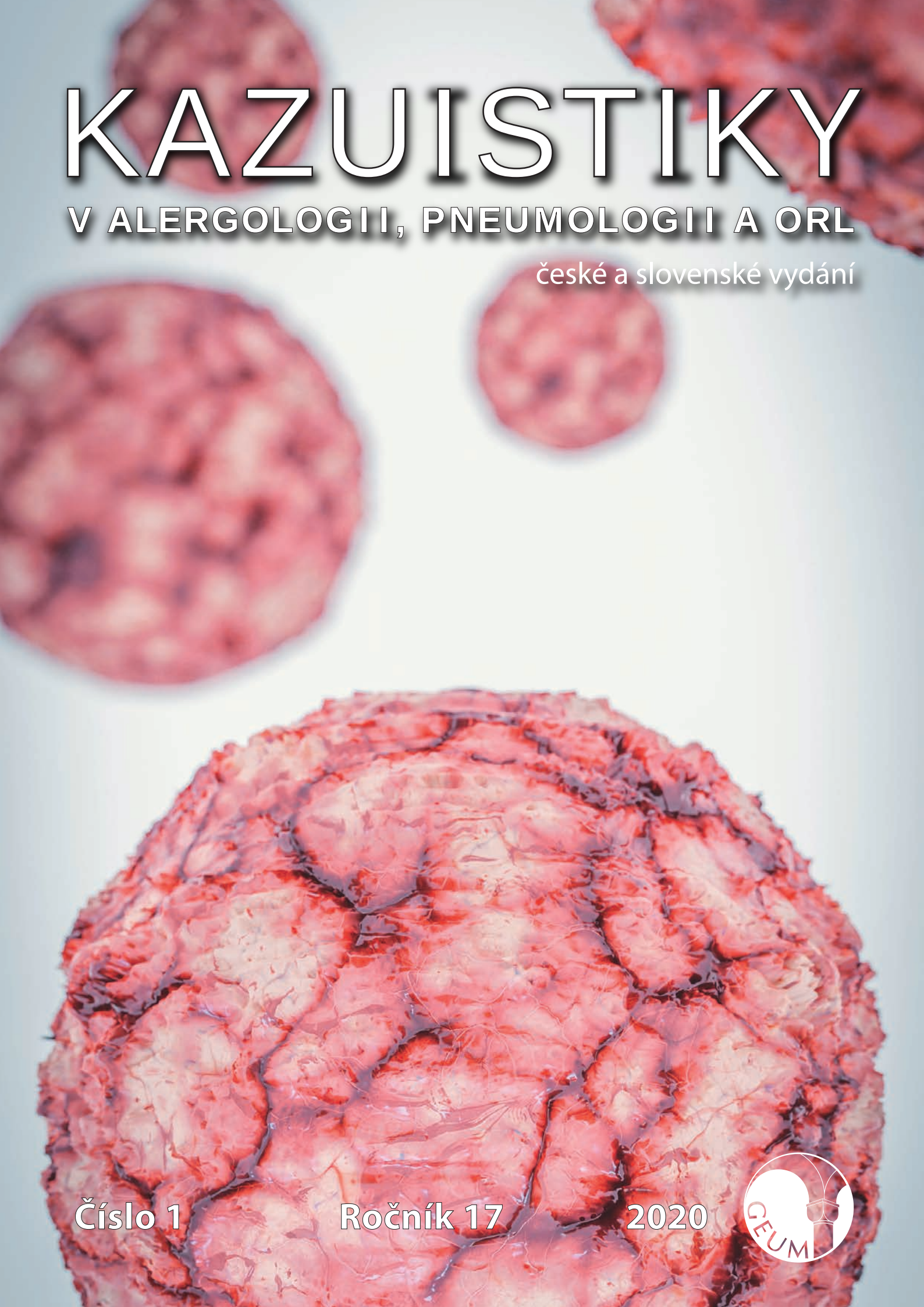
KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání



Číslo 1 Ročník 17 2020

GEUM

Anton Semjonovič Makarenko a požár na poště

Editorial



Můj původní editorial jsem věnoval šmejdským praktikám pošty, jejímu novému triku nazvanému „prioritní dopis“ a nechutné personální a zaměstnanecké politice této instituce. Čas mne ale doběhl a předběhl. Namísto tradiční chřipkové epidemie, na kterou u nás podle údajů ÚZIS každoročně onemocní téměř milion lidí a zemře 1 500 osob[1], přišla epidemie jiného viru. Viru, který u zasažených většinou postihne plíce, u zbytku společnosti mozek.

A tak je vše jinak. Tedy úplně všechno ne – šmejdské praktiky zůstaly, dopisy a balíky stále končí kdoví kde bez pokusu je doručit, jen nyní je to jaksi v pořádku, protože pošťáci přeci bojují v první linii a hrdinně nasazují své životy.

Česká pošta dostává státní dotace v řádu miliard korun ročně a je třetím největším zaměstnavatelem podle počtu zaměstnanců (prvním je stát, druhým Agrofert) v republice. Takže vlastně druhým největším zaměstnavatelem. Česká pošta je státní podnik strategického významu. Pošta je podobně důležitá jako jsou elektrárny, nemocnice a armáda. Aktuální stav České pošty by se dal, pokud budu slušný, nazvat hrdinným chaosem.

