracy na glukometrze.

Program **cobas IT 1000** umożliwił wprowadzenie zakresu wyników o wartości krytycznej dla glukozy, wyraźne ich podświetlenie ułatwia monitorowanie glikemii u pacjentów w stanie ciężkim.

Schemat 2.

Porównanie wyników oznaczeń stężeń glukozy uzyskanych z glukometrów ACCU-CHEK Inform II i analizatora **cobas c 501** za pomocą siatki błędów Clarke'a



Dyskusja

Przeprowadzona analiza miała na celu sprawdzenie, czy analizatory ACCU-CHEK Inform II zapewniają wymaganą dokładność oznaczeń glukozy w monitorowaniu glikemii u pacjentów hospitalizowanych w GPSK UM, a porównanie oznaczeń stężenia glukozy na glukometrach z metodą referencyjną stosowaną w laboratorium wykazało spełnienie wytycznych CLSI POCT12-A3, normy PN-EN 15197: 2013 i zaleceń PTD z 2018 r. dedykowanych do oceny dokładności oznaczeń glukozy przy użyciu glukometrów diagnostycznych obsługiwanych w miejscu opieki nad pacjentem przez personel pielęgniarstwa. W wytycznych CLSI POCT12-A3 w zakresie stężeń glukozy ≤ 75 mg/dl oraz >75 mg/dl aż 100% wyników uzyskanych na glukometrach ACCU-CHEK Inform II mieściło się w zakresie przyjętych błędów. Wymagania normy PN-EN 15197: 2013 również zostały spełnione dla 100% wyników uzyskanych na glukometrach dla stężeń glukozy <100 mg/dl i ≥ 100 mg/dl.

W przeprowadzonej analizie obliczono błędy glukometrów dla poszczególnych oznaczeń kontrolnych i wszystkie błędy (0,22% - 14,55%) były na poziomie akceptowalnym, zgodnie z wymaganiami PTD 2018 roku. Siatka błędów Clarke'a miała na celu zilustrowanie, czy większość (pow. 95%) uzyskanych wyników jest zawartych w strefie A, co świadczy, że wyniki te są dokładne pod względem klinicznym, a ewentualny błąd jest akceptowalny dla postępowania z chorym. Analiza potwierdziła wysoką jakość analizatorów ACCU-CHEK Inform II, ponieważ aż 100% wyników było rozmieszczonych w strefie A. W ramach akredytacji coraz częściej wprowadzanej do szpitali kontrola aparatury diagnostycznej zajmuje szczególne miejsce i jest określona przez standardy, które szpital jest zobowiązany spełnić, aby otrzymać certyfikat akredytacyjny. Glukometry

ACCU-CHEK Inform II zostały włączone w program akredytacyjny, a standard laboratoryjny LA4 wręcz wymagał stworzenia procedury kontroli glukometrów na oddziałach oraz zapewnienia jakości wykonywanych badań na glukometrach w oparciu o kontrole wewnętrzne i zewnętrzne. Przeprowadzona analiza wyników tych kontroli świadczy o wysokiej jakości i wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Wnioski

1. Analizatory ACCU-CHEK Inform II to urządzenia diagnostyczne zapewniające wymaganą dokładność oznaczeń stężenia glukozy we krwi, zgodnych z wytycznymi CLSI POCT12-A3, normą PN-EN 15197: 2013 i zaleceniami PTD 2018 r.
2. Błędy glukometrów ACCU-CHEK Inform II nie mają wpływu na efekty kliniczne, ponieważ 100% wyników występowało w strefie A siatki błędów Clarke'a.
3. Wyniki kontroli codziennej (wewnętrznej) oraz kontroli w ramach programu badań porównawczych Labquality potwierdziły wysoką jakość i wiarygodność wyników uzyskanych na glukometrach ACCU-CHEK Inform II.
4. Błąd przedanalizyczny na poziomie 1,37% świadczy o prawidłowym postępowaniu personelu pielęgniarstwa przed wykonaniem badania na glukometrze u pacjentów hospitalizowanych.

