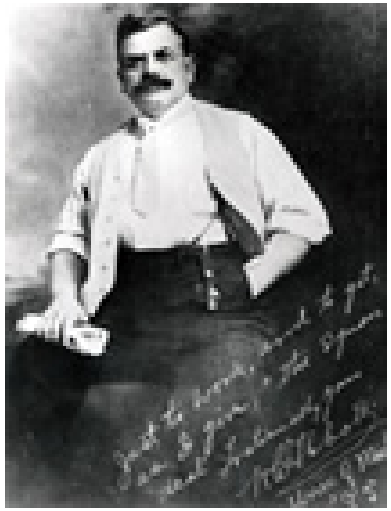
Firma Abbott Laboratories – nové perspektivy diagnostiky a vzdělávání pracovníků laboratoří

RNDr. Jan Trbušek, Ph.D.
(Abbott Laboratories, s.r.o.; Diagnostics Division)

LABKVALITA 09
Nový Smokovec
26.5.2009

Abbott Diagnostics

Abbott Laboratories – více než 120 let pokroku



Abbott House, Chicago, Illinois

- **společnost byla založena v Chicagu r. 1888 dr. Wallacem Calvinem Abbottem**

- **v současnosti 68 000 zaměstnanců ve více než 130 zemích světa**

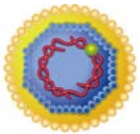
- **čtyři oblasti působnosti (divize)**

Abbott – téměř 40 let průkopnictví v diagnostice

2006

ARC Syphilis

1973



1971

První HBsAg test

Abbott Global Surrveillance Program

(1996)

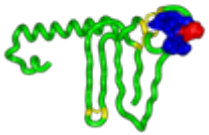
ABBOTT murex

1998

2002

HIV Combo

HBsAg escape mutanty



2009

NGAL

HCV Ag

ProGRP

- spolehlivá automatizace
- vědecký výzkum a vývoj testů

Abbott nabízí komplexní instrumentální řešení pro všechny typy laboratoří

ARCHITECT

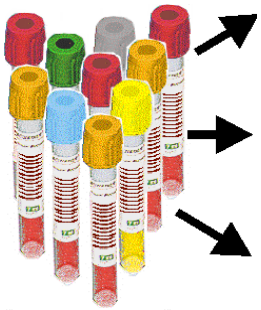
ARCHITECT - rodina analyzátorů

* ve vývoji

ARCHITECT c4000/ci4100

- **Výkon**
  - 400 fotometrických testů/hod
  - 600 ISE testů/ hod
  - Kombinovaný maximální výkon až 800 testů/h
- **Kapacita**
  - Kapacita RSH podavače 100 vzorkových pozic
  - 90 chlazených rgt pozic (jeden karusel)
- **Možnost integrace s ARC i1000sr**
- **Integrace bez kompromisu**

ARCHITECT – Integrace bez kompromisu



1 primární zkumavka (vzorek)

1 analyzátor pro CC a IA

1 operátor

1 připojení k LIS

1 report

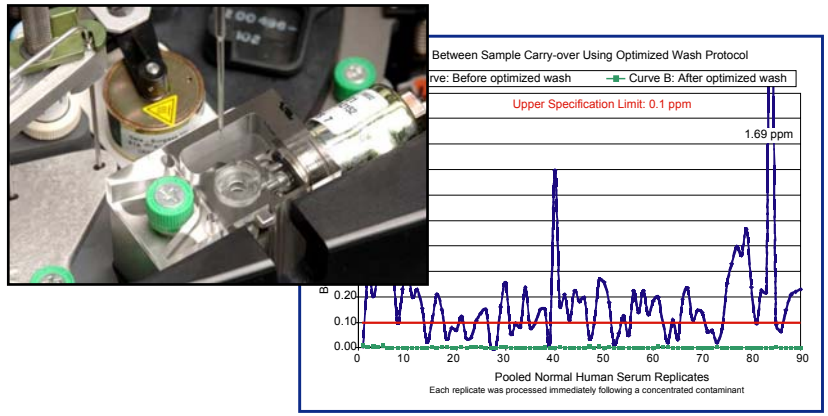
Snížení nákladů

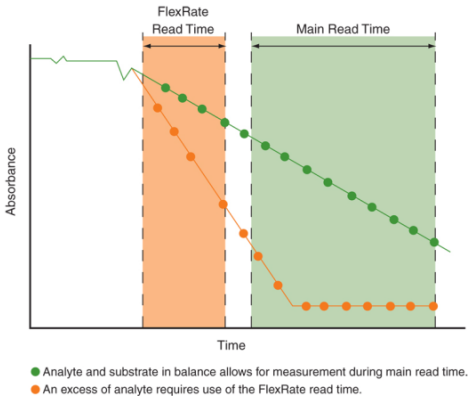
ARCHITECT – kombinace inovací

Jednotnost analyzátorů

RSH

Revoluční mycí algoritmy - carry over pod 0,1 ppm

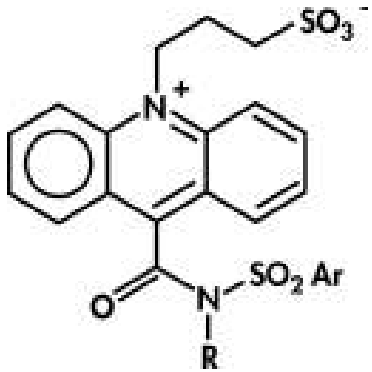




FlexRate a rozšířená linearita

ICT modul– stanoveni iontů

Technologie Chemiflex



Abbott a klinická biochemie

Abbott a klinická biochemie

VP

1978

Vision

1985

EPx

1993

AEROSET

1998

ARCHITECT
c4000/c8000/c16000

1972

ABA 100
(první biochemický analyzátor)

1987

Spectrum

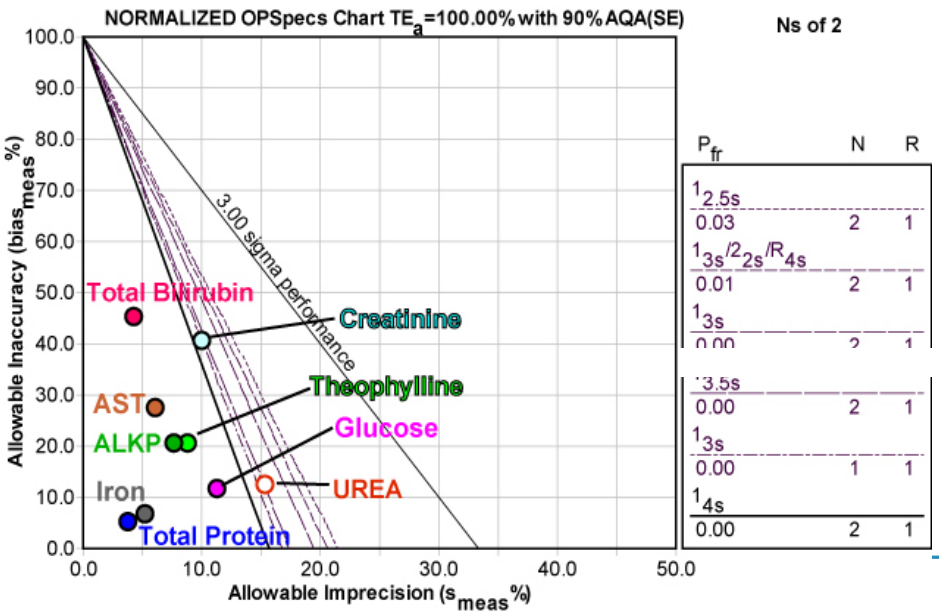
1997

Alcyon

2003

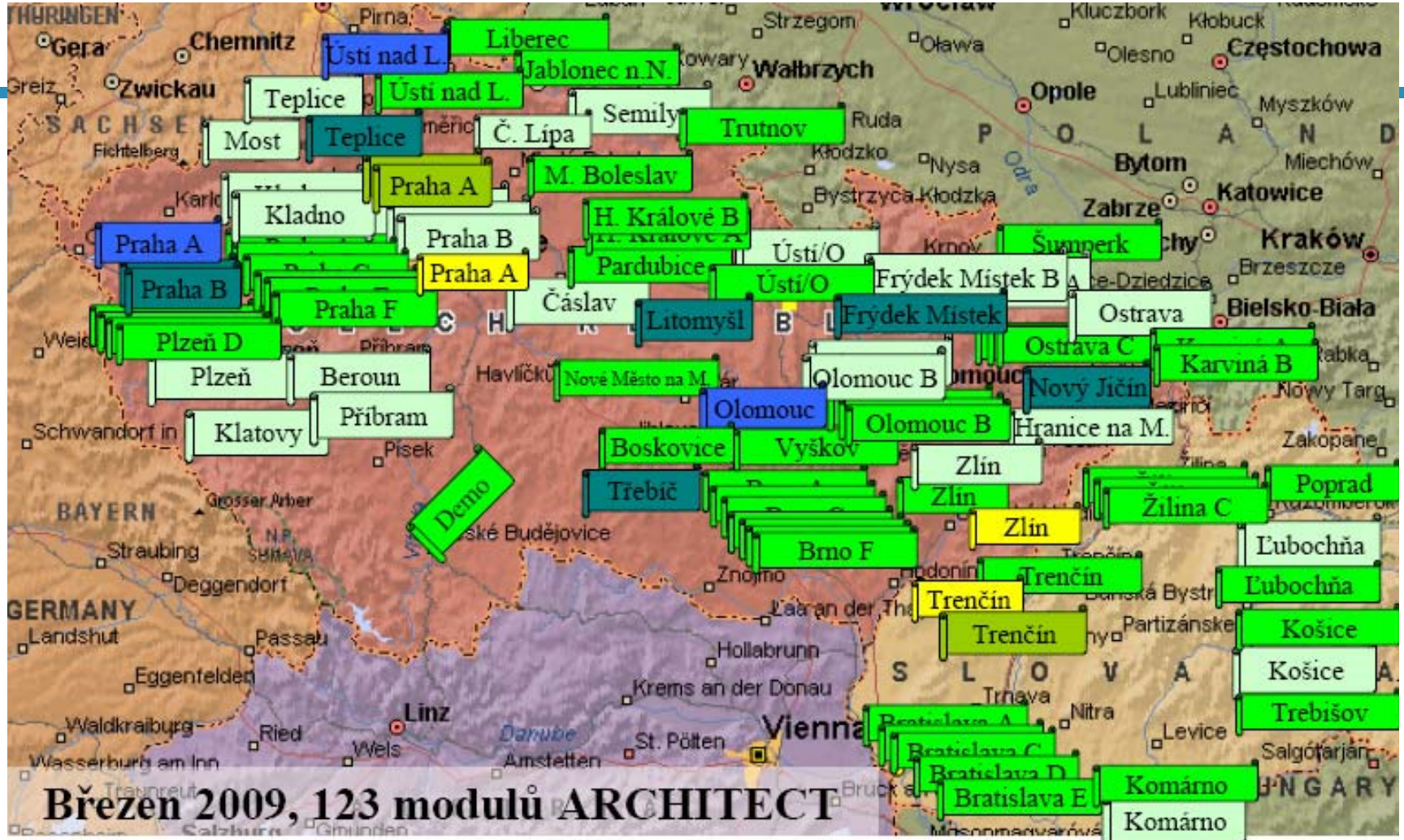
Abbott a klinická biochemie – pokles a vzestup

- **široké spektrum metod – dne více než 140 aplikací**
  - rutinní i speciální parametry (specifické proteiny)
- **kapalné reagencie připravené přímo k použití**
- **kvalitní reagencie (Westgrad 2007)**
  - hodnocení CC reagencií z hlediska Six-Sigma



CE

ARCHITECT – instalace v ČR a SR



3 ci16200

25 ci8200

0 ci4100

3 i4000SR

54 i2000 / i2000SR

7 i1000SR

0 c16000

3 c8000

0 c4000

Abbott a laboratorní automatizace

Abbott a laboratorní automatizace – tři úrovně řešení

1/ Integrace CC + IA

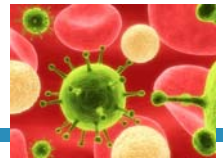
2/ Tecan FE500

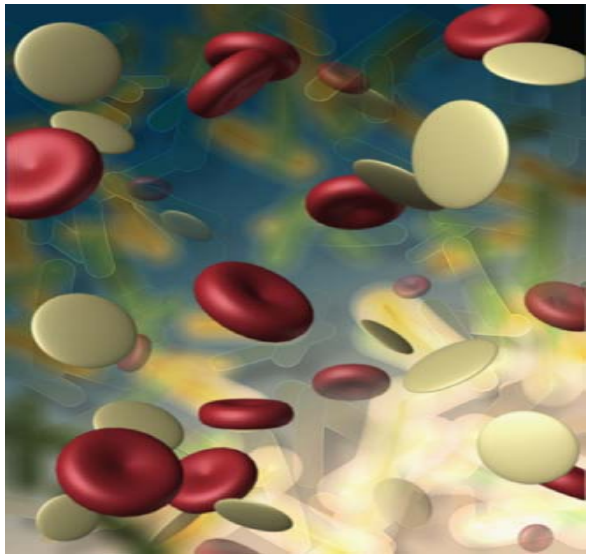
3/ Accelerator APS

úplná laboratorní automatizace

Abbott a hematologie

Abbott a hematologie





- analyzátory pro různé typy a velikosti laboratoří
- kombinace různých detekčních technologií
- široké spektrum stanovovaných parametrů
- ekonomika provozu (nízký počet rgt)
- celosvětový systém hodnocení hematologických kvalitativních kontrol eQC

Vstupní pas
pro
CELL-DYN® eQC™

Uvedený identifikátor (ID) a heslo (password) Vás opravňují ke vstupu a zaregistrování v celosvětovém systému hodnocení hematologických kvalitativních kontrol eQC™ na www.abbottdiagnostics.com/eqc.

ID: «ID»
Password: «Password»

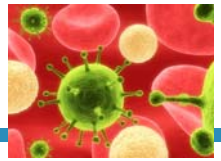
Platnost pasu: do 31.12. 2006 (pokud nevyužijete tohoto pasu k registraci do uvedeného data, žádejte od zástupce firmy Abbott Laboratories přidělení nového pasu)

Abbott Laboratories, s.r.o.
Diagnostic Division
Budovka Office Park
Evropská 2790/33d
160 00 Praha 6

tel. +420 267 292 200
fax. +420 267 292 233

Abbott
A Promise for Life

Abbott a hematologie



hematologické analyzátory Cell-Dyn pro různé typy laboratoří

Velká

CELL-DYN® 3700SL

CELL-DYN Sapphire™

CELL-DYN® SMS

Střední

CELL-DYN® 3200SL

CELL-DYN Ruby™

CELL-DYN® 3700SL

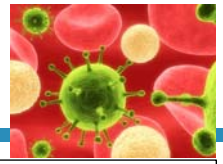
Menší

CELL-DYN® 1800

NOVINKA!