Před 25 lety jsem přečetl vše, co bylo do češtiny přeloženo ze spisů ukrajinského pedagoga Antona Semjonoviče Makarenka. Těch knih bylo docela dost, proto nejsem schopen aktuálně dohledat, zda úryvek, na který si vzpomínám, byl z Pedagogické poémy, Vlajek na věžích či jiné knihy. Ale naprosto přesně si pamatuji, že to bylo „vpravo dole“.[2]

A. S. Makarenko byl pedagog, který vedl komunu bývalých dětských delikventů, něco mezi pasťákem a dětským domovem pro bezprizorné. Zorganizoval v něm samosprávu a naučil děti postarat se o sebe i o druhé. Základem byl pozitivní přístup a samoorganizace a samospráva. V jiném dětském domově vypukl požár a jeho ředitel statečně a s nasazením svého života osobně zachránil z plamenů několik dětských svěřenců. Za své hrdinství byl vyznamenán.

Anton Semjonovič Makarenko, když se o tomto případu doslechl, prohlásil, že zmiňovaného ředitele (zodpovědného za své svěřence) měli zavřít nebo přinejmenším vyhodit. Správný ředitel totiž při požáru nikde nepobíhá, sedí ve své pracovně, vydává pokyny a organizuje záchranné práce. Všichni svěřenci vědí co mají dělat, krizovou situaci mají nacvičenou. Nikdo nezmatkuje, škody jsou minimální, hrdinství není potřeba.

To už se ale netýká jen České pošty. Obávám se, že nám tu vzniká celá společnost hrdinů. Hrdinů, kteří až se vzbudí, zjistí, že jsou v lágru. Modlím se, aby se mé obavy nenaplnily zcela.

S přáním krásného jara

Karel Vizner
karelvizner@geum.org

1. Kynčl, J. Chřipka v kontextu aktuálních opatření u koronaviru. ÚZIS, 10.3.2020 (online: http://www.szu.cz/tema/prevence/je-koronavirus-jako-chripka) [cit. 24. 3. 2020]
2. Makarenko, A. S. Pedagogická poema. Praha: SPN, 1952.

KAZUISTIKY
V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Časopis pro alergology, pneumology, lékaře ORL, praktické lékaře a pediatry

Ročník 17.
Číslo 1
ISSN 1802-0518
registrační číslo MK E 15473

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.
prim. MUDr. Jarmila Fišerová
doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.
MUDr. Pavel Jansa
prim. MUDr. Viktor Kašák
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
MUDr. Jindřich Pohl
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.

Šéfredaktorka:
Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

Redakce:
Mgr. Karel Vízner
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Mašková
e-mail: overovani@geum.org

Vydavatel – poštovní kontakt:
(autorské příspěvky a předplatné)
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
e-mail: geum@geum.org
tel.: +420 721 639 079

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
slukova@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Foto na obálce:
Shutterstock

Obsah

Karel Vízner
Editorial 1

Zuzana Roháčová, Petra Martincová, Martina Víchová, Libor Fila, Jan Beroušek, Oto Melter, Vojtěch Suchánek
Pneumonie vyvolaná (ne)obyčejným stafylokokem 7

Tamara Michalčíková, Kateřina Neumannová, Jan Dygrýn, Pavla Horová, Martin Dvořáček
Telerehabilitace přispívá k prodloužení doby setrvání účinků plicní rehabilitace 12

Martina Kravčáková, Peter Fabian
Chronická pľúcna aspergilóza – kazuistiky z praxe 19

Karel Vízner
ARIA 2019
Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA?
Komentář – Petr Čáp 25

Katarína Dostálová
Ako zvoliť tú správnu biologickú liečbu pre pacienta s overlap fenotypom ťažkej alergickej a eozinofilnej astmy? 31

Dupilumab a chronická rinosinusitida s nosními polypy
Studie SINUS-24 a SINUS-52 38

Vladimír Bartoš, Milada Kullová, Martina Bobrovská, Pavol Slávik
Kazuistický prípad zriedkavého kolízneho karcinómu kože v preaurikulárnej oblasti 40

Alexander Kreze, Katarína Sedláková, Kristína Klemperová,
Kristýna Tresnerová, Jana Roulová
Úspěšné vynechání glukokortikoidní terapie u pacienta s těžkým asthma bronchiale po zavedení léčby mepolizumabem 44

Lenka Sedláčková, Martin Kolář, Miloslav Smilek, Vladimír Baláž, Vlastimil Kempe
Alergie na chlorhexidin jako příčina perioperační anafylaxe 46

Mepolizumab u těžkého eozinofilního astmatu – vliv na kvalitu života spojenou se zdravím Výsledky studie MUSCA 51

Přímé srovnání účinnosti dvou různých fixních kombinací LAMA/LABA v léčbě CHOPN 53

29. kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie 54

Stanislav Losse
Zemřel pan profesor MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP 55

Pneumonie vyvolaná (ne)obyčejným stafylokokem

Zuzana Roháčová[1], Petra Martincová[1], Martina Víchová[1], Libor Fila[1], Jan Beroušek[2], Oto Melter[3], Vojtěch Suchánek[4]