Roche Healthcare Consulting

– rozwiązania skrojone na miarę potrzeb

Dominika Krupa, Strategic Healthcare Consultant, Roche Diagnostics Polska.

Wychodząc naprzeciw potrzebom rynku, Roche Diagnostics Polska rozszerza swoją ofertę o wsparcie klientów nie tylko w zakresie nowoczesnego sprzętu diagnostycznego, ale także w analizowaniu, optymalizacji oraz poprawie efektywności pracy laboratorium

Rynek ochrony zdrowia ciągle się zmienia. Rosnące w szybkim tempie potrzeby zdrowotne, pojawiające się często z dnia na dzień przełomowe odkrycia medyczne, międzynarodowy kryzys kadrowy, coraz silniejsza presja finansowa powodują, że jest to jeden z trudniejszych, ale równocześnie jeden z bardziej dynamicznych i ekscytyujących obszarów aktywności.

Roche, jako globalny lider na rynku ochrony zdrowia zaznacza swoją obecność od ponad 100 lat na arenie międzynarodowej, również od wielu lat prężnie działa na rynku polskim, współpracując z jednostkami i pracownikami ochrony zdrowia, lekarzami, diagnostami laboratoryjnymi, organizacjami pacjenckimi, specjalistami wielu branży pokrewnych. Innowacyjność, zrównoważony rozwój, nowoczesne terapie, zaawansowana technologicznie dia-

gnostyka laboratoryjna oraz tworzenie nowej jakości opieki nad pacjentami wpisane są jako stałe i nadrzędne cele działania Roche.

Roche Healthcare Consulting powstał, aby wspierać laboratoria i placówki ochrony zdrowia w osiąganiu coraz lepszych wyników w zakresie kluczowych, z punktu widzenia organizacji, parametrów:

Ludzi – Czasu – Jakości – Wzrostu – Kosztów

Powyższe założenia na pierwszy rzut może wydawać się proste, ale odpowiedź na pytanie, w jaki sposób można je osiągnąć, często już tak prosta nie jest. Aby jednak przybliżyć Państwu temat i spróbować wspólnie udzielić odpowiedzi, zaczniemy od początku...

Schemat 1.

Cechy klienta usług konsultingowych.

Klient ma...

Klient ma świadomość, że istnieje luka pomiędzy miejscem, w którym się znajduje, a **celem**, który chce osiągnąć



Luka

Klient nie ma...

Klient ma świadomość, że nie jest w stanie osiągnąć celu, gdyż brakuje mu:



Czas



Umiejętności



Wiedza

Czym właściwie jest Konsulting?

Konsulting stał się gałęzią działalności gospodarczej, ponieważ w pewnym momencie wiele osób (przedsiębiorców, urzędników, specjalistów) stwierdziło, że znaleźli się w sytuacji biznesowej, w której stają przed pytaniami, na które nie mają, lub nie znają odpowiedzi. Przykładowo, w jaki sposób można przekształcić firmę aby w krótkim okresie czasu zwiększyła swoje przychody o 10, 20 lub może 100%? Jak poruszać się w sytuacji fuzji dwóch organizacji, w której dwie firmy o bardzo odmiennej kulturze, systemie księgowym i strukturze są zmuszone stać się jedną? Jak skomercjalizować nowy wynalazek, który rozwinął genialny naukowiec, ale ze względu na jego przełomowy charakter, nie jest jasne, jaki jest dla niego rynek docelowy, tudzież gdzie mógłby wygenerować najwięcej wartości (w jakim obszarze byłby najbardziej przydatny)?

W obliczu tak nowego i złożonego problemu w głowach takich osób pojawiły się podobne przemyślenia. „Kilkukrotnie próbowaliśmy osiągnąć zamierzony cel, ale nie udało się odnieść sukcesu. Wiemy, w jakim miejscu nasza organizacja musi znaleźć się w niedalekiej przyszłości, natomiast nie wiemy, jak moglibyśmy jako firma tam dotrzeć. Pozostaje jedna droga – zapytajmy kogoś, kto ma już na swoim koncie osiągnięcie podobnego celu!”