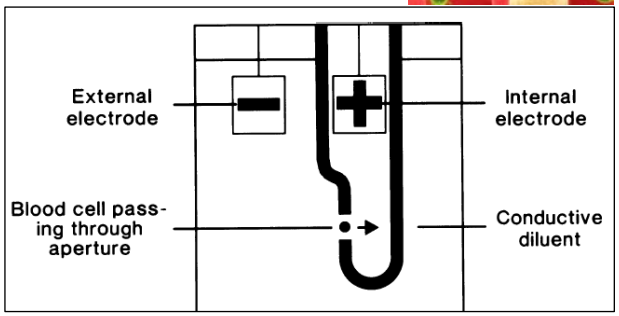
CELL-DYN Emerald™

Technologie analyzátorů Cell-Dyn



kombinace použitých technologií

1/ hydrodynamické impedanční měření



2/ fluorescenční a fluorescenčně-imunologické metody: přímé značení buněk pomocí fluorochromu specif. pro NK, nebo využití MAb značených fluorochromem, které se váží na membránové receptory (antigeny) buněk (tzv. CD znaky)

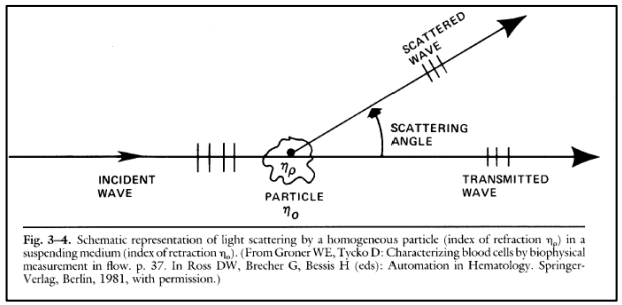
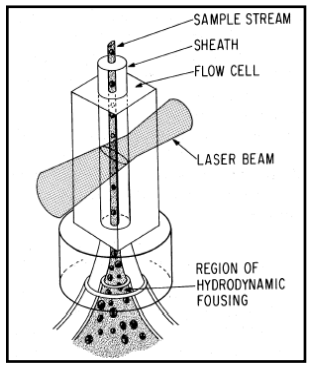


Fig. 3–4. Schematic representation of light scattering by a homogeneous particle (index of refraction η_p) in a suspending medium (index of retraction η_o). (From Groner WE, Tycko D: Characterizing blood cells by biophysical measurement in flow. p. 37. In Ross DW, Brecher G, Bessis H (eds): Automation in Hematology. Springer-Verlag, Berlin, 1981, with permission.)

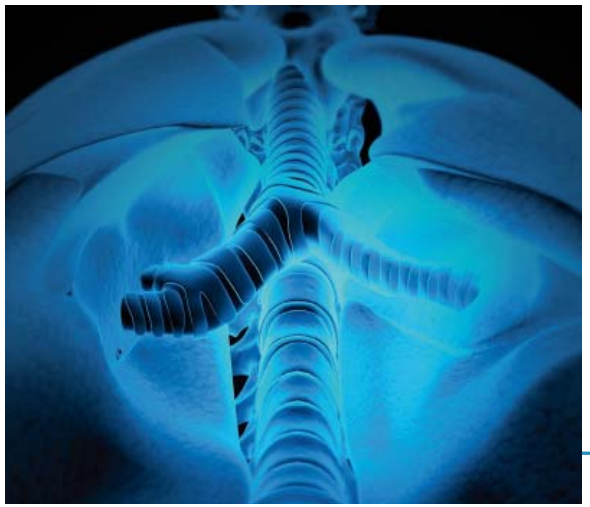
3/ optická analýza: využití rozptylu (laserového) paprsku na základě cytologických charakteristik buněk (velikost, tvar,vnitřní struktury - organely).

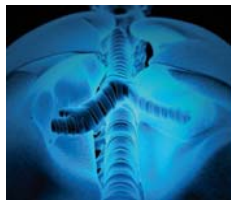


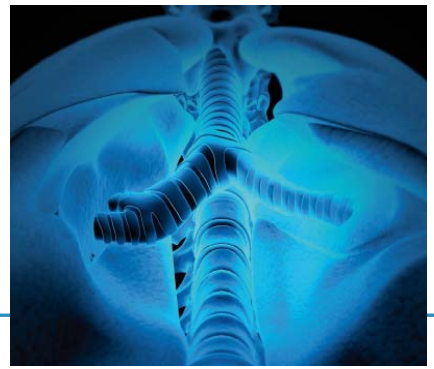
Tato technologie je v analyzátorech Cell-Dyn založena principu **průtokové (flow) cytometrie**

***Výhody**: přesná analýza na úrovni jednotlivých buněk a rychlý screening velkého počtu buněk*

ProGRP a malobuněčný karcinom plic



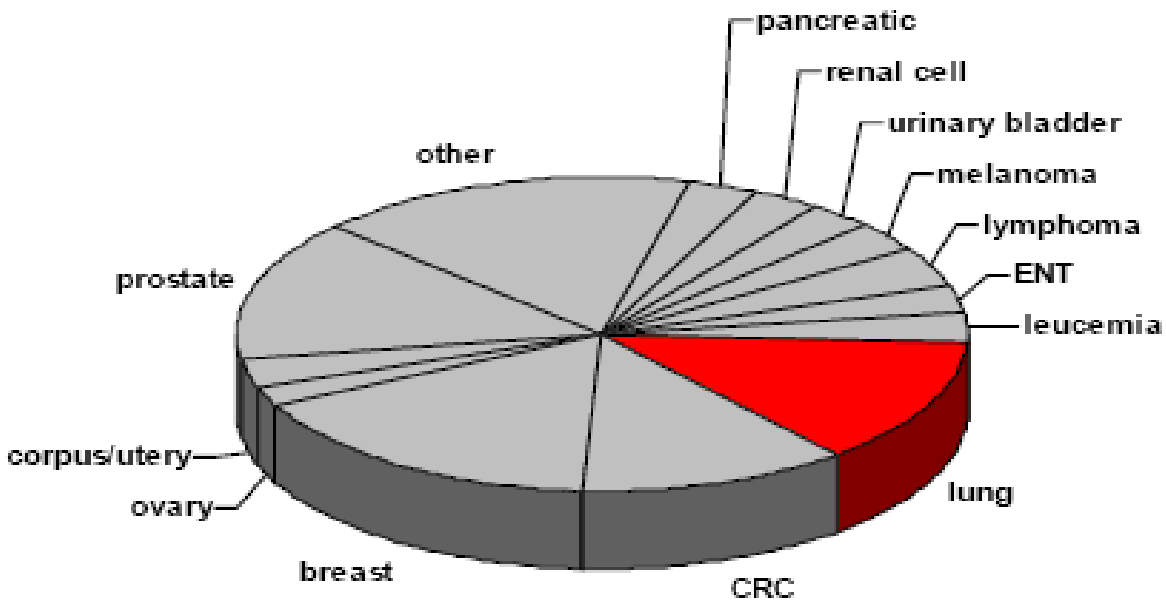




Abbott Diagnostics

Úvod – plicní (bronchogenní) karcinom

- bronchogenní karcinom patří mezi nejčastější zhoubné nádory ve světě i u nás ⇒ cca **12,8 %** všech onkologických onemocnění.
- postihuje převážně muže (v r. 2005 v ČR nejvyšší incidence ze všech malignit); výrazný nárůst incidence se v poslední době projevuje u žen

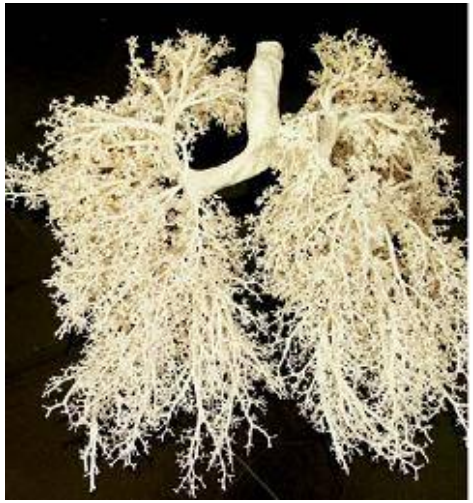


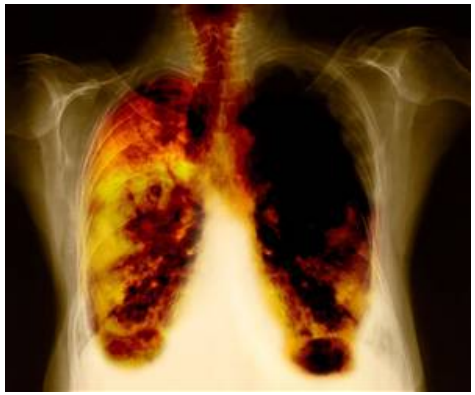
Source: WHO (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html)
Babičková L.,Skřičková J. (2008) – Bronchogenní karcinom. Onkologická péče, 4, 2008

Abbott Diagnostics

Úvod – plicní (bronchogenní) karcinom

- z hlediska přežití je vedle karcinomu pankreatu malignitou s nejvyšší úmrtností
- <u>hlavní důvod špatné prognózy</u>:
  - pozdní diagnóza onemocnění
  - absence symptomů časného stádia onemocnění
- pouze 15% karcinomů plic je nalezeno lokalizovaných
- prognóza přežití 5 let u 13% nemocných
- <u>rizikové faktory</u> – kouření včetně pasivního (87% karcinomů plic), enviromentální příčiny (azbest, radon, uran), genetické faktory





Stieber P. (2008) - Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Typy karcinomu plic

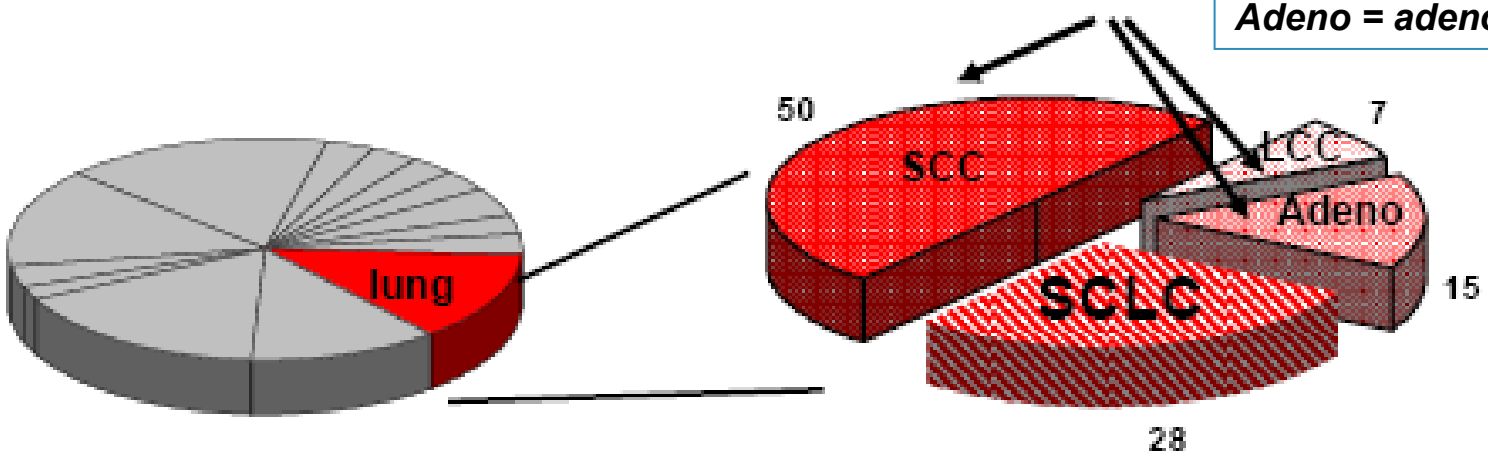
Dvě skupiny

1. Malobuněčný karcinom plic (SCLC) ~ 25 - 30%
2. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) ~ 70 – 75%

Kritéria dělení

- histologická struktura – základní
- biologické vlastnosti (produkce nádorových markerů, růst a zakládání metastáz, klinické projevy aj.)
- léčebné postupy a prognóza

SCC = skvamózní karcinom
LCC = velkobuněč. karcinom
Adeno = adenokarcinom



Stieber P. (2008) - Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Stieber P. (2009) - Webcast Biomarkers in Lung Cancer.

Typy karcinomu plic a jejich hlavní markery

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

- **ProGRP**
- **NSE**
- **(CYFRA 21-1)**
- **(CEA)**
- **(CGA)**

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

Skvamózní karcinom

- **SCC**
- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

Adenokarcinom

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

Velkobuněčný karcinom (LCLC)

- **CYRA 21-1**
- **CEA**

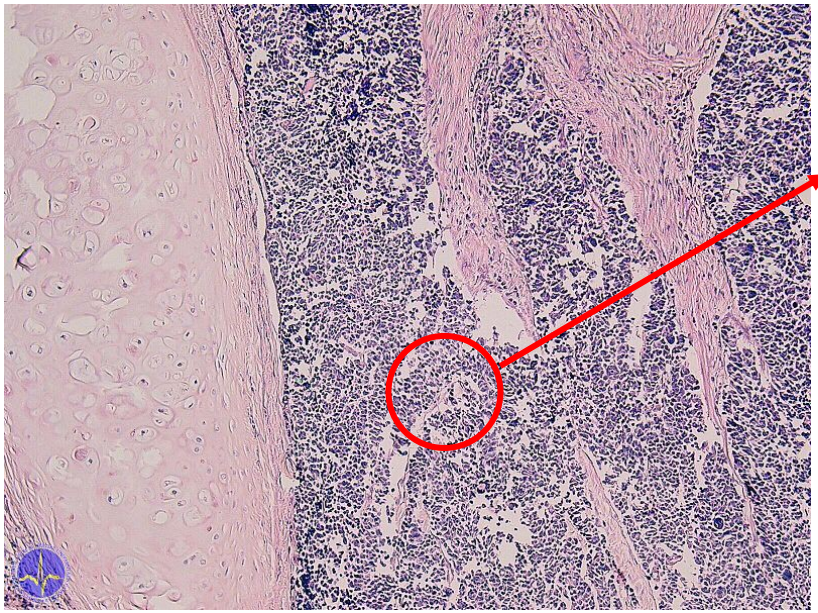
NACB: Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic; Lung Cancer

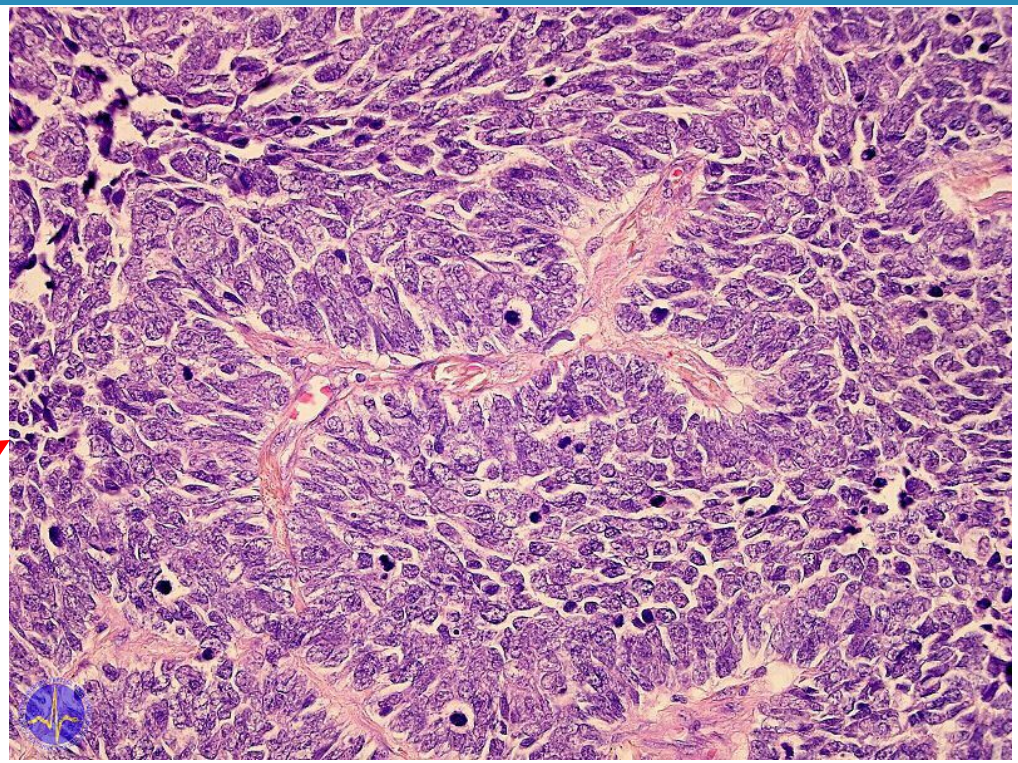
Malobuněčný karcinom plic - charakteristika