[1]Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
[3]Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha
[4]Klinika zobrazovacích metod, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Nekrotizující pneumonie způsobená kmenem *Staphylococcus aureus* s produkcí Panton-Valentinova leukocidinu (PVL-SA) je v České republice prozatím raritní diagnóza, ovšem kvůli fulminantnímu průběhu s vysokou mortalitou představuje závažný problém. Vzhledem k rostoucí celosvětové incidenci je pravděpodobné, že se s touto diagnózou budeme v budoucnu potýkat častěji. Postihuje většinou mladší jedince v návaznosti na virovou respirační infekci s rychlým vznikem septického šoku a respiračním selháním. Základem pro diagnostiku je důkaz genů pro PVL metodou PCR. Neexistují jednoznačné doporučené postupy pro léčbu, jako lék volby se jeví linezolid a klindamycin. V kazuistice přinášíme první potvrzený případ v historii našeho pracoviště.

Klíčová slova

- Staphylococcus aureus
- Pantonův-Valentinův leukocidin
- nekrotizující pneumonie
- neutropenie
- linezolid

Summary

Pneumonia caused by (un)common Staphylococcus

Necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin production is a temporary and rare diagnosis in the Czech Republic. It is a serious problem due to the fulminant course with high mortality. Given the increasing worldwide incidence, it is likely that we will have to deal with this diagnosis more often in the future. It primarily affects younger individuals following a viral respiratory infection with rapid septic shock and respiratory failure. The proof of PVL genes by PCR method is the basis for diagnosis. There are no guidelines for treatment, but for now linezolid and clindamycin appear to be the drug of choice. In the case report we introduce the first confirmed case in the history of our workplace.

Keywords

- Staphylococcus aureus
- Panton-Valentine leukocidin
- necrotizing pneumonia
- neutropaenia
- linezolid

Úvod

Staphylococcus aureus patří mezi grampozitivní, koaguláza-pozitivní koky, které mají ve spektru svého působení na lidský organismus asymptomatické nosičství, běžné kožní infekce i život ohrožující septické stavy. Vyznačuje se schopností produkce široké škály faktorů virulence (toxin syndromu toxického šoku, exfoliatiny, hyaluronidáza, enterotoxiny, elastáza, adheziny, cytotoxiny, leukotoxiny, beta-laktamáza).[11]

Pantonův-Valentinův leukocidin (PVL) byl pojmenován podle londýnských vědců již v roce 1932.[5] Jedná se o extrémně agresivní tzv. „pore forming" cytotoxin, tvořený ze synergicky působících složek F (fast) a S (slow), který cílí na buněčnou membránu leukocytů, zejména neutrofilů, čímž způsobuje jejich lýzu a nekrotizaci tkání.[2] PVL produkuje méně než 5 % všech kmenů *S. aureus* (PVL-SA), přičemž ve většině případů se jedná o komunitně získané MRSA kmeny (CA-MRSA)[6] a MSSA kmeny (CA-MSSA).[1] PVL geny (LukS-PV a LukF-PV)[1] byly detekovány v největší míře u kmenů stafylokoků asociovaných s furunkulózou a s dalšími infekcemi kůže, s infekcemi měkkých tkání, kostí, kloubů a se závažnou nekroticko-hemo-

Panton Philip Noel (1877–1950) – britský lékař. Vystudoval medicínu v Cambridgi. Zaměřil se především na patologii a věnoval se přenosu infekcí. Jeho kniha *Klinická patologie* vyšla v několika vydáních. Stal se konzultantem pro patologii na ministerstvu zdravotnictví. Snažil se vybudovat centra pro transfúzi krve po celé Británii a zasazoval se o rozvoj laboratorních vyšetření nemocnic. Za zásluhy na poli válečné medicíny v době 2. světové války mu byl udělen šlechtický titul. Jeho jméno nese Panton-Valentinův leukocidin, toxin objevený v roce 1894, který Panton spolu s Francisem Valentinem v roce 1932 spojili s infekcí měkkých tkání. (zdroj informací: archiv redakce)

ragickou pneumonií.[2,6,9] Naopak tyto geny nebyly nalezeny v genomu kmenů způsobujících infekční endokarditidu, mediastinitidu, nozokomiální pneumonii, infekci močových cest, enterokolitidu nebo u kmenů spojených se syndromem toxického šoku.[6]

Nejzávažnějším projevem PVL-SA infekce je fulminantní nekrotizující pneumonie s mortalitou až kolem 75 %[7] s medián přežití 4 dny[9] i při dobré citlivosti k ATB léčbě a rychlém zahájení terapie.[6,7] Setkáváme se s ní často u jinak zdravých dětí a mladých dospělých s anamnézou recentního chřipce podobného respiračního infektu.[9] Poškozený bronchiální epitel s nechráněnou bazální membránou je ideálním prostředím pro rozvoj sekundární stafylokokové pneumonie s produkcí dalších faktorů virulence, zejména hemolyzinu.[7] Histopatologické vyšetření plic ukázalo rozsáhlé nekrotické ulcerace tracheální a bronchiální sliznice, masivní hemoragickou nekrózu interalveolárních sept[3] a nekrotizující vaskulitidu s masivními infarkty plicního parenchymu.[7]