Czym zajmuje się Konsulting?

Nic dziwnego, że ludzie, którzy posiadali wiedzę i umiejętności, których potrzebowali inni, byli gotowi dzielić się swoją wiedzą i „know-how”, za określone wynagrodzenie. Model okazał się na tyle lukratywny dla obu stron, że zapoczątkował globalny rynek usług profesjonalnych o wartości ponad 250 miliardów dolarów. Aktualnie profesjonalni konsultanci są obecni w wielu gałęziach usług: od HR, finansów, technologii, działalności operacyjnej po strategię. Roche Diagnostics Polska rozwija również swoją działalność w tym zakresie.

Zakres usługi oraz produkt końcowy projektu mogą być różne. Niektóre firmy konsultingowe specjalizują się w dostarczaniu raportów eksperckich (przykładowo różne analizy rynku leków aptecznych w Polsce) lub określaniu strategii dla swoich klientów (wszelkie opracowania dotyczące chociażby implementacji cyfryzacji ochrony zdrowia). Tymczasem inni przyjmują podejście bardziej oparte na współpracy, a równocześnie mniej dyrektywne. Ich główny sposób pracy polega na przygotowaniu interaktywnych warsztatów, podczas których zespół klienta opracowuje rozwiązanie, które będzie miało sens z ich punktu widzenia. Kluczową rolę konsultanta w takim wydarzeniu jest nadzór nad procesem

i ostateczne upewnienie się, że nowe rozwiązanie spełnia założenia poprawy, upraszcza proces przy zachowaniu odpowiedniej dokładności, i umożliwia efektywne wykorzystanie dostępnych zasobów. Takie warsztaty i rozwiązania oparte na nich są podstawową ofertą Roche Healthcare Consulting.

Przykład - jak wspieramy Państwa/klientów w Polsce

Przykładem konkretnego projektu, przeprowadzonego przez zespół konsultantów Roche Diagnostics są warsztaty przeprowadzone dla jednego z Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecnictwa (RCKiK). Pracownicy RCKiK borykali się z problemami takimi jak: duża liczba równocześnie dziejących się procesów analitycznych oraz brak wyrównania obciążenia pracą (np. brak zadań w poniedziałek do 13, praca w piątek do 21-22). Podejście Roche opierało się na przygotowaniu wraz z zespołem po stronie klienta, szczegółowej mapy procesów w laboratorium oraz jej dokładnej analizie. Okazało się, że niektóre procesy są do siebie bardzo podobne – drobna modyfikacja umożliwia radykalne uproszczenie pracy. Co więcej, niektóre czynności wykonywane są w procesie w wyniku zaszczości lub przyzwyczajęń, których już nikt z zespołu nie umiał sobie przypomnieć. Dzięki eliminacji wynikającej z nich efektywności udało się dodatkowo poprawić wydajność.

Projekt wymaga zaangażowania zarówno po stronie Roche, jak i klienta. Praca trwa pięć dni roboczych, i odbywa się przy użyciu tradycyjnych metod – plakatów na ścianach, kolorowych karteczek, projektowania rozwiązań przy użyciu kodów wizualnych. Dlaczego pracujemy w taki sposób? Bo dzięki temu uzyskujemy bardzo konkretne i wymierne korzyści:

- **zaangażowany zespół**, który czuje wspólną odpowiedzialność za pracę całej organizacji,
- **uwalniana jest kreatywność**, i pomysły poprawy tworzone są naturalnie na wszystkich szczeblach struktury organizacyjnej,
- **zmiany wprowadzane są na bieżąco**, podczas tygodniowego warsztatu, a nie trafiają do przysłowiowej „szuflady” i nigdy nie zostają zaimplementowane

- dzięki wykorzystaniu sprawdzonej i usystematyzowanej metody oraz szczegółowo zaplanowanemu scenariuszowi warsztatu możliwe jest osiągnięcie korzyści płynących z uproszczenia procesu i wzmocnienia motywacji zespołu m.in.:

- redukcja liczby błędów,
- krótszy czas pracy,
- przewidywalność i powtarzalność procesu,
- oszczędności finansowe.