- přibližně 25 – 30% všech karcinomů plic
- agresivní, rychlý růst (ve srovnání s NSCLC)
- časné metastázování do kostí, jater, CNS, nadledvin
- léčba: zpočátku velmi citlivý na chemoterapii a radioterapii, často však recidivuje a stává se chemo- a radiorezistentní; chirurgická léčba výjimečně u primárních nádorů v limitovaném stadiu
- typická histologie (viz dále)
- dvě klinická stádia s odlišnou prognózou (viz dále)

Babičková L.,Skřičková J. (2008) – Malobuněčný karcinom plic. Onkologická péče, 4, 2008

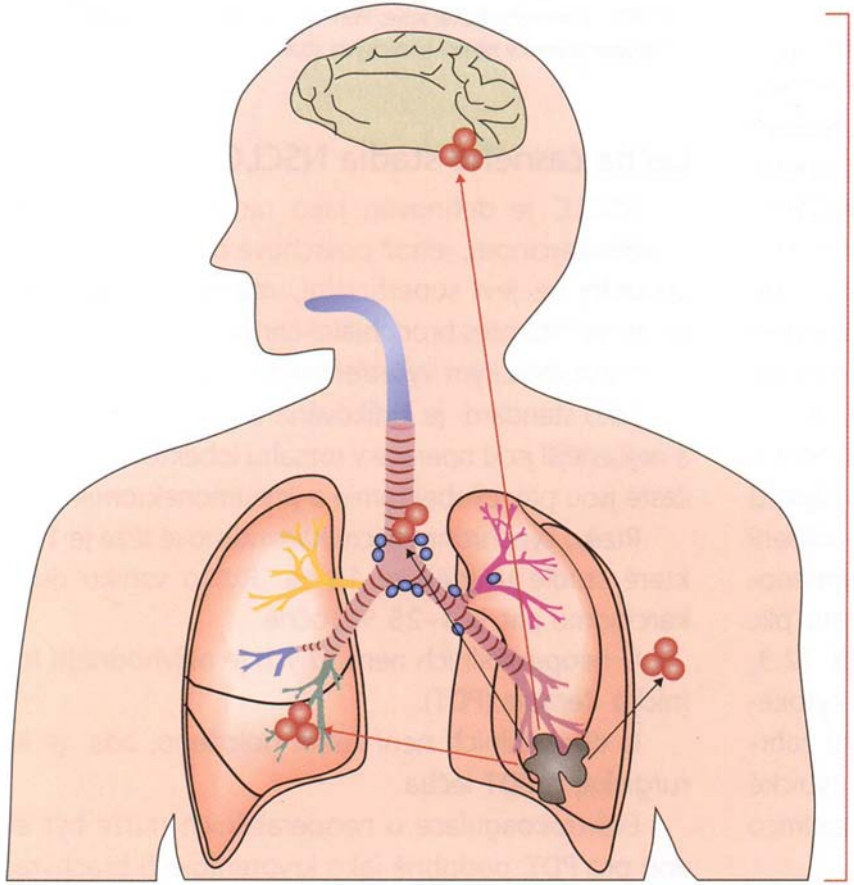
Malobuněčný karcinom plic - histologie





přítomnost drobných kulatých nebo oválných na sebe těsně nahloučených buněk s výrazným jádrem a malým množstvím cytoplazmy (pozn: existují histologicky přechodné typy mezi SCLC a NSCLC)

Malobuněčný karcinom plic - klinická stadia



1/ limitované stadium – omezené na centrální partie hrudníku

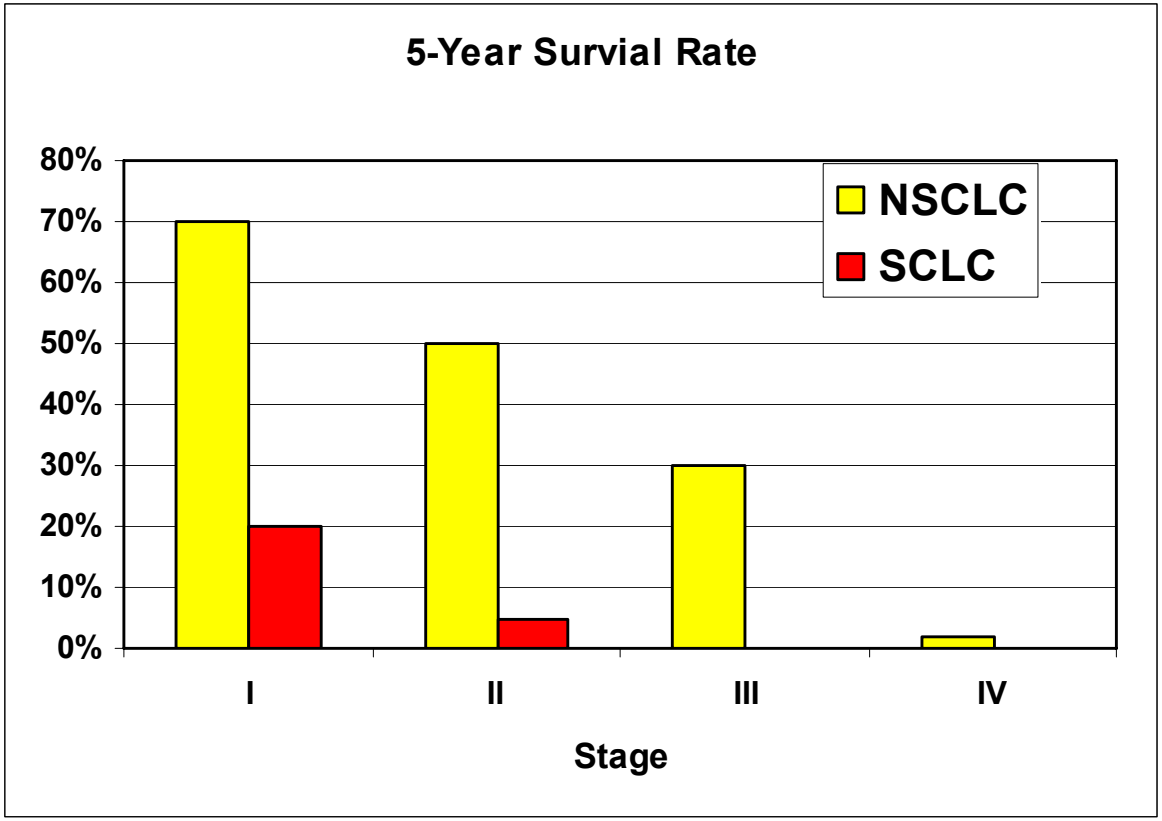
2/ extenzivní stadium – diseminace do ostatních orgánů

Skiagram hrudníků s nádorovou infiltrací malobuněčným karcinomem horního laloku pravé plíce

Pešek M. (22008) – Současné možnosti diagnostiky a léčby karcinomu plic. Farmakoterapie, 2, 221 – 321.
Babičková L.,Skřičková J. (2008) – Bronchogenní karcinom. Onkologická péče, 4, 2008

Abbott Diagnostics

Klinická stadia SCLC a prognóza přežití



Prognózy přežití 5 let je u limitovaného stadia výrazně vyšší (cca 20%)

Rozdílná prognóza přežití u SCLC a NSCLC

Časná diagnostika = lepší prognóza

Nádorové markery SCLC – současný stav

- v současnosti je pro SCLC nejpoužívanějším markerem **NSE** (Neuron-specifická enoláza; senzitivita se udává v rozmezí 43 – 70%)
- Často významně zvýšená koncentrace NSE byla prokázána i u jiných karcinomů (zejména neuroendokrinních, dále nádorů ledvin aj.) ale také u benigních onemocnění plic nebo jater aj.
- doplňkovými markery je **CYFRA 21-1** (cca u 30% SCLC), **CEA** a nově také **chromogranin A** (CgA, vyšší specificita pro SCLC ale nízká senzitivita)
- perspektivním markerem SCLC se jeví **ProGRP**

Stieber P. 2008. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Šimíčková M., Nekulová M. 2004. Nádorové markery, OLM MOU Brno

Nádorové markery SCLC – ProGRP

- **ProGRP** (progastrin-releasing peptid) je prekurzorem GRP
- GRP (gastrin-releasing peptide) je neuropeptid savců produkovaný CNS a neuroendokrinními tkáněmi gastrointestinálního a dýchacího traktu a prostaty
- příbuzný peptid se stejnou funkcí byl již dříve objeven u obojživelníků (bombesin)
- fyziologickou funkcí GRP je stimulace sekrece tkáňových hormonů (např. gastrin, somatostatin aj.) a účast v homeostatických mechanismech (vazodilatace v respiračním soustavě aj.)
- byla popsána exprese GRP u SCLC, nicméně z důvodu nízké stability (poločas 2 minuty) nebylo možné praktické použití GRP k detekci SCLC
- k tomu se dobře hodí **ProGRP**

Schneider, J. 2006. Tumor markers in Detection of Lung Cancer; Clin-Chem, 42:1-41

Stieber P. 2008. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Nádorové markery SCLC – ProGRP

- **ProGRP je peptid který je v nízkých koncentracích fyziologicky přítomen u všech lidí**
- **nejvyšší koncentrace ProGRP jsou přítomny u pacientů s SCLC**
- u zdravých lidí: 2 – 50 pg/ml
- u benigních onemocnění, NSCLC a ostatních tumorů: <100 pg/ml

  *- pokud je koncentrace ProGRP u NSCLC vyšší, obsahuje tumor neuroendokrinní buňky typické pro SCLC a histologicky jej lze považovat za **složený tumor** (tzv. smíšený malo- a velkobuněčný karcinom)*

  - u pacientů s poruchou funkce ledvin mohou být hodnoty ProGRP zvýšeny nad 100 pg/ml
- u SCLC: >100 pg/ml (často hodnoty >10.000 pg/ml)

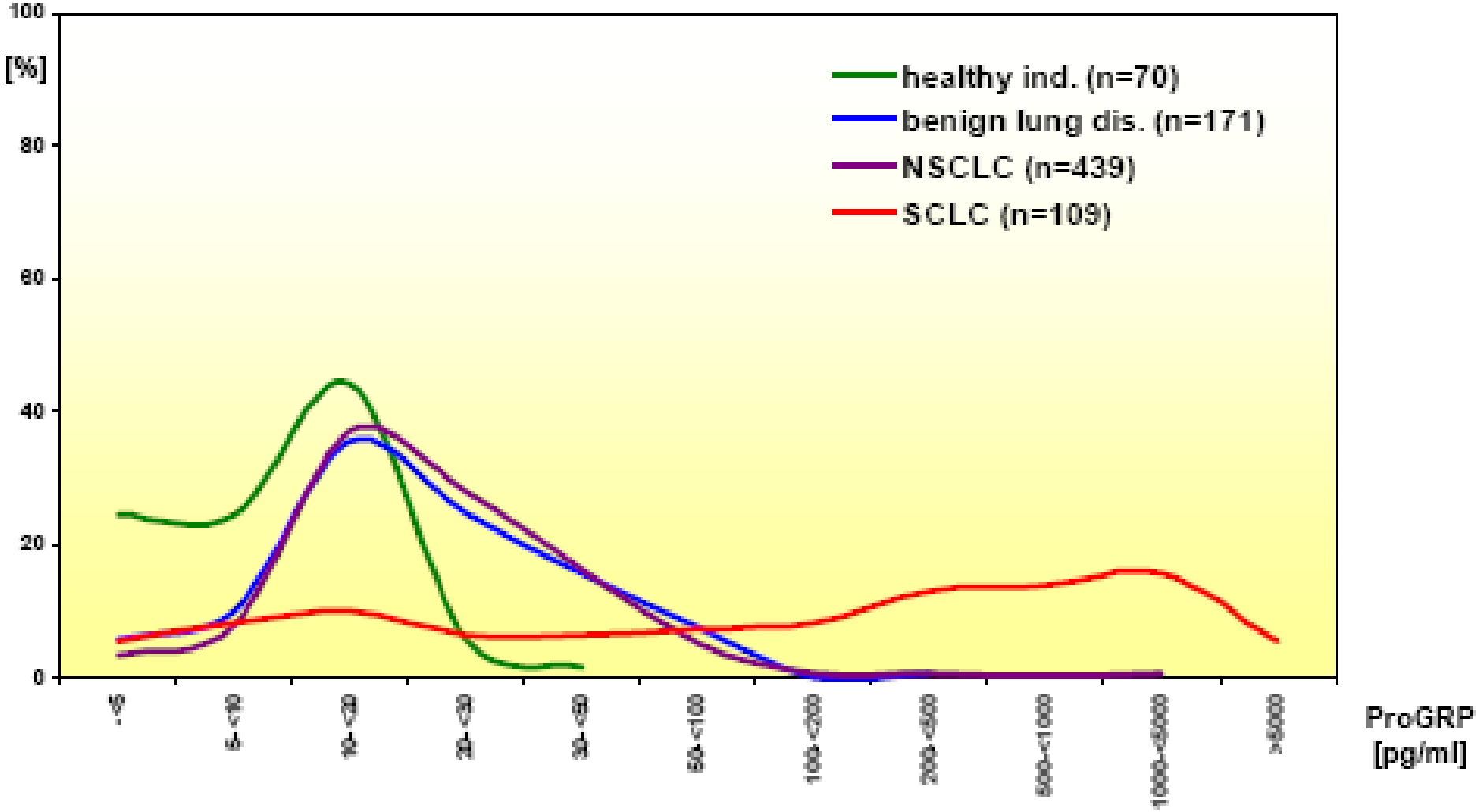
↓

Vysoká diskriminační kapacita ProGRP

Stieber P. 2008. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Rozložení koncentrací ProGRP

Vysoká diskriminační kapacita ProGRP



Stieber P. (2009) - Webcast Biomarkers in Lung Cancer.