Z klinických symptomů se rychle rozvíjejí febrilie nad 39 °C, tachykardie nad 140/min., hemoptýza, hypotenze[7], s odstupem dochází k leukopenii[3] s vysokou hodnotou CRP (nad 300 mg/l), s rozvojem septicko-toxického šoku, respiračního a multiorgánového selhání.[3] Minimální nebo i žádné změny na skiagramu hrudníku v iniciální fázi infekce (jako uvidíme u našeho pacienta) mohou vést k nesprávné pracovní diagnóze. To se však rychle změní díky rapidnímu radiologickému vývoji se vznikem multilobulárních infiltrátů s výpotky, doplněných s odstupem několika dní o cystické změny a vznik kavitací.[7] Hemokultury mohou i nemusí být pozitivní.[7] Základním biologickým materiálem je sputum nebo aspirát z dolních dýchacích cest.

V České republice je od roku 2007 možné pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) detekovat geny pro PVL. Při zachování optimálních podmínek je výsledek dostupný během několika hodin (většinou do 4–24 hod.)[8,10] od dodání kmene na Petriho misce.[8] Od roku 2007 do roku 2018 bylo v České republice zaznamenáno 21 případů, které u 12 pacientů skončily exitem, v 5 případech se jednalo o kmen MRSA.[8] Přímý důkaz cytotoxinu je možný latexovým aglutinačním testem nebo testem ELISA, které zatím v ČR nejsou k dispozici.[9,10]

Vzhledem k fulminantnímu průběhu nemoci a při absenci randomizovaných studií neexistují standardizovaná doporučení pro terapii. Cílem terapie je neutralizace PVL, omezení jeho syntézy a eradikace *S. aureus*. Dosažení minimální inhibiční koncentrace (MIC) antiobiotik (ATB) v terénu výrazné nekrózy je velmi obtížné a vyžaduje několikanásobné navýšení jejich dávky. V případě betalaktamových ATB a vankomycinu může jejich koncentrace pod MIC dokonce vést ke stimulaci produkce PVL.[9]

Petri Julius Richard (1852–1921) – německý bakteriolog. Vystudoval medicínu na Akademii císaře Viléma v Berlíně a krátce působil jako vojenský lékař. Od roku 1886 spolupracoval s Robertem Kochem v Bakteriologickém institutu. Byl kurátorem sbírek Muzea hygieny Humboldtovy univerzity v Berlíně. Koncem 80. let 19. století se stal vládním radou a vedoucím bakteriologických laboratoří. Petriho misky představil v roce 1887, krom toho vylepšil řadu laboratorních postupů. (zdroj informací: archiv redakce)

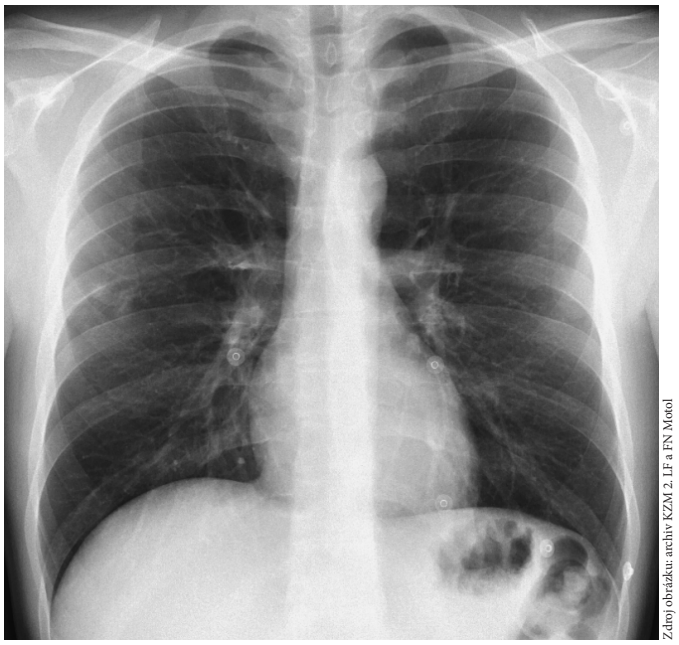
Lékem volby je linezolid, ATB s dobrým průnikem do parenchymu plic i u MRSA kmenů a se schopností inhibovat syntézu PVL,[8] ale i enterotoxinu A, autolyzinu, α a β hemolyzinů, a to i při koncentraci linezolidu pod jeho MIC.[12] Dalším antibiotikem, které dokáže „vypnout" produkci PVL a rovněž snížit tvorbu toxinu syndromu toxického šoku[12] je klindamycin.[7] Nevýhodou u klindamycinu je ovšem častější vznik indukované rezistence.[7,12] Kombinace linezolid a klindamycin působí in vitro synergicky. Je proto preferovaná v počáteční fázi terapie v dávkách 1,2 až 1,8 g klindamycinu 4× denně a 600 mg linezolidu 2× denně.[7] Přidání rifampicinu do léčby má za účel zlepšit difuzi do nekrotické plicní tkáně. V případě vysokého inokula stafylokoků se však jeví jako neoptimální a efektivnější je až po zvládnutí iniciální fáze sepse.[9] V rámci další podpůrné terapie byl prokázán efekt aplikace polyvalentního lidského intravenózního imunoglobulinu (IVIG), který neutralizuje toxin, a tím pádem i jeho cytotoxický efekt. Úspěch aplikace IVIG závisí na jeho koncentraci, doporučená dávka je 2 mg/kg s opětovným podáním dle stavu pacienta za 48 hodin.[9] V některých publikovaných kazuistikách byl popsán podpůrný efekt mimotělní membránové oxygenace.[7]