To tylko jeden przykład możliwych zastosowań podobnych warsztatów do optymalizacji funkcjonowania jednostek ochrony zdrowia. Podejście ma charakter uniwersalny, więc z powodzeniem może sprawdzić się tak w samych laboratoriach, jak i w szerszym kontekście, chociażby rejestracji, oddziałów czy całych szpitali.

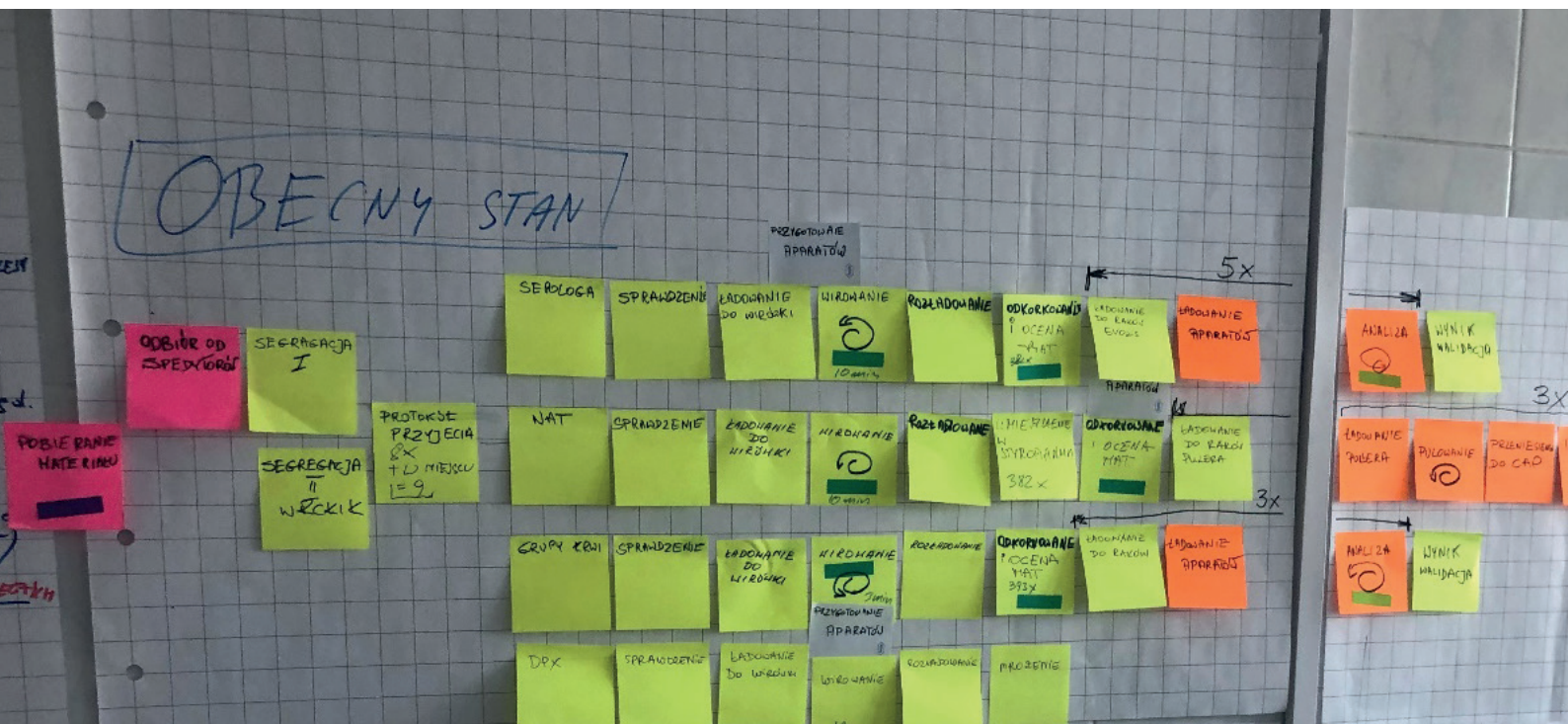
Konsultanci Roche Diagnostics prowadzą z sukcesem podobne projekty w wielu krajach świata, między innymi w Belgii, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Brazylii i w USA. Dzięki ich zaangażowaniu oraz merytorycznemu przygotowaniu w wyniku prowadzonych projektów w laboratoriach udało się wygenerować setki tysięcy dolarów oszczędności, istotnie poprawić jakość i wydajność pracy, nawet o 50%, a także wpłynąć pozytywnie na zadowolenie pracowników.