Nádorové markery SCLC – ProGRP

1/ Využití ProGRP v diferenciální diagnostice plicních karcinomů

- rozdělení primárních plicních karcinomů (SCLC a NSCLC) a jejich odlišení od druhotných nádorů plic (metastázy jiných nádorů do plic)

2/ Exprese ProGRP u SCLC není závislá na stádiu onemocnění

↓

Význam pro časnou detekci tumoru u rizikových pacientů

Sledování účinnosti terapie a průběhu choroby vč. jejího návratu

3/ Vysoká senzitivita a specificita ProGRP ve srovnání s dalšími markery SCLC

- senzitivita ProGRP pro SCLC se udává až 86 % pro návrat choroby *(při specificitě?)*

↓

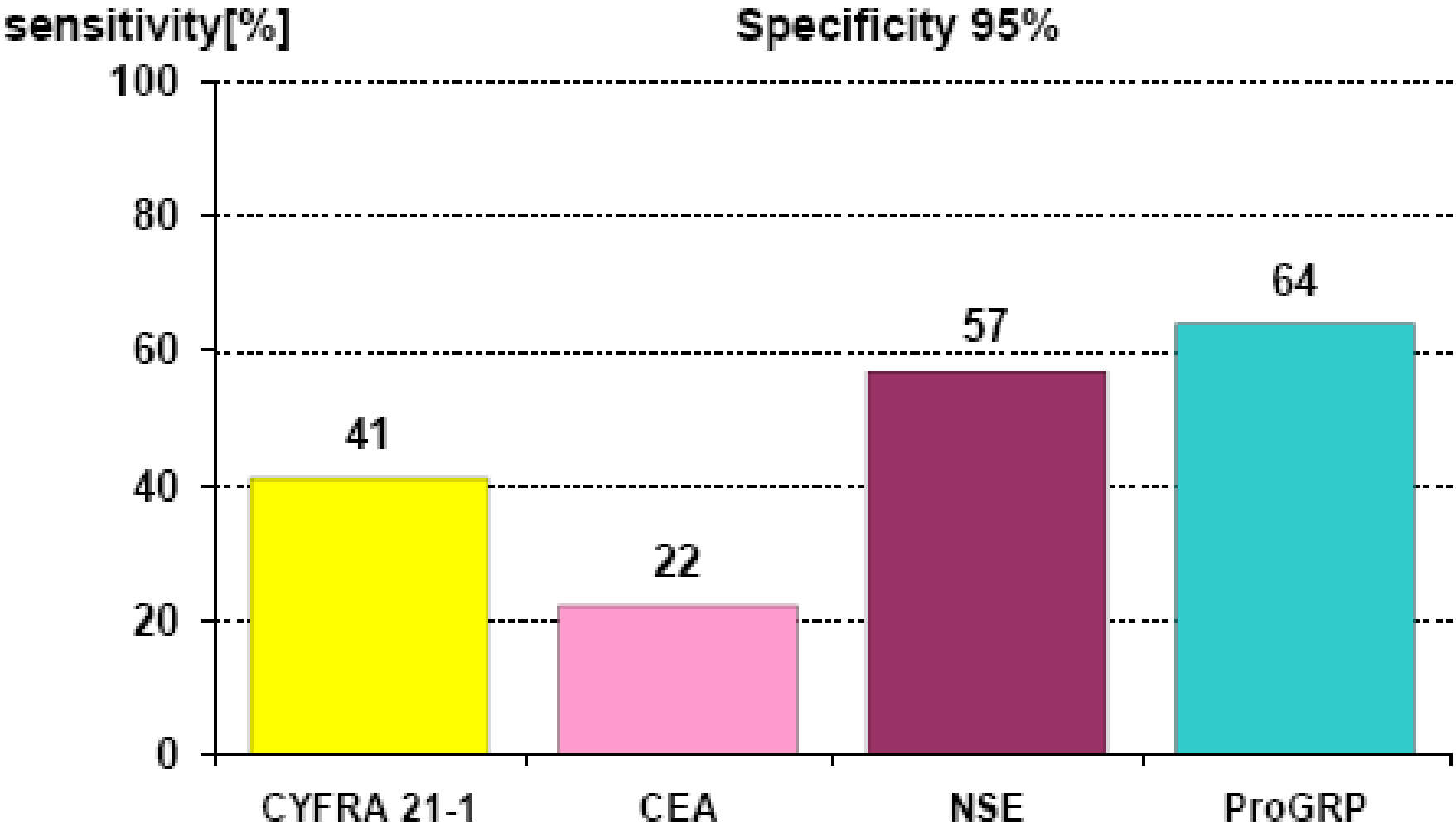
ProGRP je nejvhodnější marker SCLC

Stieber P. 2008. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – a Diagnostic Biomarker for Small Cell Lung Cancer.

Schneider, J (2006) Advances in Clin Chem, 42:1-41.

NACB guidelines

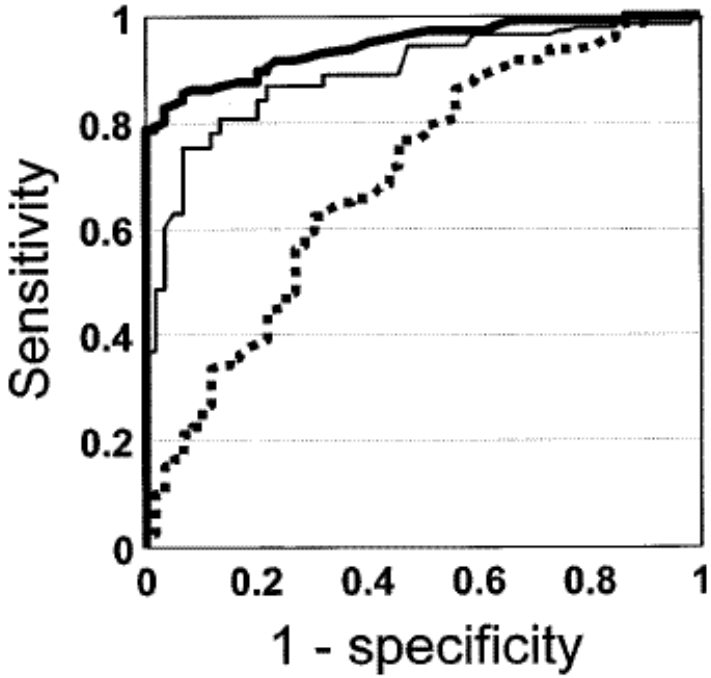
Senzitivita nádorových markerů u SCLC



Stieber P. (2009) - Webcast Biomarkers in Lung Cancer.

Abbott Diagnostics

Diagnostická účinnost ProGRP - ROC



Porovnání nádorových markerů SCLC

	AUC	SE
ProGRP	0.95	0.01
NSE	0.89	0.02
CGA	0.70	0.04

ProGRP vs NSE; Two-tailed p = 0.028
ProGRP vs CGA; Two-tailed p <0.0001
CGA vs NSE; Two-tailed p <0.0001

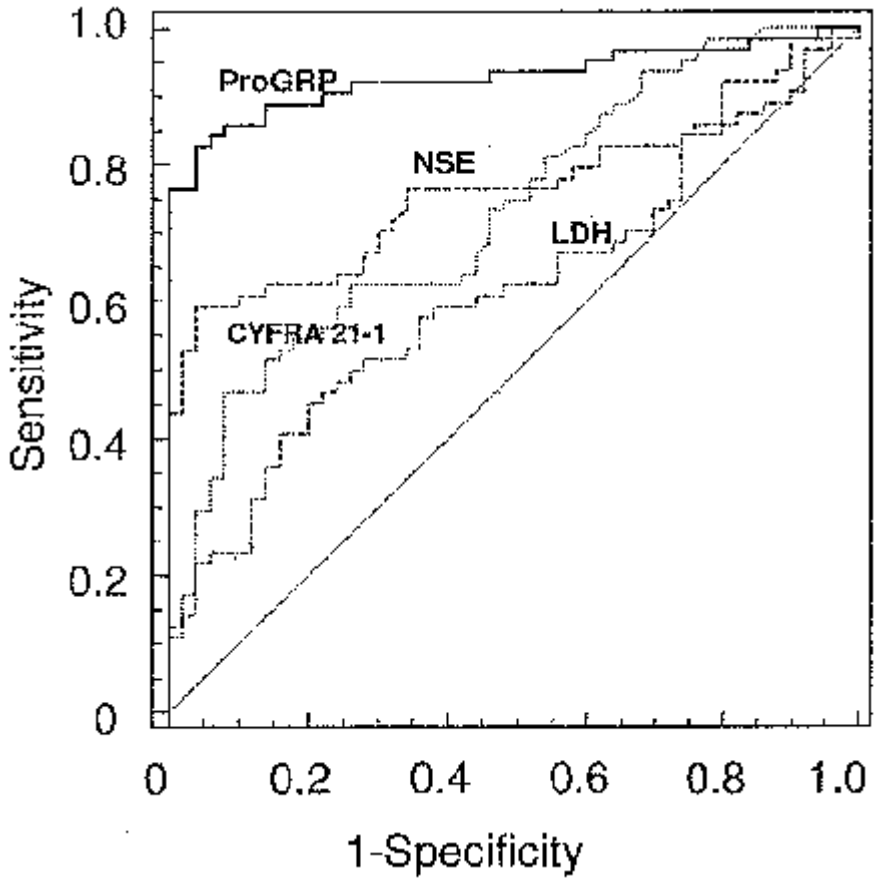
	Sensitivity	Specificity
ProGRP	0.80	0.96
CGA(chromogranin A)	0.66	0.62
NSE	0.75	0.93

Lamy PJ et al. Lung Cancer. 2000; 29:197-203

Abbott Diagnostics

Diagnostická účinnost ProGRP - ROC

Porovnání nádorových markerů u limitovaného stádia SCLC



	AUC
ProGRP	0.929
NSE	0.766
CYFRA 21-1	0.732
LDH	0.616

Wojcik E et al. Anticancer Res. 2008; 28:3027-3034

Abbott Diagnostics

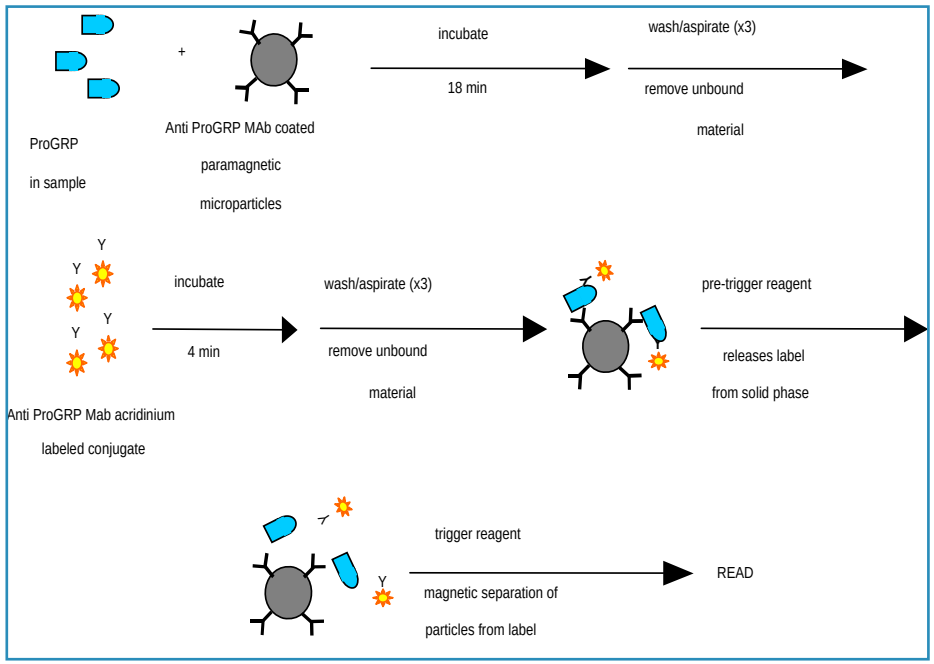
Stanovení ProGRP metodou firmy Abbott

- první plně automatizovaný test na *i* analyzátorech ARCHITECT (Chemiflex)
- 2krokový formát metody zvyšující specificitu a senzitivitu testu

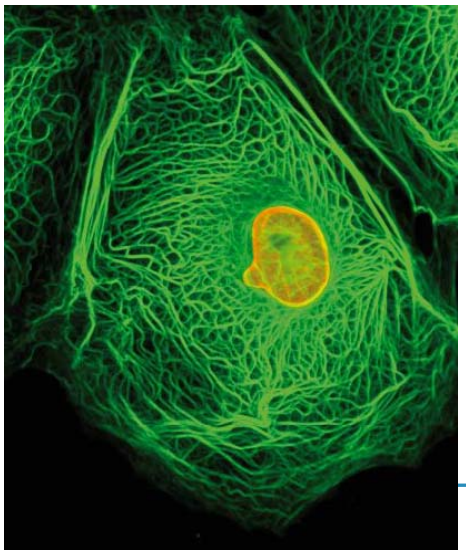
  - redukce vlivu interferujících látek (zejména HAMA) a hook efektu
- výsledky do 28 minut
- využití MAb Fujirebio Diagnostics

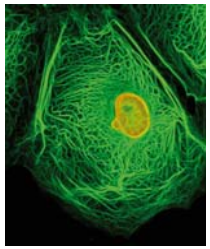
FUJIREBIO Diagnostics, Inc.