Kazuistika

33letý pacient, kuřák, bez komorbidit, s aktivním sportovním životním stylem se v říjnu 2018 v brzkých ranních hodinách dostavil na LSPP FN Motol pro dušnost při malé námaze a pálení na hrudi při nádechu. Pacient uváděl týden trvající běžné nachlazení na symptomatické léčbě. Dominovala nepřiměřená anxiozita pacienta, který tvrdil, že „takhle špatně se ještě nikdy necítil". Objektivně ovšem nebyla zjištěna patologie včetně skiagramu hrudníku (obr. 1), CRP, EKG, saturace hemoglobinu a fyzikálního vyšetření. Se symptomatickou terapií byl pacient odeslán domů. S odstupem deseti hodin se pacient vrátil, nyní již rychlou záchrannou službou v ortopnoické poloze pro progredující klidovou dušnost s prudkými bolestmi pravého podžebří. Lékař na urgentním příjmu nově zaznamenal oslabené dýchání vpravo bazálně, vzestup CRP (49 mg/l) a na skiagramu hrudníku bylo patrné infiltrativní zastínění ve středním a dolním plicním poli vpravo (obr. 2). Pacient byl výrazně úzkostný a plačtivý, omezeně spolupracoval. Byl hospitalizován na standardním oddělení pneumologické kliniky. Byla odebrána kompletní mikrobiologická vyšetření včetně odkašlaného sputa a zahájena empirická ATB léčba (potencovaný amoxicilin, ofloxacin). Pro rychle klesající saturaci a progresi stavu byl za další tři hodiny předán na jednotku intenzivní péče.

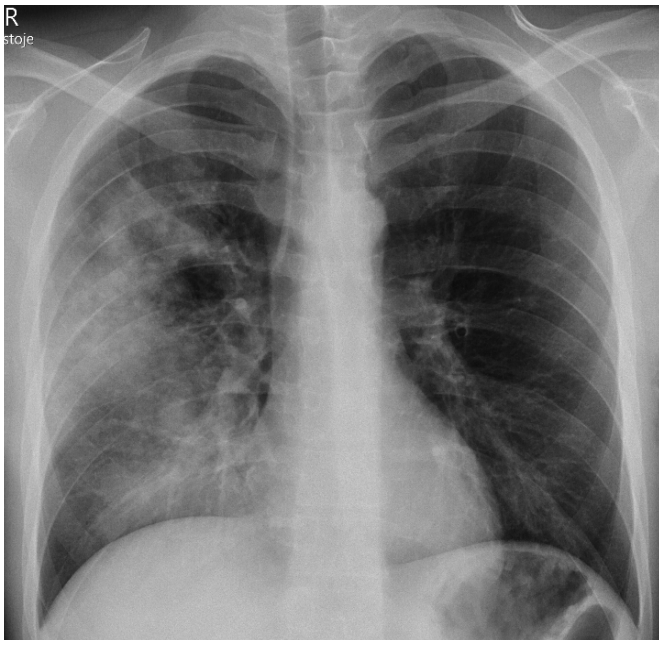
Zde stav pacienta rapidně progredoval do tachypnoe, prohloubila se hypoxemie a respirační acidóza, pokračoval vzestup CRP a prokalcitoninu (CRP 228 mg/l, PCT 38 µg/l), v krevním obraze dominovala těžká granulocytopenie (WBC 1,0/µl) a vysoká hladina D-dimeru. Doplněné kontrastní CT hrudníku vyloučilo plicní embolizaci a ukázalo rozsáhlou těžkou pravostrannou pneumonii (obr. 3). Pacient netoleroval neinvazivní ventilaci, postupně došlo k oběhové nestabilitě s hypotenzí, byla nutná katecholaminová podpora, systémová kortikoterapie a po

Obr. 1: Skiagram hrudníku v 02.50 h



Zdroj obrázku: archiv KZM 2. LF a FN Motol

Obr. 2: Skiagram hrudníku týž den v 15.55 h



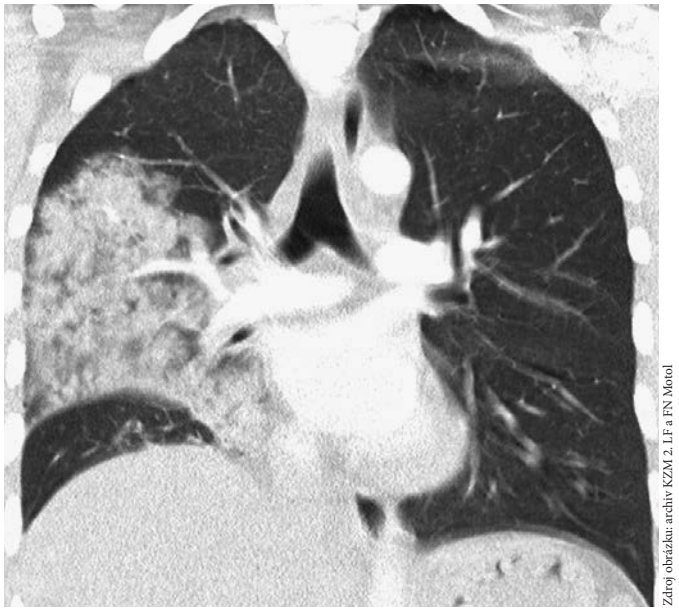
Zdroj obrázku: archiv KZM 2. LF a FN Motol

provedení orotracheální intubace byl pacient urgentně přeložen na KARIM.