Podsumowanie

Roche Diagnostics pracuje nad tym, aby być nie tylko zaufanym partnerem w zakresie rozwiązań technologicznych, ale także wspierać i wspomagać placówki ochrony zdrowia i laboratoria w ich codziennej pracy, dzieląc się swoim doświadczeniem i ekspertyzą. Rozwijane przez Roche Diagnostics usługi doradcze oparte są na naszym głębokim rozumieniu uwarunkowań rynku lokalnego, oraz bieżących wyzwań, z którymi Państwo się mierzycie.

Zapraszamy Państwa serdecznie do kontaktu!

Jak pracujemy - Przykładowa mapa bieżącego procesu



Rozwiajmy się dla Państwa

Martyna Wierzbicka, Senior Application Specialist, Roche Diagnostics Polska.

Bardzo miło nam zakomunikować, że posiadanie **cobasa** pro i instalacja urządzenia w laboratorium RCSC stała się faktem. Procesowi instalacji towarzyszyło wiele pozytywnych emocji i nadziei na szybkie uruchomienie nowego rozwiązania oferowanego klientom firmy Roche Diagnostics na całym świecie.

Cobas pro to nowy analizator w rodzinie łączący prostotę z doskonałością. Dzięki doskonałej współpracy specjalistów RCSC, inżynierów Serwisu, Product Managera Chemii Klinicznej oraz Działu Logistyki, pierwsze zamówienie i dostarczenie **cobasa** pro do biura na Bobrowiecką, przebiegło bardzo sprawnie i pozwoliło na szybki proces instalacji urządzenia w laboratorium RCSC. Przedstawiamy dwóch bohaterów, którzy wzięli udział w montażu nowego urządzenia :

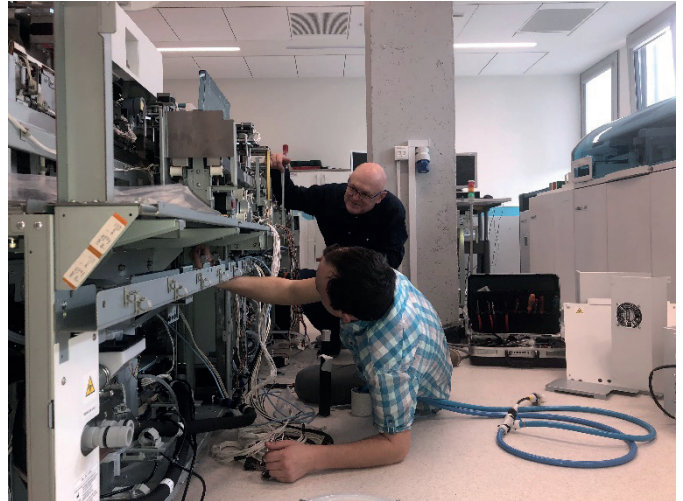
- **Ryszard Kościelecki** - inżynier z wieloletnim stażem w terenie, a obecnie pracujący jako Starszy Specjalista Techniczny w RCSC.
- **Łukasz Włodarczyk** - starszy Inżynier Serwisu Technicznego.