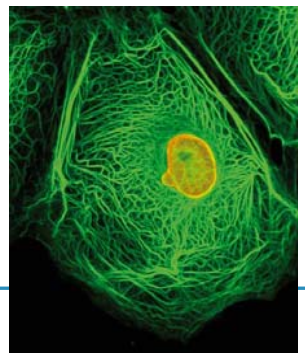
- Test je již k dispozici



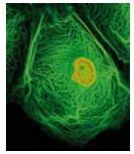
HE4 a karcinom ovaria



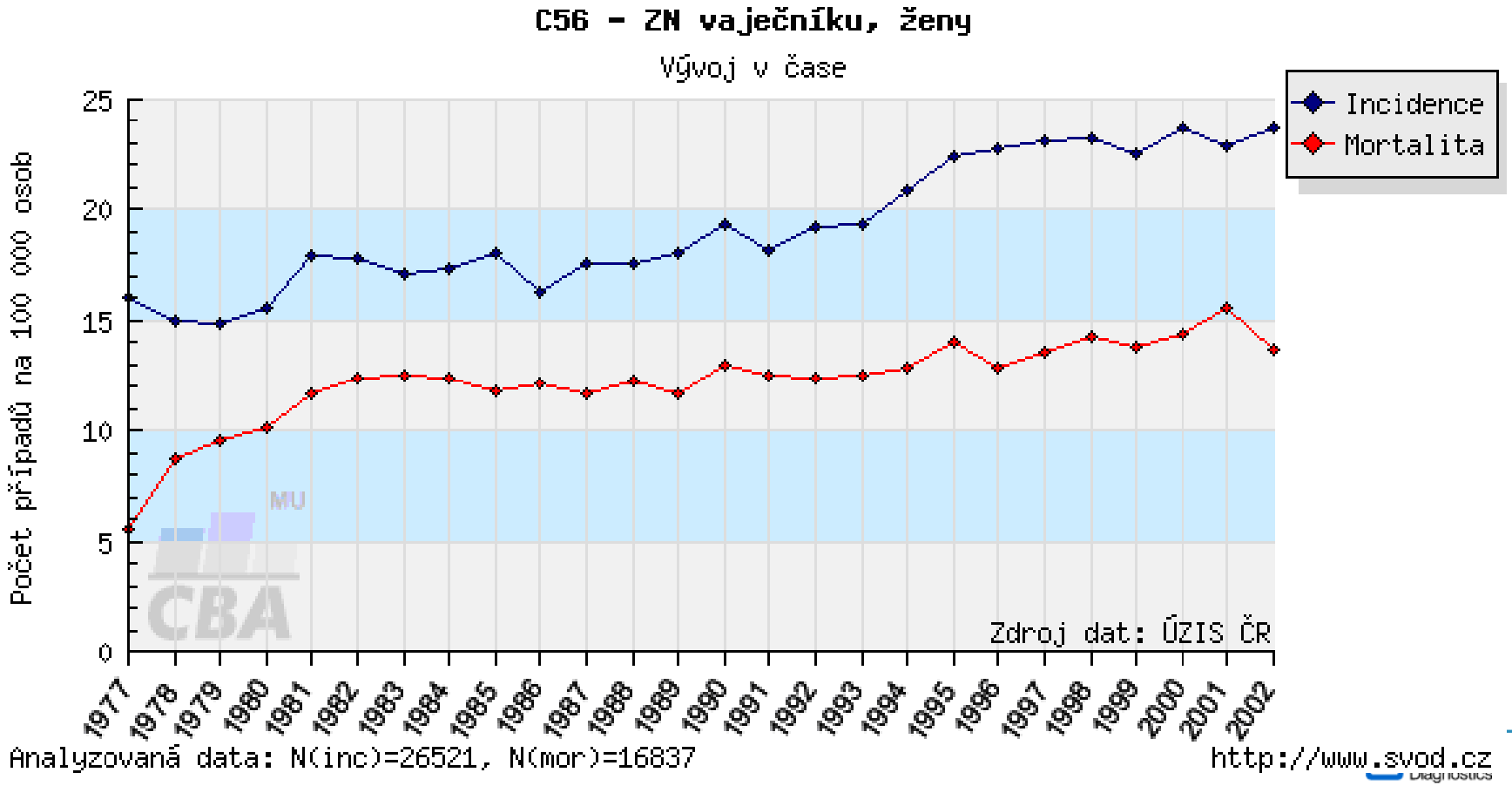




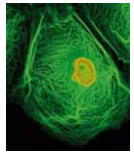
Úvod – karcinomy ovaria



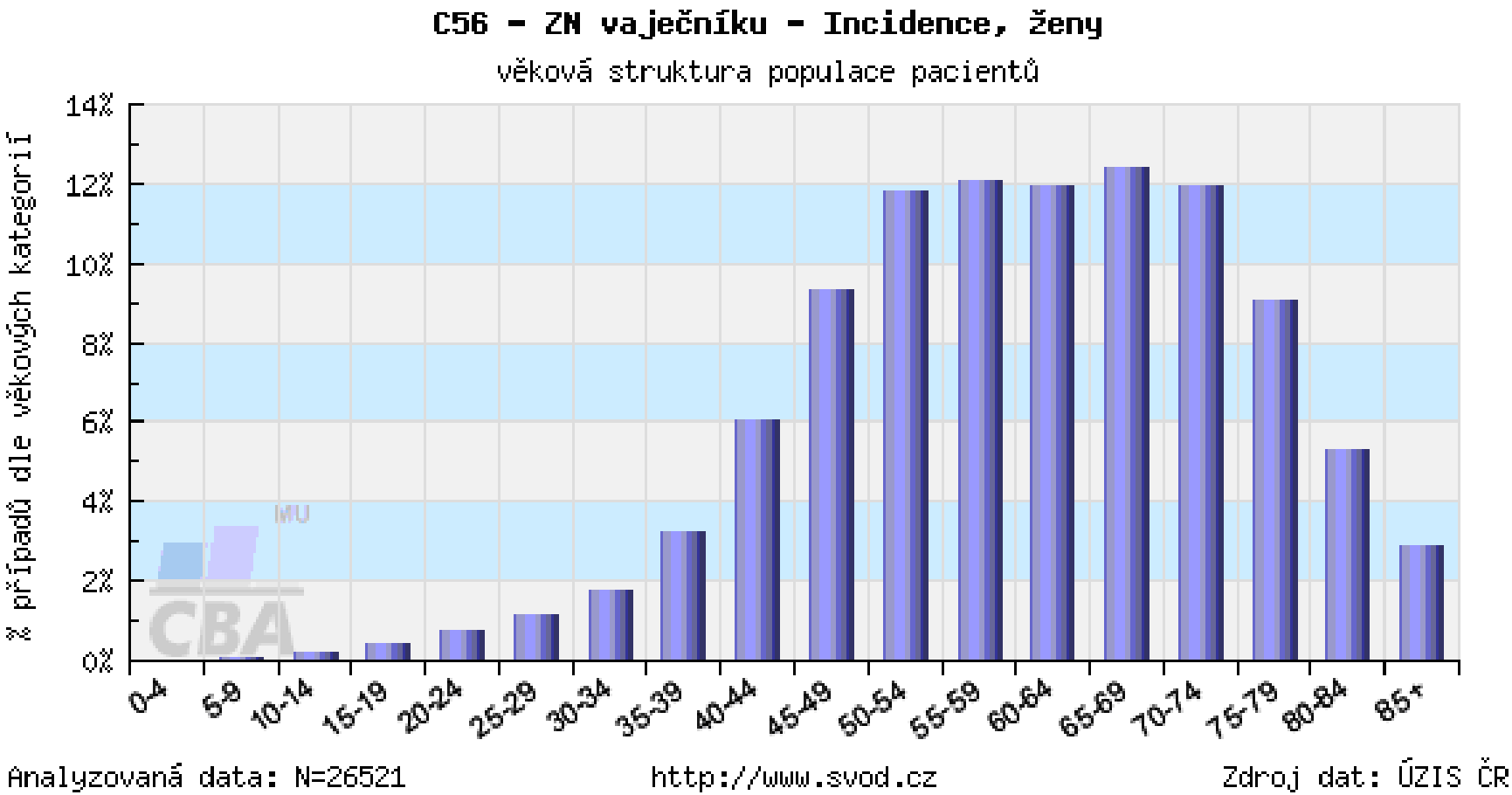
- nádory vaječníků představují 15 - 20% všech zhoubných novotvarů u žen (nejčastější karcinom reprodukčních orgánů)
- V ČR má incidence stále stoupající tendenci (4. místo v Evropě)



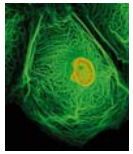
Výskyt nádorů vaječníků dle věku



- zhoubné nádory vaječníků postihují nejčastěji ženy mezi 50 – 75 rokem



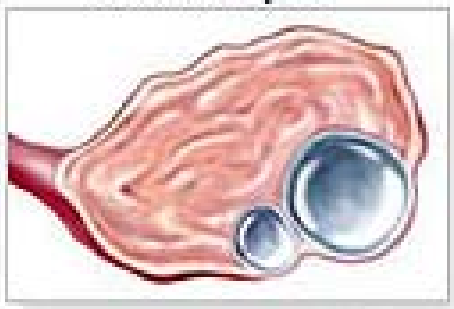
Úvod – karcinomy ovaria



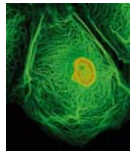
- z hlediska přežití patří mezi čtyři maligní onemocnění s nejvyšší úmrtností
- <u>hlavní důvod špatné prognózy</u>:

  - pozdní diagnóza onemocnění

  - absence časných klinických příznaků nebo jsou příznaky nespecifické (např. nadýmaní a bolesti v pánevní oblasti, únava, později respirační potíže aj.)
- 70 – 75% případů je diagnostikováno v pozdních stádiích – prognóza přežití vice než 1 rok u 10 – 30% nemocných
- Časná detekce (nemoc je omezena pouze na ovaria) – prognóza že 90% žen přežije.
- příčina vzniku není jasná, významná role se přisuzuje vlivu estrogenů (pozitivní vliv hormonální antikoncepce); dědičné formy (mutace genů BRCA-1, BRCA-2)
- léčba – chirurgické odstranění nádoru a následná chemoterapie.

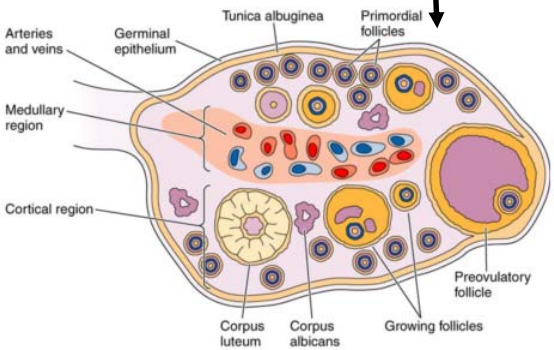


Nádory vaječníků – histologické typy



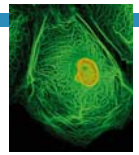
Nádory Vaječníků

- **germinativní (~3%)**
- **neepitelové (~10%)**
- **stromální (~6%)**
- **epitelové (EOC), karcinomy s. str. (~90%)**
  - **serózní (~50%)**
  - **mucinózní (~36%)**
  - **endometroidní adenokarcinomy (<10%)**
  - **„Clear Cell“ adenokarcinomy (<10%)**



Schematic diagram of a human ovary showing its main components. Ta

Nádorové markery karcinomů ovaria – současný stav



Výběr markeru se řídí histologií nádoru

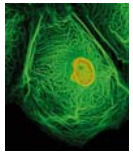
- markerem volby je v současné době **CA 125**
- je exprimován u asi 80% karcinomů serózního typu v pokročilém stádiu; ve stádiu I u asi 30 – 50%
- zvýšená koncentrace CA 125 byla prokázána i u jiných karcinomů (mléčné žlázy, pankreatu, plic, žlučových cest aj.) ale také u benigních onemocnění (endometrióza), chronických onemocnění jater, selhání ledvin, v těhotenství aj.

Další metody k detekci nádorů vaječníků

- Zobrazovací techniky (CT Scan - Computed Tomography, Transvaginální ultrasound), biopsie, kombinace CA 125 a zobrazovacích technik

Až dosud chyběla efektivní metoda k detekci karcinomu ovária v časném stádiu

Nádorové markery karcinomů ovaria – HE4



HE4 (Human Epididymal Protein-4)

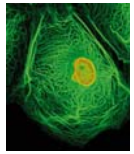
- HE4 je prekurzor proteinu E4 sekretovaného epitelem vaječníků
- je exprimován ve velkém množství zejména nádory serózního typu (93%) ale i ostatními epiteliálními karcinomy včetně adenokarcinomů (100%); zdravou tkání vaječníků je exprimován minimálně
- **až u 50% žen, u nichž nebyla zvýšena hladina CA 125, ale měly maligní nádor, byla detekována zvýšená koncentrace HE4**

B. Drapkin et al., Cancer Res 2005; 65 : (6)

R.G.Moore et al., Gynecol. Oncol 2008; 108: 402 – 408

.G.Moore et al., Gynecol. Oncol 2008; Oct. 11

Nádorové markery karcinomů ovaria – HE4



- je –li tento marker použit samostatně k detekci nádorů vaječníků, vykazuje nejvyšší senzitivitu ze všech používaných markerů
- je li použit v kombinaci s ostatními markery (zejména CA 125) senzitivita panelu se zvyšuje ve srovnání s použitím jednotlivých markerů

All Types and Stages Ovarian Cancer		Sensitivity at	
Marker combination	**ROC-AUC**	**95% Specificity**	**98% Specificity**
CA 125	83,60%	43,40%	23,90%
HE4	90,80%	72,90%	64,20%
CA 72-4	77,50%	35,00%	22,00%
CA 125 + HE4	91,40%	76,40%	71,60%
CA 125 + CA 72-4	86,20%	45,10%	31,40%

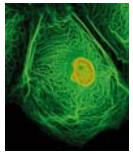
Pozn.: uvedeny jsou hodnoty senzitivity při použití markeru pro primární diagnostiku; v případě sledování návratu choroby jsou hodnoty senzitivity vyšší (vč. CA 125)

B. Drapkin et al., Cancer Res 2005; 65 : (6)

R.G.Moore et al., Gynecol. Oncol 2008; 108: 402 – 408

R.G.Moore et al., Gynecol. Oncol 2008; Oct. 11

Nádorové markery karcinomů ovaria – HE4



- HE4 vykazuje vysokou senzitivitu jak v pozdních (st. III) tak v časných (st. I/II) stádiích onemocnění což z něj činí <u>nejvhodnější marker pro detekci raných fází karcinomu ovaria</u>

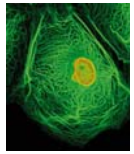
St. I karcinomu ovaria

Stage 1 Ovarian Cancer		Sensitivity at	
Marker combination	**ROC-AUC**	**95% Specificity**	**98% Specificity**
CA 125	70,00%	15,10%	7,70%
HE4	76,50%	46,20%	30,80%
CA 72-4	74,40%	23,10%	23,10%
CA 125 + HE4	75,10%	39,50%	38,40%
CA 125 + CA 72-4	71,70%	30,10%	23,10%

Pozn.: uvedeny jsou hodnoty senzitivity při použití markeru pro primární diagnostiku; v případě sledování návratu choroby jsou hodnoty senzitivity vyšší (vč. CA 125)

LJ Havrilesky et al, Gynecol. Oncol 2008; 110: 374 - 382

HE4 a adenokarcinom endometria dělohy



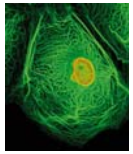
- podobně jako v případě karcinomu ovaria, také u adenokarcinomu děložní výstelky vykazuje HE4 nejvyšší senzitivitu ze všech používaných markerů, a to jak samostatně tak v kombinaci s ostatními markery

All Types and Stages of cancer		Sensitivity at	
Marker combination	**ROC-AUC**	**95% Specificity**	**98% Specificity**
CA 125	67,10%	24,60%	15,60%
HE4	78,70%	45,50%	36,70%
CA 72-4	55,00%	7,30%	4,40%
CA 125 + HE4	79,40%	50,10%	39,80%
CA 125 + CA 72-4	66,50%	24,60%	16,70%

Pozn.: uvedeny jsou hodnoty senzitivity při použití markeru pro primární diagnostiku; v případě sledování návratu choroby jsou hodnoty senzitivity vyšší (vč. CA 125)

R.G. Moore et al. / Gynecologic Oncology 110 (2008) 196–201

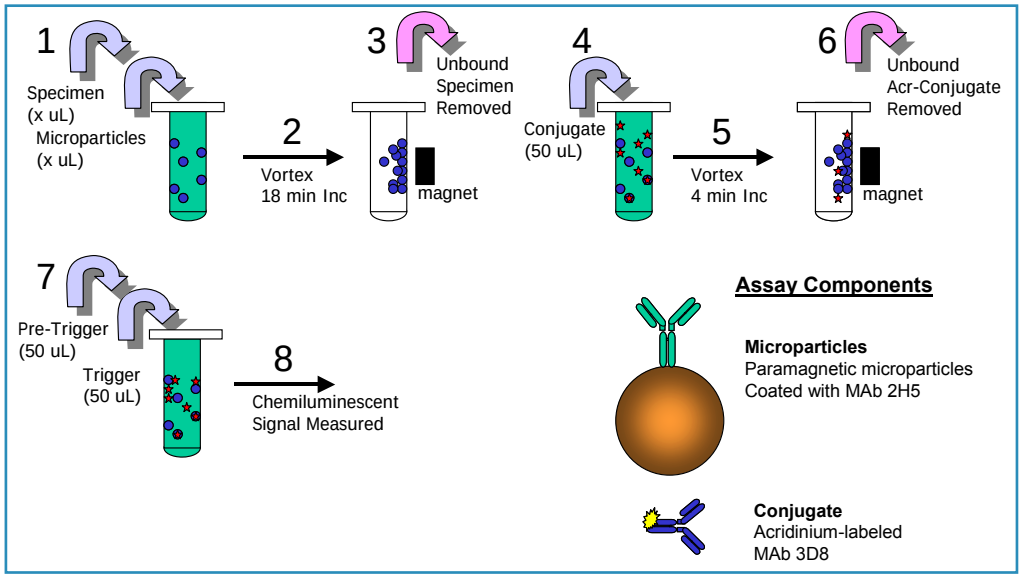
Stanovení HE4 metodou firmy Abbott



- plně automatizovaný test na *i* analyzátorech ARCHITECT (Chemiflex)
- 2krokový formát metody zvyšující specificitu a senzitivitu testu
  - redukce vlivu interferujících látek (zejména HAMA) a hook efektu
- výsledky do 28 minut
- využití MAb Fujirebio Diagnostics

FUJIREBIO Diagnostics, Inc.

- uvedení na trh v 2 pol. r. 2009



MPO – nový prognostický ukazatel vzniku kardiovaskulárních příhod

Abbott Diagnostics

Úvod – kardiovaskulární onemocnění a ateroskleróza

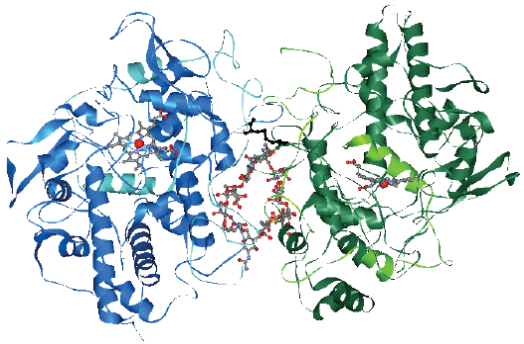
- Kardiovaskulární onemocnění jsou dominující příčinou úmrtí v průmyslově vyspělých zemích (cca 50% všech úmrtí; na celém světě asi 20*%;údaje WHO)*
- Mezi nejběžnější postižení patří *ischemická choroba srdeční*, projevující se řadou klinických stavů které se označují jako *akutní koronární syndrom* (AKS). Jeho nejčastějšími formami je *nestabilní angina pectoris* a *infarkt myokardu* (IM).
- Příčinou ischemie srdečního svalu je poškození koronárních tepen - **ateroskleróza**, chronický patologický proces poškozující cévní stěnu depozity a vedoucí ke vzniku tzv. *stabilního sklerotického plátu*
- Postupně dochází k infiltraci plátu monocyty a neutrofily, které produkují prozánětlivé cytokiny, proteolytické enzymy a **myeloperoxidázu**. Jejich působením dochází k přeměně plátu na tzv. *nestabilní (vulnerabilní) plát*, jeho ruptuře a vzniku trombu, který uzavře průsvit cévy – vzniká akutní cévní příhoda, např. IM.

Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008
Honore, et al. Inten Care Med 2007

Myeloperoxidáza - MPO

- enzym ze skupiny peroxidáz, který je produkován složkami imunitního systému – je obsažen ve fagocytujících monocytech a neutrofilech (3x více) v místě zánětu

- tetramer o molekulové hmotnosti asi 150 kDa, který obsahuje molekuly hemu (hemoprotein) – to způsobuje zelenavé zbarvení sekretů obsahujících neutrofily (hnis)



- <u>tradičně zdůrazňována antimikrobiální aktivita MPO</u>:

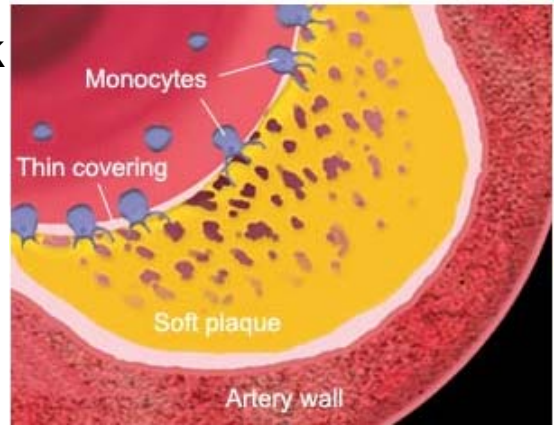
- při aktivaci leukocytů fagocytózou jsou v nich vytvářeny volné radikály a další reaktivní formy kyslíku (tzv. respirační vzplanutí), které jsou za katalytického působení **MPO** přeměňovány na kyselinu chlornou (až 50x účinnější v zabíjení mikrobů než peroxid vodíku)

Meuwese et al. 2007: Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals; Journal of the American College of Cardiology 50; 2; 159 – 165

Apple et al. 2005: Future Biomerkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome; Clin Chem 51:5; 810 - 824

Myeloperoxidáza - MPO

- výskyt MPO byl prokázán v aterosklerotickém plátu v důsledku jeho infiltrace fagocytujícími leukocyty ([1,4])
- MPO podporuje zánětlivou reakci a podílí se na progresi aterosklerózy – způsobuje destabilizace plátu a náchylnost k jeho ruptuře ([1,4])
- část enzymu je rovněž uvolněna do krevního oběhu kde je detekována
- **Stanovení MPO je ukazatelem ([1,2,3]):**



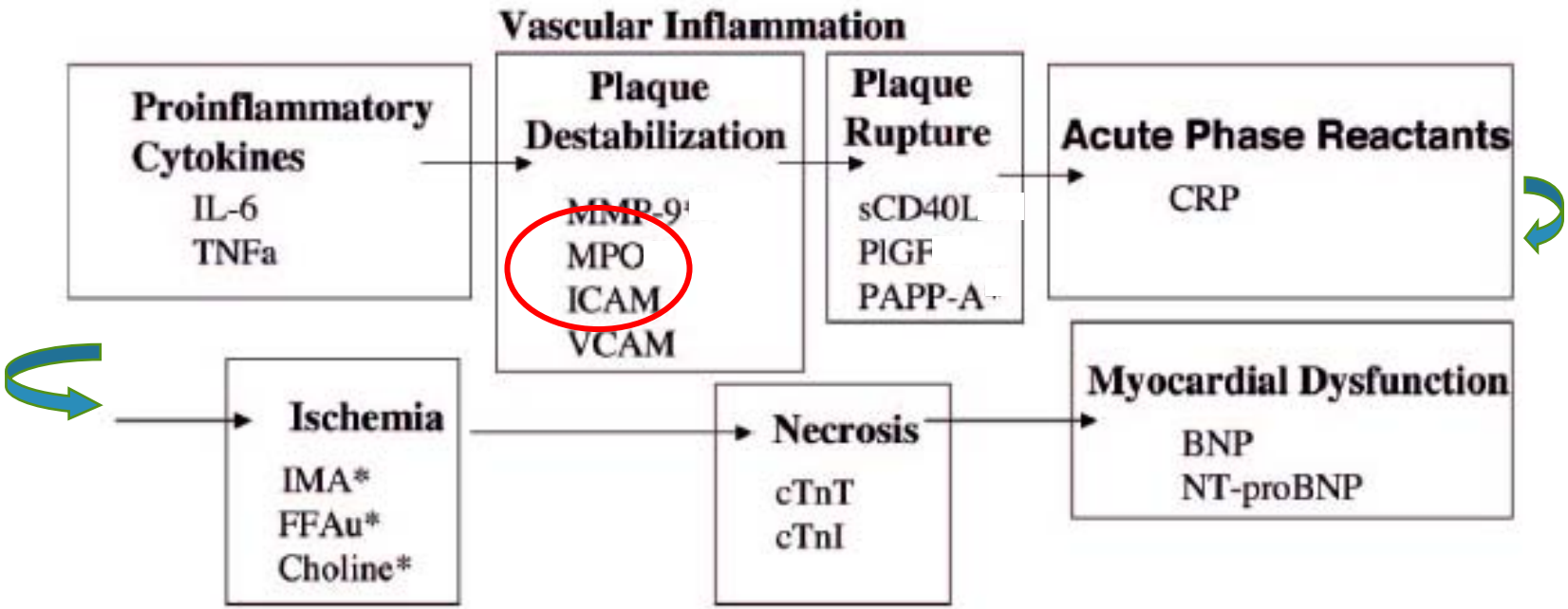
- přítomnosti nestabilního plátu

- <u>prediktorem</u> vzniku budoucích kardiovaskulárních příhod

- horší <u>prognóza</u> osob s AKS (ale i známkami kardiální insuficience či zdánlivě zdravých) ve srovnání s těmi, u kterých nebyla plazmatická hladina MPO zvýšena

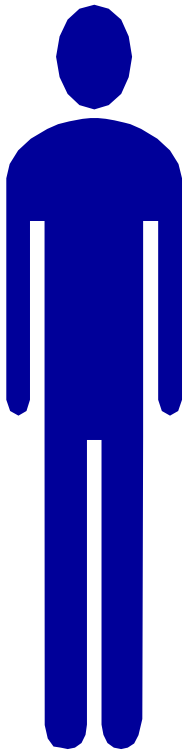
1. Meuwese et al. 2007: Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals; Journal of the American College of Cardiology 50; 2; 159 – 165
2. Baldus et al. 2003: Myeloperoxidase Serum Levels Predict Risk in Patients With Acute Coronary Syndromes; Circulation 108; 1440 - 1445
3. Brennan et al. 2003: Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain; N Engl J Med 349; 1595 - 1604
4. Apple et al. 2005: Future Biomerkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome; Clin Chem 51:5; 810 - 824

MPO - biochemický profil aterosklerózy



Apple et al. 2005: Future Biomerkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome; Clin Chem 51:5; 810 - 824

Využití MPO v klinické praxi



Pacienti s bolestí na hrudi

(kombinace s cTnI)

Primární cílová skupina (zejména pacienti s AKS)

Srdeční selhání (kombinace s BNP)

Zdraví pacienti (stanovení rizika)

Sekundární cílová skupina

MPO má prognostický význam s ohledem na vznik dalších koronárních příhod a celkové přežití nemocných

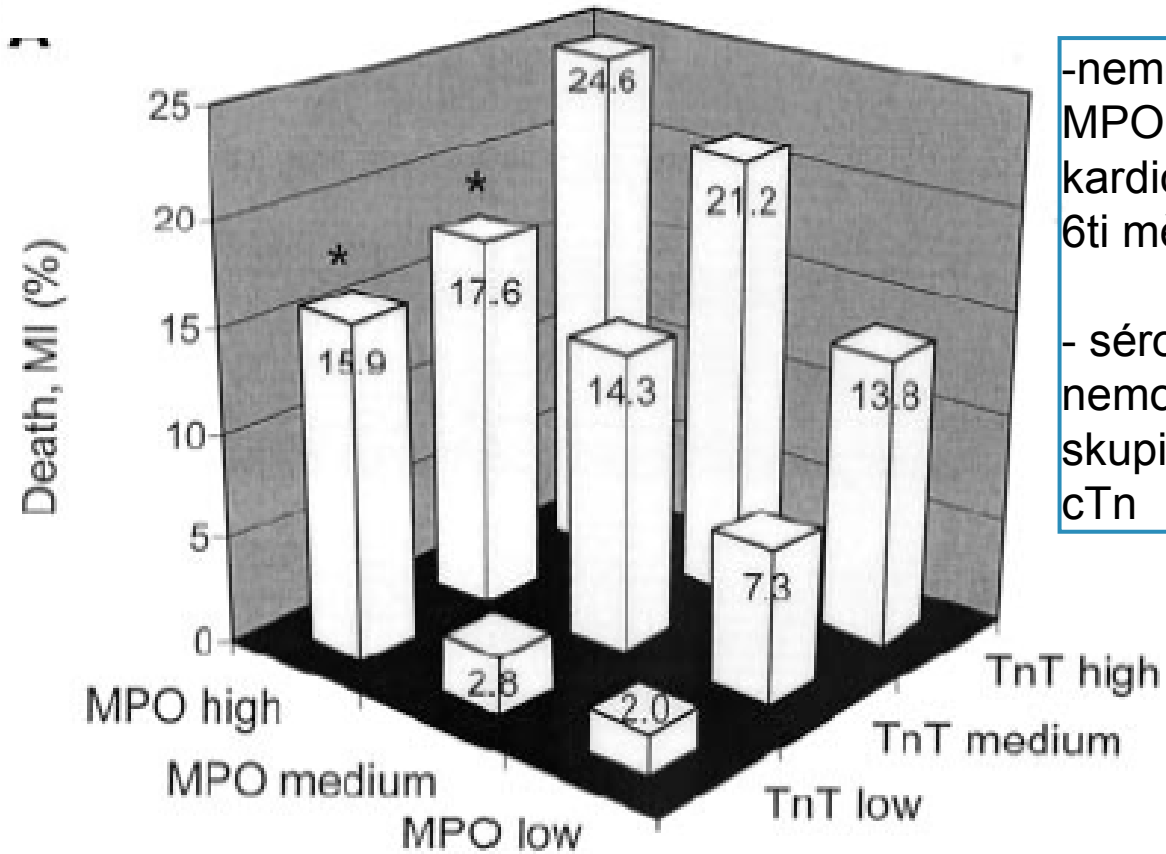
Jeho koncentrace je zvýšena dříve a nezávisle na ostatních markerech (cTn, CK-MB,…)

Meuwese et al. J Am Coll Cardiol, 2007; 50, 159-65
Baldus et al, Circulation, 2003; 108, 1440-1445
Brennan et a., NEJM, 2003, 349, 1595-604

Abbott Diagnostics

Využití MPO v klinické praxi - prognostická hodnota u pacientů s AKS

Prediktivní hodnota MPO v kombinaci se stanovením cTn



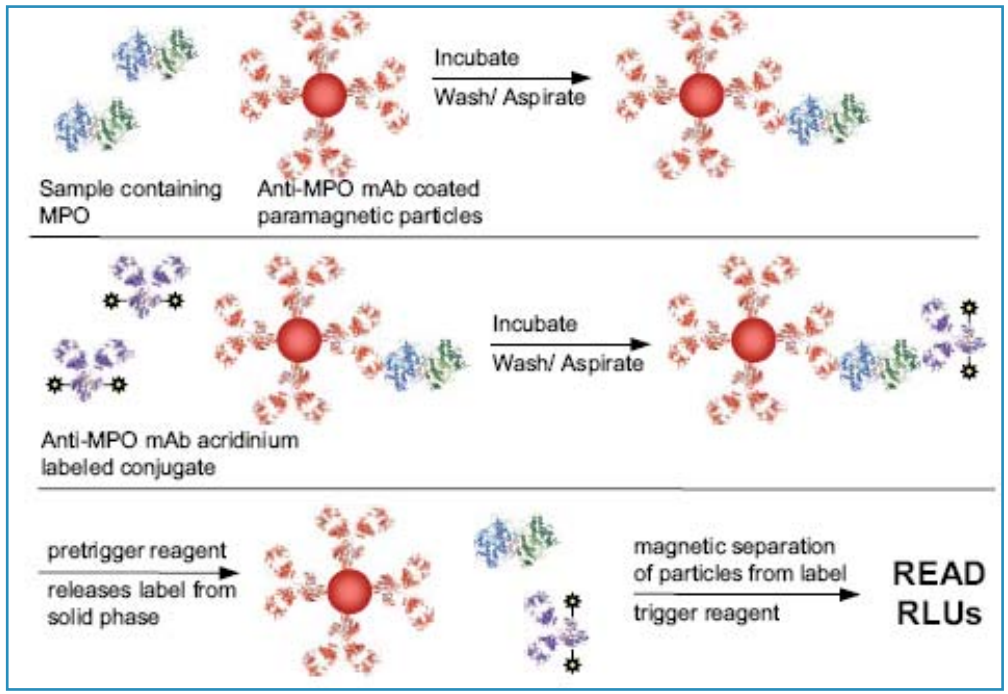
-nemocní se zvýšenou koncentrací MPO měli vyšší riziko dalších kardiovaskulárních příhod během 6ti měsíčního sledování

- sérové hladiny MPO identifikovaly nemocné se zvýšeným rizikem i ve skupině osob s normální hladinou cTn

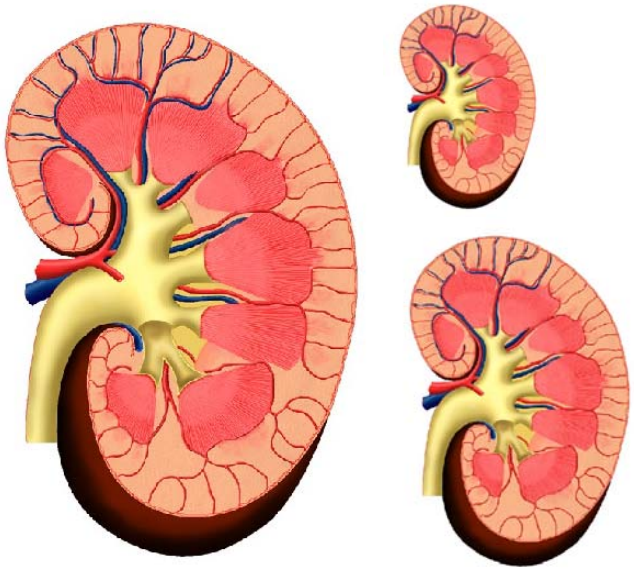
Baldus S et al, Circulation, 2003; 108 (12):1440 - 1445

Stanovení MPO metodou firmy Abbott

- první plně automatizovaný test na *i* analyzátorech ARCHITECT (Chemiflex)
- 2krokový formát metody
- Možnost STAT protokolu (výsledky do 15,6 minut)
- test je k dispozici



NGAL – nový biomarker v diagnostice akutního renálního poškození



Abbott Diagnostics

Úvod – akutní renální poškození (AKI)