Krátce po přeložení pacienta na KARIM byla v odkašlaném sputu mikrobiologickou laboratoří hlášena pozitivita *S. aureus* s produkcí PVL toxinu a s rezistencí k ofloxacinu. Byla zahájena excesivní antimikrobiální léčba v kombinaci linezolid, ceftriaxon, ciprofloxacin, flukonazol a oseltamivir. Na umělé plicní ventilaci pacient strávil jedenáct dní. Průběh hospitalizace na KARIM byl komplikován kardiálním selháním s EF LK do 30 % s nutností vysoké oběhové podpory včetně semipronační polohy. Od třetího dne hospitalizace na KARIM se stav postupně začal upravovat, zánětlivé parametry klesly, echokardiografický nález byl s odstupem významně zlepšen, byl zahájen pozvolný weaning. Kontrolní CT hrudníku (obr. 4) ukázalo četné rozpadové dutiny vpravo alárně a menší rozpady i v levém dolním laloku. Rozvoj pravostranného fluidotoraxu si vyžádal zavedení hrudního drénu. Vzhledem k tendenci ke zlepšování stavu bylo hrudním chirurgem doporučeno vyčkat ohraničení zánětu namísto zvažovaného resekčního výkonu.

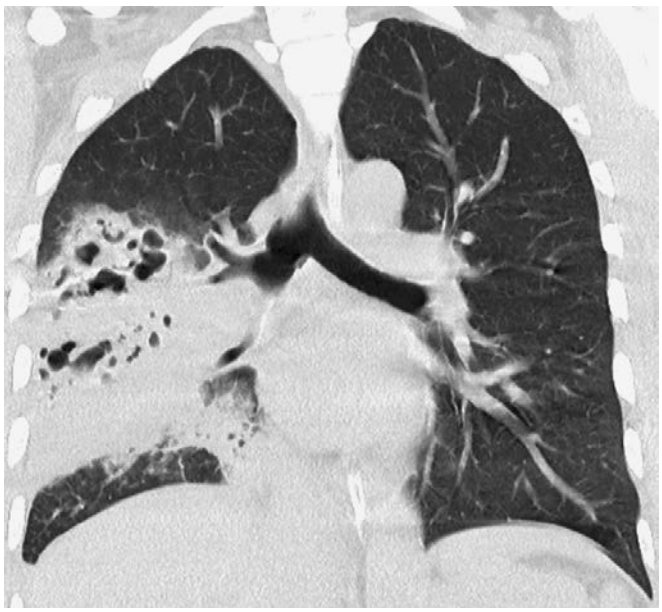
Po dvanácti dnech na KARIM byl pacient přeložen zpět na JIP pneumologické kliniky pouze na nízkoprůtokové oxygenoterapii nosními hroty. Pokračovali jsme v zavedené terapii

Obr. 3: CT hrudníku první den hospitalizace



Zdroj obrázku: archiv KZM 2. LF a FN Motol

Obr. 4: CT hrudníku s odstupem 9 dní



Zdroj obrázku: archiv KZM 2. LF a FN Motol

s kombinací tigecyklin, tobramycin, linezolid a vorikonazol. Bronchoskopicky byly nadále známky výrazných zánětlivých změn v pravostranném bronchiálním stromu, v laváži byl PCR pozitivní *Aspergillus sp.*

Byla zahájena dechová fyzioterapie a nutriční podpora vzhledem k významnému úbytku na hmotnosti. Na dalších kontrolních CT hrudníku pokračovala regrese konsolidačních změn a dutin v pravé plíci alárně a v dolním laloku vlevo. Pacienta jsme dimitovali do domácí péče za 21 dní (celková doba hospitalizace byla 34 dní) s medikací klindamycin a vorikonazol.

Nadále byl sledován v naší ambulanci, spirometricky již za tři týdny po dimisi byly fyziologické parametry ventilace plic. Prozatím poslední CT hrudníku z února 2019 ukazuje pokračující výraznou regresi pozánětlivých změn v pravém horním a středním laloku, ve středním laloku a v dorzální části horního laloku jsou patrné trakční bronchiektázie. Subjektivně se pacient cítí velmi dobře, od února 2019 je opět zapojen do pracovního procesu a z 50 kg se dostává na svou původní hmotnost 82 kg.