Szybka i sprawna akcja instalacyjna umożliwiła prezentację nowego systemu dla Koleżanek i Kolegów z działu Sprzedaży, którzy znaleźli się w bardzo dobrych rękach, gdyż przedstawienia nowego członka rodziny **cobas** w RCSC dokonała Róża Znosko - Starszy Specjalista Aplikacyjny w naszym dziale - Certyfikowany trener **cobas** pro oraz **cobas e 411**.

Co mówi Róża sama o sobie:

„Nazywam się Róża Znosko. Swoją przygodę z diagnostyką laboratoryjną rozpocząłam w Białymstoku, gdzie ukończyłam 5-letnią analitykę medyczną na Akademii Medycznej. Następnie kilka lat studiowałam w STMC Training Institute w Stanach Zjednoczonych, gdzie zgłębiałam tajniki wiedzy o projektowaniu stron internetowych. Doświadczenie odnośnie pracy laboratoryjnej zaczęłam zdobywać pracując jako diagnosta laboratoryjny w laboratorium szpitalnym we Wrocławiu. W firmie Roche Diagnostics Polska pracuję od 2010 roku. Przez pierwsze 4 lata pracowałam jako specjalista aplikacyjny. Prowadziłam szkolenia z obsługi analizatorów oraz wspólnie z pracownikami laboratoriów, stawiałam czoła wyzwaniom, cały czas nie tracąc kontaktu z rutynową pracą w laboratorium. W 2014 roku przeprowadziłam się do Warszawy, gdzie podjęłam pracę w nowo utworzonym dziale RCSC (Regionalne Centrum Wsparcia Klienta). Wspieram merytorycznie, teraz już bardziej zdalnie naszych klientów, w zakresie diagnostyki laboratoryjnej. Prowadzę też międzynarodowe szkolenia dla pracowników.

Praca w zespole międzynarodowym jest sporym wyzwaniem ale daje mi dużo satysfakcji. Poza pracą często można mnie spotkać z plecakiem na plecach na szlakach górskich. Jestem wielką fanką czarnej mocnej herbaty. Jako rodowita Podlasianka, która zimna się nie boi, często podróżuję aby podziwiać ogrom lodu jaki tylko mogę znaleźć na lodowcach. Uwielbiam podróże oraz dobrą książkę. Ostatnio zaczęłam się też uczyć języka rosyjskiego, a w planach mam jeszcze język hiszpański. „Wszak istnieje coś takiego jak zarażenie podróżą i jest to rodzaj choroby w gruncie rzeczy nieuleczalnej” (Ryszard Kapuściński).