- Akutní renální poškození („acute kidney injury“ – AKI; označuje se také jako akutní renální selhání; „acute renal failure – ARF“) je život ohrožující stav spojený s rychlým (v řádu několika hodin až dnů) poklesem funkce ledvin (snížení jejich vylučovací schopnosti), kdy záhy dochází k oligurii
- AKI začíná obvykle asymptomaticky a bývá diagnostikováno až na základě laboratorního nálezu
- Diagnóza AKI je dnes obvykle založena na vzestupu sérového kreatininu (procentuální nárůst koncentrace o 50%), poklesu GFR a sledování diurézy (snížení produkce moči - oligurie; množství moče při AKI < 400 ml/ den) – nejčastější klasifikace **RIFLE**

Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008
Honore, et al. Inten Care Med 2007

Úvod – akutní renální poškození (AKI)

RIFLE – klasifikační kritéria rozdělení AKI do kategorií na základě laboratorních nálezů (vzestup koncentrace sérového kreatininu, pokles glomerulární filtrace a diuréza)

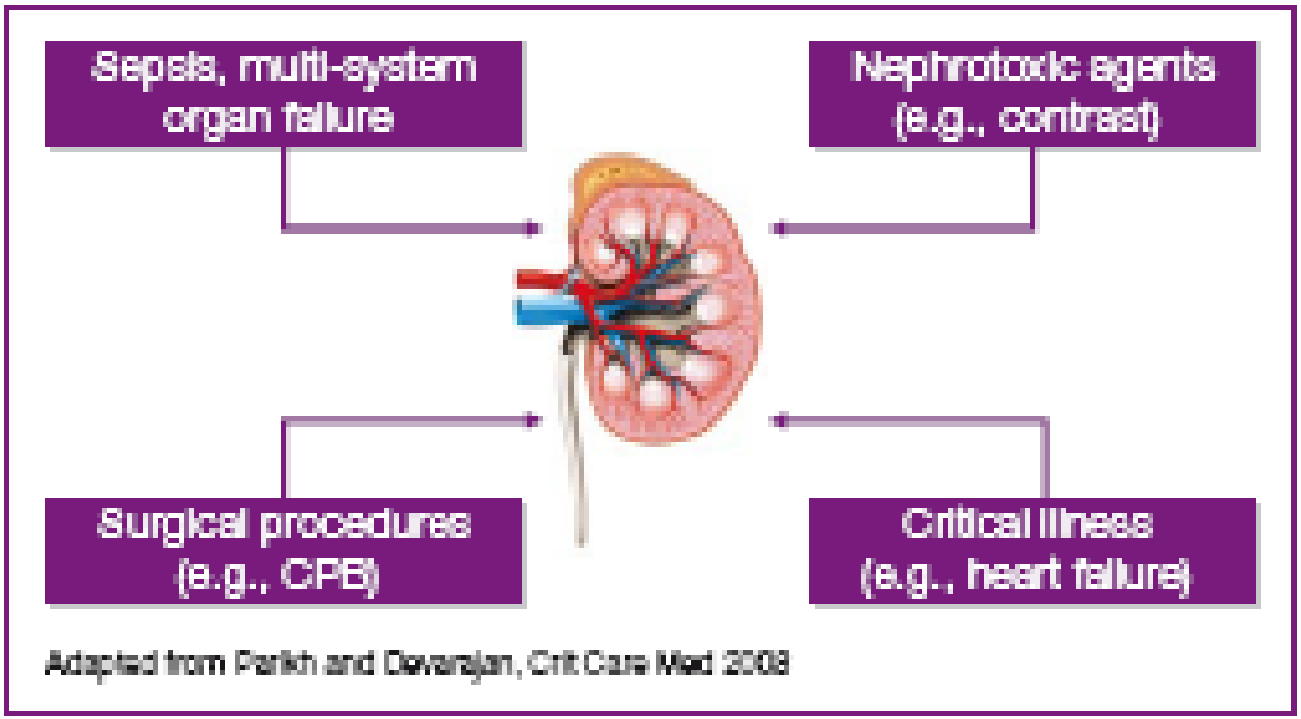
RIFLE criteria define the degree of acute kidney injury as determined by serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR) and urinary output criteria. The acronym RIFLE means risk, injury, failure, loss and end stage renal disease. R, I, and F are acute criteria, whereas L and E can only be assessed during the course of the disease *(Bellomo et al., Crit. Care 2004; 8: R204)*.

Classification of acute kidney injury subject to RIFLE criteria	RIFLE category	Criteria	
Acute classification	Risk	Acute increase of serum creatinine, greater than 1.5 fold or 25% decline of GFR	Urine output < 0.5 ml/kg/h for at least 6 hours
	Injury	Acute increase of serum creatinine, greater than twofold or 50% decline of GFR	Urine output < 0.5 ml/kg/h for at least 12 h
	Failure	Acute increase of serum creatinine, greater than threefold or 75% decline of GFR	Urine output < 0.3 ml/kg/h for at least 24 h or anuria for at least 12 h
Classification of the outcome	Loss	Persistent kidney injury for > 4 weeks	
	ESRD (End stage renal disease)	Dialysis-requiring renal failure for > 3 months	

Schmidt-Ott, 2009

Úvod – akutní renální poškození (AKI)

- AKI vzniká jako komplikace spojená s řadou onemocnění, v ohrožení jsou zejména hospitalizovaní pacienti v intenzivní péči (uvádí se cca 5% - 30 %) incidence dramaticky vzrůstá
- vysoká mortalita (50 - 80%); neléčeno může dojít k ireverzibilnímu poškození renálního parenchymu; a vzniku chronického poškození ledvin
- Při včasné diagnostice je toto poškození z velké části reverzibilní

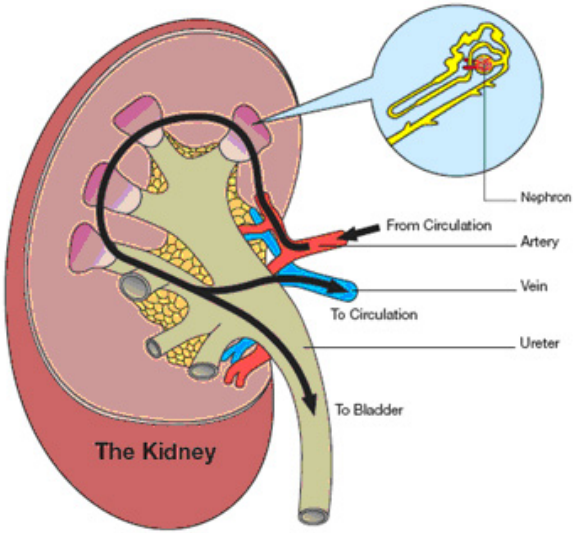


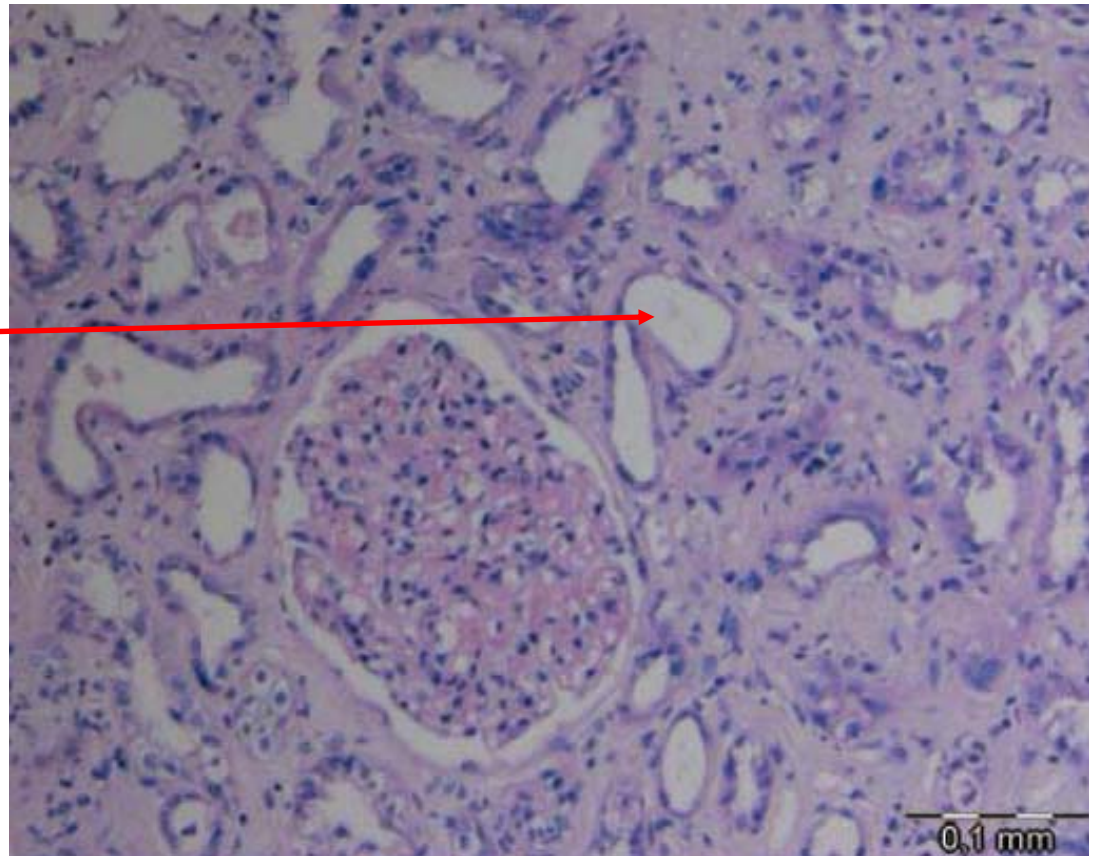
Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008
Honore, et al. Inten Care Med 2007

Schéma z Parikh and Devarajan, Crit Care Med 2008

Abbott Diagnostics

Akutní renální poškození - histologie





Typický histologický obraz akutního poškození ledvin. Charakteristická je přítomnost rozšířených ledvinových tubulů s regresivními změnami (tubulární nekróza) indikující strukturální poškození renálního parenchymu

Historie diagnostiky AKI

	Evoluce v diagnóze IM	Evoluce v diagnóze AKI
1950's	WBC Count	Měření změn SCr
1960's	LDH	↓
1970's	CK	
1980's	CK-MB	
1990's	Troponin T	
2000	Troponin I	Měření změn SCr

V posledních 50 letech nedošlo k zásadnímu posunu v diagnostice akutního renálního poškození zejména proto, že dosud chyběl vhodný (časný, dostatečně senzitivní a specifický) biomarker

Současný stav diagnostiky AKI a jeho omezení

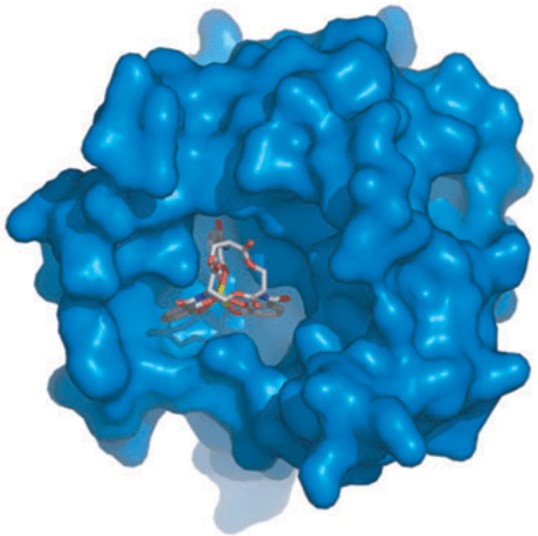
- diagnóza akutního renálního poškození je v současnosti založena zejména na vzestupu koncentrace sérového kreatininu
- kreatinin není nejvhodnější marker pro sledování akutních změn funkce ledvin
- Nárůst kreatininu je pozorován obvykle nejdříve až 24 – 72 hodin po začátku poškození, kdy již 50% funkce ledvin může být ztraceno
- Vzestup hladiny sérového kreatininu je pozorován i u faktorů které nesouvisejí s poškozením ledvin
- <u>nutnost získání nového biomarkeru, který bude</u> (podobně jako cTn u IM):

1. *schopen zachytit renální poškození v časných stádiích*
2. *specifický vzhledem k renálním funkcím*
3. *snadno stanovitelný (praktické využití)*

Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, *et al*. Clin J Am Soc Nephrol 2008
Honore, *et al*. Intensive Care Med 2007

Co je NGAL?

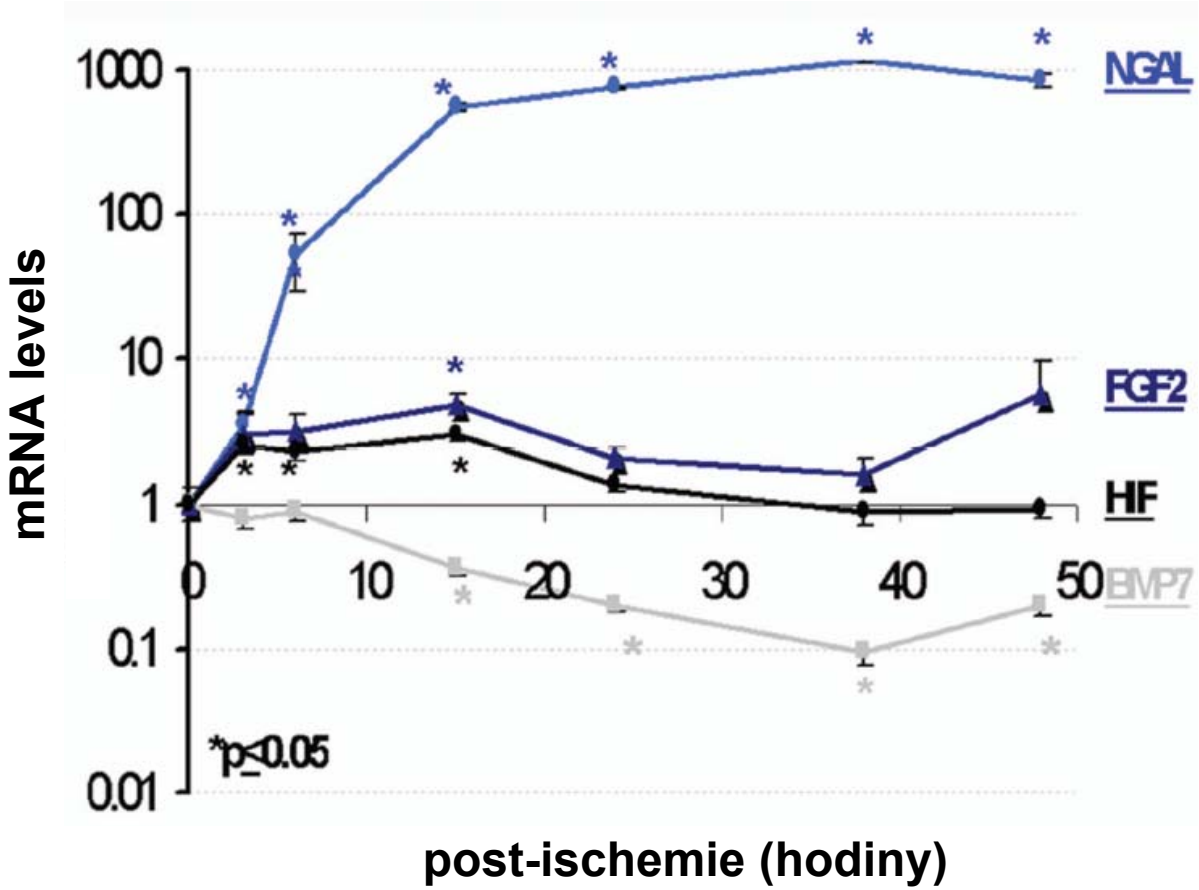
- NGAL (Neutrophil gelatinase-asscociated lipocalin; syn. lipocalin-2, siderocalin) je člen lipokalinové rodiny proteinů
- Tento protein (25kDa) byl objeven v neutrofilů, význam v boji proti bakteriální infekci
- Studie na zvířatech ukázaly že NGAL je jedním z prvních proteinů, který se objevuje v ledvinách při nefrotoxických či ischemických podnětech
- Další studie ukázaly že NGAL detekovaný v moči je časným markerem akutního renálního poškození při různých stavech (nárůst koncentrace do 2 hodin) – zhoršující se stav aktivity ledvin se projevuje zvýšením hladiny NGAL v moči