Diskuse

S. aureus produkující PVL představuje závažný problém. V posledních dvaceti letech se celosvětově pozoruje zvýšení incidence nekrotické pneumonie s velmi vysokou mortalitou. Stoupající trend pozorujeme v Severní Americe, Evropě, Austrálii i Asii.[7,12] Zbystřit pozornost bychom měli u každého, a určitě u mladšího, předtím zdravého pacienta se závažnou komunitně získanou pneumonií s vývojem plicní nekrózy. Dalším vodítkem k určení správné diagnózy je prokázání MRSA kmene s citlivostí k nebetalaktamovým ATB, např. k fluorochinolonům, klindamycinu nebo kotrimoxazolu.[12]

U popisované kazuistiky byla při prvém vyšetření zavádějící jeho přílišná anxiozita kontrastující s nevýznamným klinickým a laboratorním nálezem a negativním skiagrafickým nálezem, což vedlo k podezření na anxiózní syndrom. Rapidní progrese stavu nás přesvědčila o významně agresivním agens a o nutnosti přesunu pacienta na specializované oddělení k léčbě ARDS, o možnosti stafylokokové pneumonie s produkcí PVL jsme zpočátku vzhledem k raritnosti neuvažovali. Díky rychlé mikrobiologické diagnostice však mohla být bezprostředně zahájena cílená léčba.

Závěr

PVL-SA nekrotizující pneumonie je vzácná diagnóza s fulminantním průběhem a vysokou letalitou. Na našem pracovišti se jedná o první potvrzený případ, naštěstí s přežitím pacienta bez následků. Prozatím neexistuje doporučený postup léčby, kruciální roli má okamžitá a komplexní léčba pacienta na jednotce intenzivní péče, PCR diagnostika PVL a výběr adekvátní antimikrobiální terapie. Kazuistiky popisují různý výběr ATB, z dosavadních poznatků ovšem vyplývá nezastupitelný význam kombinace linezolidu s klindamycinem, které prokazatelně snižují produkci PVL[7,9,12], v kombinaci s baktericidním ATB v nejvyšších možných dávkách, např. s vankomycinem, rifampicinem, cefalosporiny 3. generace nebo fluorochinolony.[9]

Literatura

1. Darboe, S., Dobreniecki, S., Jarju, S. et al. Prevalence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) and antimicrobial resistance in community-acquired clinical Staphylococcus aureus in an urban gambian hospital: A 11-year period retrospective pilot study. Front Cell Infect Microbiol 9: 170, 2019.
2. Löffler, B., Hussain, M., Grundmeier, M. et al. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. PLoS Pathog 6, 1: e1000715, 2010.
3. Gillet, Y., Issartel, B., Vanhems, P. et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 359: 753–759, 2002.
4. Boyle-Vavra, S., Daum, RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin. Lab Invest 87, 1: 3–9, 2007.
5. Lina, G., Vandenesch, F., Etienne, J. A brief history of Staphylococcus aureus Panton Valentine leucocidin. (online: http://www.antimicrobe.org/history/PVL-long.asp)
6. Lina, G., Piémont, Y., Godail-Gamot, F. et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 29, 5: 1128–1132, 1999.
7. Morgan, M. S. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated Staphylococcal pneumonia. Int J Antimicrob Agents 30, 4: 289–296, 2007.
8. Kekláková, J., Hutníková, R., Petráš, P. Laboratorní diagnostika v NRL pro stafylokoky CEM – SZÚ v roce 2018. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha) 28, 2: 59–63, 2019.
9. Gillet, Y., Dumitrescu, O., Tristan, A. et al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated Staphylococcal diseases. Int J Antimicrob Agents 38, 6: 457–464, 2011.
10. Petráš, P., Ježek, P., Machová, I. et al. Další smrtelný případ pneumonie vyvolaný kmenem Staphylococcus aureus s produkcí Pantonova-Valentinova leukocidinu. Zprávy EM (SZÚ, Praha) 18, 1: 15–17, 2009.
11. Ferry, T., Perpoint, T., Vandenesch, F., Etienne, J. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. Curr Infect Dis Rep 7, 6: 420–428, 2005.
12. Micek, S. T., Dunne, M., Kollef, M. H. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. Chest 128, 4: 2732–2738, 2005.

MUDr. Zuzana Roháčová
Pneumologická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Telerehabilitace přispívá k prodloužení doby setrvání účinků plicní rehabilitace

Tamara Michalčíková[1], Kateřina Neumannová[1], Jan Dygrýn[2], Pavla Horová[1], Martin Dvořáček[1]

[1]Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci
[2]Institut aktivního životního stylu, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

Souhrn

Chronická plicní onemocnění, z nichž nejčastěji se vyskytujícím je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), u nás ročně připraví o život asi 3 500 pacientů. Jedním z faktorů, který může přispívat ke zhoršení zdravotního stavu těchto pacientů, je nedostatek pohybové aktivity (PA). Cílem příspěvku je popsat vliv plicní rehabilitace a následné telerehabilitace na toleranci zátěže a úroveň PA u pacientky s CHOPN. Při zahájení rehabilitační léčby nebyla úroveň PA dostatečná a převládal sedavý způsob života. Po absolvování ambulantní rehabilitační léčby došlo k navýšení denního počtu kroků z 2 437 na 5 093 a toto navýšení se podařilo udržet i během následující dvouměsíční telerehabilitace. U pacientky se zlepšila i tolerance zátěže, kvalita života a snížil se výskyt únavy. Subjektivně vnímala přínos léčby i ve snížení závislosti na pomoci manžela. Z uvedené kazuistiky vyplývá přínos rehabilitační léčby a následné telerehabilitace na snazší vykonávání běžných denních i pohybových činností. Proto by bylo vhodné při zjištění nedostatečné úrovně PA zařadit pacientům do komplexní léčby také plicní rehabilitaci a pro udržení jejich benefitů i následnou telerehabilitaci.