Inżynierowie w trakcie instalacji w RCSC



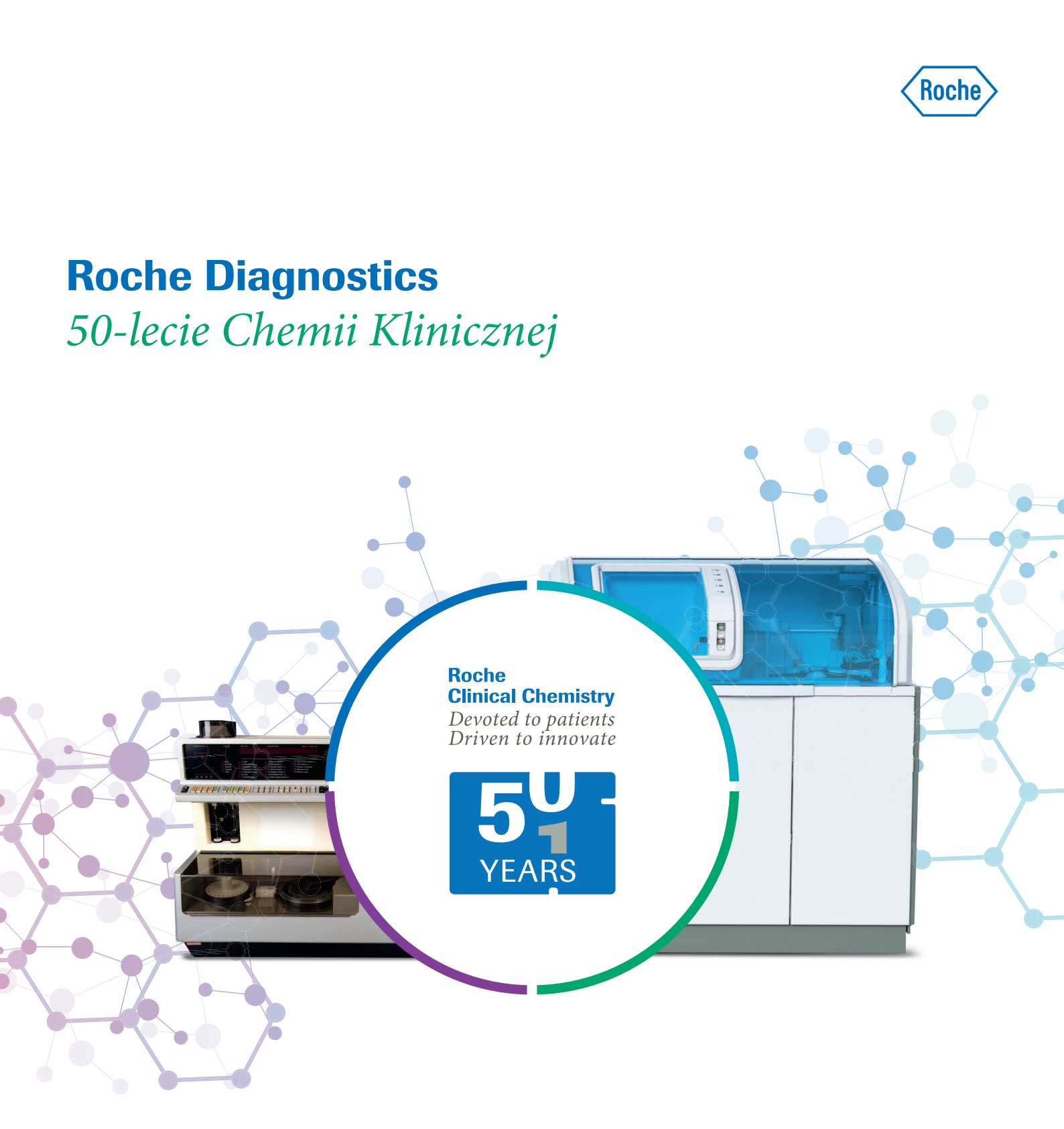
Przedstawiciele handlowi w trakcie prezentacji **cobas** pro w RCSC



Róża Znosko certyfikowany trener **cobas** pro

Roche Diagnostics

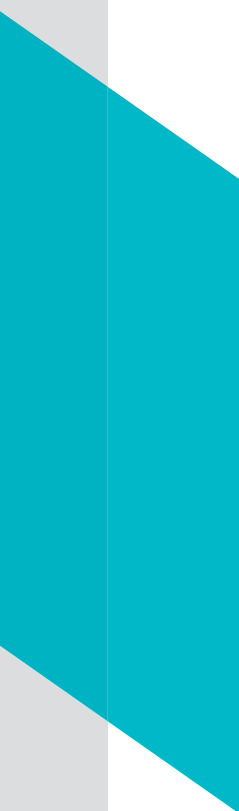
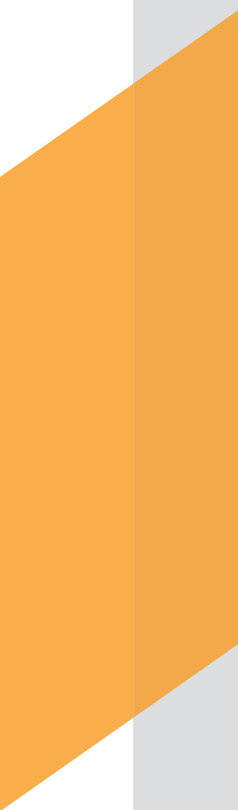
50-lecie Chemii Klinicznej



Roche
Clinical Chemistry
*Devoted to patients
Driven to innovate*

50
YEARS

1969 ————— 2019



@2019 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.