Krystalická struktura NGAL vázaného na Fe(III)-Enterobactin (Fishbach, et al. Nat Chem Biol 2006)

Honore, *et al*. Intensive Care Med 2007
Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, *et al*. Clin J Am Soc Nephrol 2008

Syntéza NGAL ischemickou ledvinou



(basic fibroblast growth factor)

(hypoxia-inducible factor)

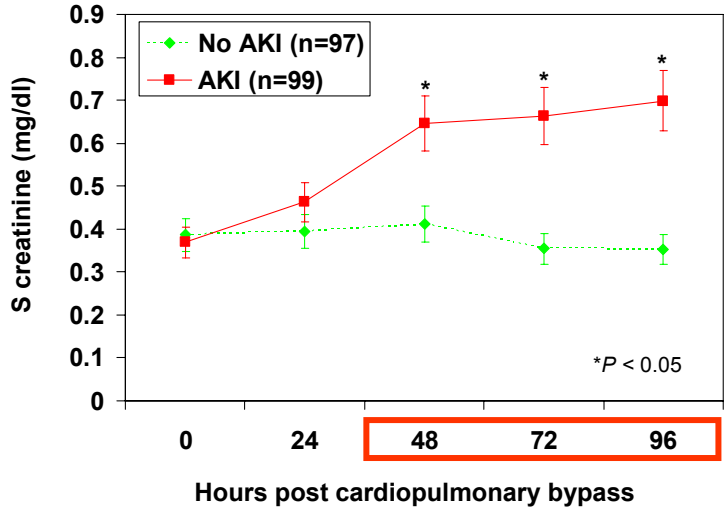
(bone morphogenic protein 7)

Adapted from: Schmidt-Ott, *et al*. JASN 2007

Vzestup hladiny NGAL po CPB

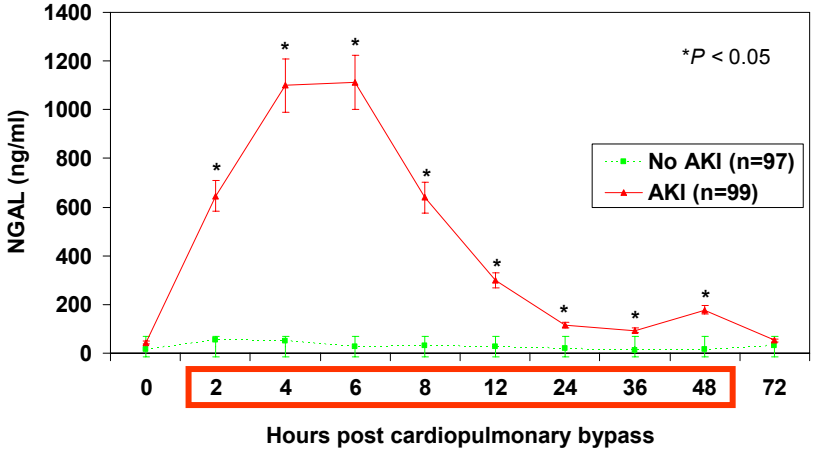
Měření hladiny sérového kreatininu v různých časových intervalech po CPB.

AKI je definováno jako 50% zvýšení hladiny sérového kreatinu od baseline.



Měření hladiny NGAL v moči na analyzátoru ARCHITECT v různých časových intervalech po CPB

AKI je definováno jako 50% zvýšení hladiny sérového kreatinu od baseline.



AUC: 0.93 0.96 0.98 0.94

Stanovení NGAL v moči = časný prediktivní biomarker AKI po CPB

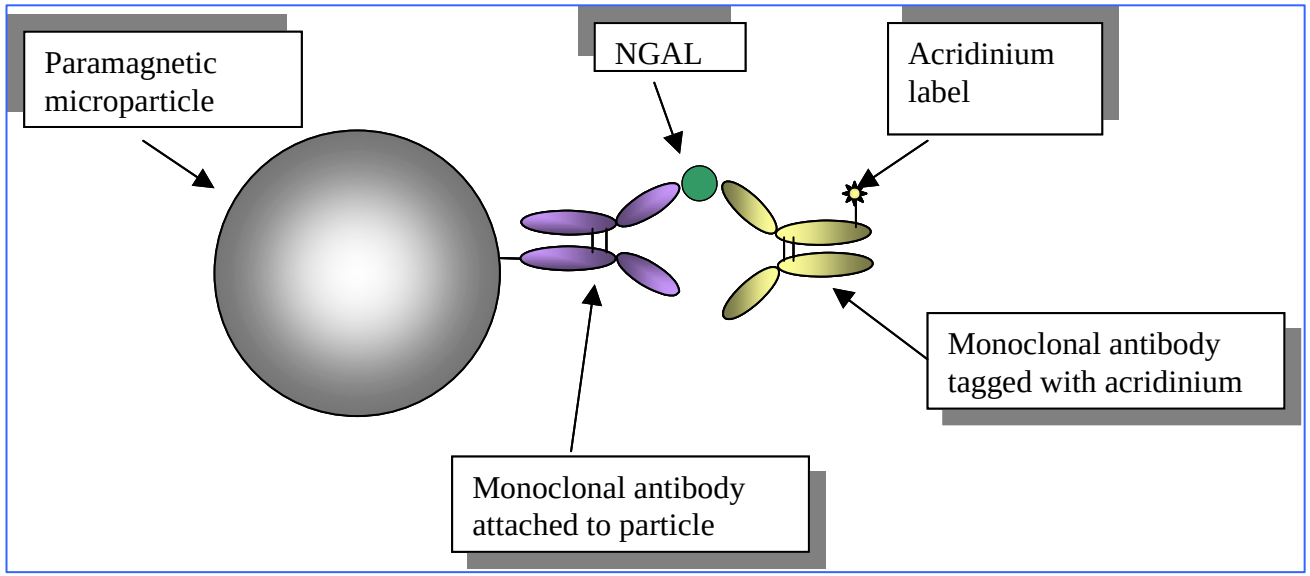
Koncentrace NGAL v moči vzrůstají výrazně časněji než sérový kreatinin

Bennett *et al.*, Clin J Am Soc Nephrol 2008

Abbott Diagnostics

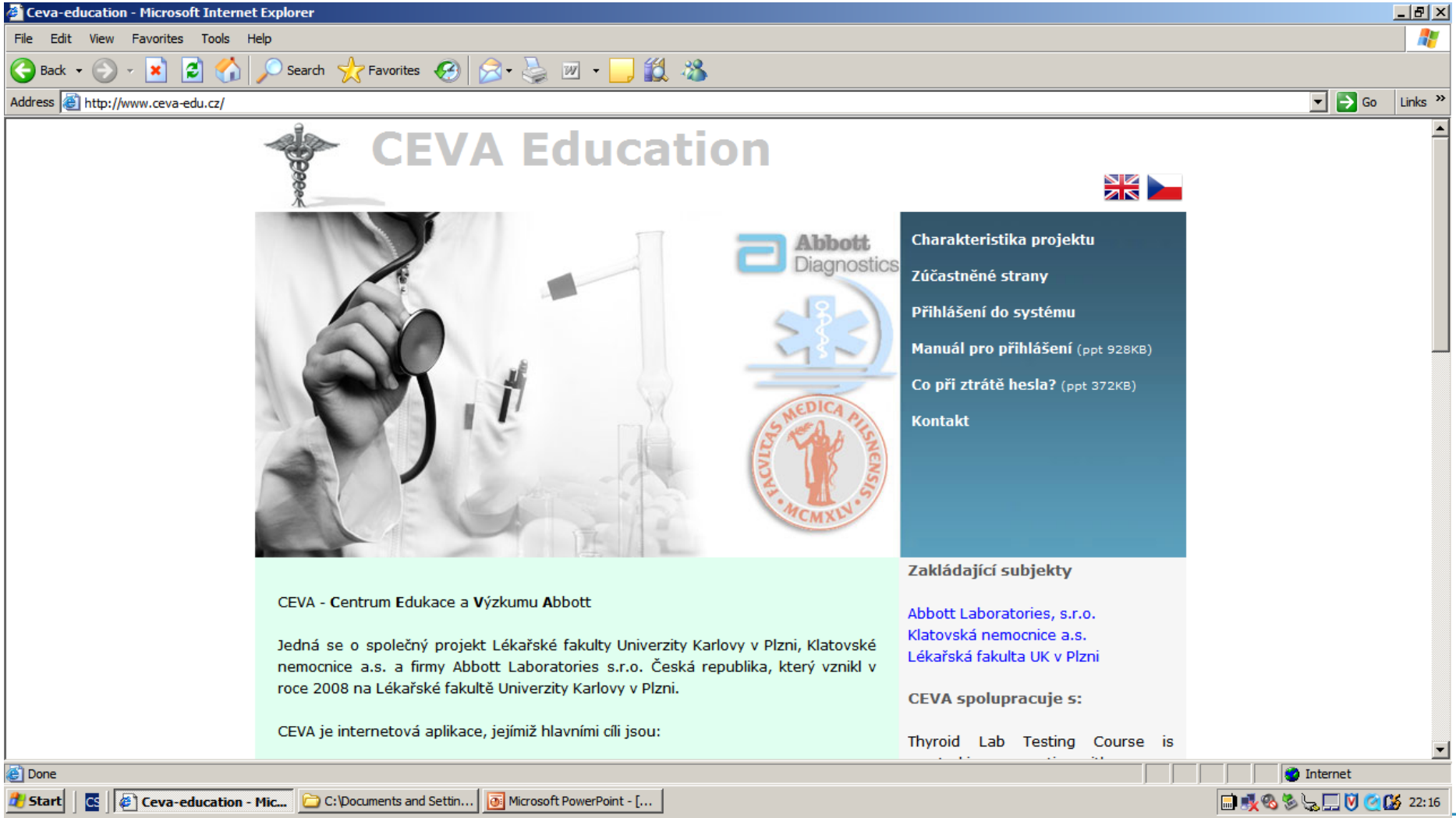
Stanovení NGAL metodou firmy Abbott

- první plně automatizovaný test na *i* analyzátorech ARCHITECT (Chemiflex)
- výsledky do 28 minut
- 2krokový formát metody
- uvedení na trh v 2 pol. r. 2009



CEVA

CEVA – nový rozměr vzdělávání pracovníků laboratoří



CEVA – nový rozměr vzdělávání pracovníků laboratoří

Projekt CEVA - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Back Search Favorites

Address http://www.ceva-edu.cz/moodle/ Go Links

CEVA Education

Nejste přihlášeni (Přihlásit se)

Čeština (cs)

Hlavní menu

- Zpět na stránky CEVA
- Manuál - přihlášení do systému
- Jak postupovat při ztrátě hesla
- Zápis do kurzu
- Kontakt

Kategorie kurzů

- Laboratorní vyšetření v kardiologii (kardiomarkery)
- Tyreoidální diagnostika
- Analytické systémy ARCHITECT a AxSYM a kontrola kvality
- Novinky z Abbott Diagnostics
- Ostatní

Vyhledat kurzy ...
Všechny kurzy ...

Vítáme Vás na stránkách Centra Edukace a Výzkumu Abbott!

Pro **registraci** do systému CEVA je nutné vyplnit **registrační formulář**.

Pro **vstup** již registrovaných uživatelů použijte odkaz v pravém horním rohu.

Děkujeme za Vaši přízeň a přejeme hodně podnětů při užívání našeho systému. V případě problémů kontaktujte manažera projektu.

- Otevřené diskusní fórum
- Foto introduction CEVA 25.11.2008 v rezidenci velvyslance USA
- TISKOVÁ ZPRÁVA ČTK - prezentace 25.11.2008

Kategorie kurzů

Pro **VSTUP DO KURZU** klikněte na jeho název!

Vytvoření společného výzkumného a edukačního centra zúčastněných subjektů:
LF UK v Plzni – Ústav klinické biochemie a hematologie
Klatovská nemocnice a.s. - Oddělení klinických laboratoří
ABBOTT Laboratories, Praha – Diagnostics Division

Kalendář

Připojení uživatelé

(posledních 5 minut)
Žádný

Done Internet

Start Projekt CEVA - Micros... C:\Documents and Settin... Microsoft PowerPoint - [... 22:19

CEVA – nový rozměr vzdělávání pracovníků laboratoří

Kurz: Novinky z Abbott Diagnostics - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Back Search Favorites

Address http://www.ceva-edu.cz/moodle/course/view.php?id=17 Go Links

Fóra
Studijní materiály

Prohledat fóra

Proveď

Pokročilé vyhledávání

Moje kurzy

Laboratorní vyšetření v kardiologii (kardiomarkery)
Tyreoidální diagnostika
Analytické systémy ARCHITECT a AxSYM a kontrola kvality
Novinky z Abbott Diagnostics

Všechny kurzy ...

NOVINKY Z ABBOTT DIAGNOSTICS

Cílem tohoto kurzu je přinést zákazníkům společnosti Abbott nejnovější informace o produktech diagnostické divize, seznámit je se zkušenostmi a postřehy uživatelů výrobků Abbott a konečně informovat je o zajímavých událostech spojených s firmou Abbott. Tento kurz je internetovou podobou časopisu, po kterém v minulosti volala řada z Vás, zákazníků firmy Abbott. Je zároveň formou interaktivní, proto budeme vděčni za jakékoliv náměty, připomínky či dotazy, které můžete vznést prostřednictvím diskusních fór.

Konzultant:

RNDr. Jan Trbušek, Ph.D., Abbott Laboratories, s.r.o.

Obsah kurzu:

1. Nové produkty Abbott Diagnostics
   1.1. Nové testy
   1.2. Nové analyzátory
2. Naši zákazníci a Abbott Diagnostics – názory, postřehy a zkušenosti uživatelů s produkty Abbott
3. Ze života Abbott Diagnostics

Polož dotaz zástupci firmy Abbott
Disní fórum

1 **Nové produkty Abbott Diagnostics**

1.1. Nové testy

Kalendář

duben 2009

Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Globální události
Události kurzu
Skupinové události
Osobní události

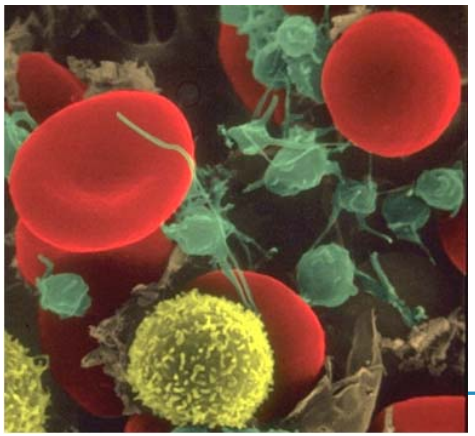
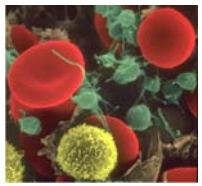
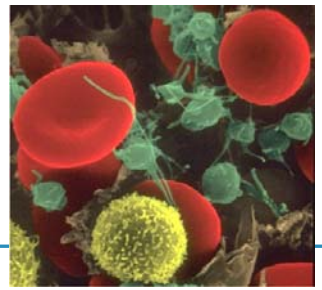
Done Internet

Start Kurz: Novinky z Abbot... C:\Documents and Settin... Microsoft PowerPoint - [... 22:21

Abbott Diagnostics

Registrujte se na adrese

WWW.CEVA-EDU.CZ

Děkuji Vám za pozornost!

Hematologie a „First-Pass Efficiency“