Klíčová slova

- chronická obstrukční plicní nemoc
- monitoring pohybové aktivity
- kvalita života
- deprese

Summary

Telerehabilitation contributes to the persistence of pulmonary rehabilitation benefits

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most frequent one among chronic pulmonary diseases. It is a cause of death in 3 500 patients in the Czech Republic per year. One of the factors which possibly contribute to the worsening of the health status is a lack of physical activity (PA). Therefore, this article should aim to describe the impact of pulmonary rehabilitation and the following telerehabilitation program on the level of PA in patients with COPD. The PA level of this patient had not been sufficient before the rehabilitation program. She manifested predominantly sedentary behaviour. After the pulmonary rehabilitation program, she manifested an increased number of steps/day – 2 437 vs. 5 093. The increase was maintained during the two-month telerehabilitation program as well. The exercise tolerance and quality of life were higher after the pulmonary rehabilitation program and telerehabilitation. The patient subjectively perceived benefits of this treatment mainly because of decreased dependence on her husband's help. This case study demonstrates the positive effect of the rehabilitation treatment and the following telerehabilitation on daily-life activities as well as PA. We stress the suitability of pulmonary rehabilitation when the lack of PA is present in a COPD patient. Moreover, telerehabilitation seems to improve the persistence of pulmonary rehabilitation benefits.

Keywords

- chronic obstructive pulmonary disease
- physical activity monitoring
- quality of life
- depression

Úvod

Spektrum plicních onemocnění je velmi široké a počet nemocných s chronickou dysfunkcí dýchacího ústrojí stoupá.[13] Nejčastěji se vyskytujícím onemocněním plic je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), která je ročně důvodem k hospitalizaci 16 000 osob. Počet úmrtí na tuto diagnózu v průběhu let vykazoval rostoucí tendenci. Dnes na toto onemocnění zemře asi 3 500 osob za rok.[6] Velký vliv na zhoršování celkového zdravotního stavu pacientů může mít nedostatek pohybové aktivity (PA), který je spojen i se špatnou prognózou nemoci.[17] Proto je velmi důležité využít v rámci komplexní léčby i postupy,

které mohou pomoci udržet dostatečnou úroveň PA nebo ji postupně navýšit. Velký význam má i adekvátní motivace pacientů k provádění PA. Široký výzkum v oblasti motivace k PA proběhl u pacientů s CHOPN. Příkladem mohou být zahraniční studie Demeyer et al. (2017)[3], Vasilopoulou et al. (2017)[20] nebo Loeckx et al. (2018)[9], které zjišťovaly efekt a využitelnost tzv. telerehabilitace, využívající informačních a komunikačních technologií. Tyto studie zjistily, že telerehabilitace je účinnou intervencí přispívající k navýšení množství PA a je u této skupiny pacientů dobře akceptována. Zatímco v zahraničí je tato problematika více zkoumána a zaváděna do praxe,[3,9,20] v České republice je prozatím telerehabilitace využívána pouze v rámci výzkumných projektů (př. IGA_FTK_2019_010). Cílem kazuistiky je proto informovat o telerehabilitaci odbornou veřejnost a popsat možnosti jejího využití i v našem prostředí. Kazuistika navíc popisuje benefity plicní rehabilitace a vliv telerehabilitace na délku jejich setrvání.

Kazuistika

Pacientka, 61 let, s diagnózou stabilní CHOPN, GOLD II, kategorie B, emfyzematický fenotyp, FVC_{ex} 63 %, FEV_1 51 %, souhlasila s účastí ve studii věnující se efektu telerehabilitace na délku setrvání účinků plicní rehabilitace. Anamnesticky je pacientka nekuřačka, před rehabilitací uvedla výraznou zátěžovou i klidovou dušnost. U pacientky se občas vyskytuje kašel, který je bez expektorace. Aktuálně pacientka užívá flutikason furoát/vilanterol (Relvar Ellipta)184 µg/22 µg, tiotropium (Spiriva Respimat). Ipratropium bromid/fenoterol (Berodual) užívá jako úlevový lék. Před rehabilitací měla pacientka hmotnost 93 kg, její výška byla 158 cm (BMI 37,25 kg/m^2).

Pacientka byla vyšetřena celkem třikrát – vstupně (před zahájením plicní rehabilitace), výstupně (po ukončení plicní rehabilitace) a kontrolně (8 týdnů po ukončení plicní rehabilitace). U pacientky bylo provedeno spirometrické vyšetření. Tolerance zátěže byla zjišťována prostřednictvím přírůstkového a vytrvalostního kyvadlového testu chůzí. Úroveň PA byla zjišťována pomocí akcelerometru Axivity AX3 (Axivity, Newcastle, UK) (standardně upevněn náramkem na nedominantní zápěstí, pacientka jej nosila během celého dne i noci) a akcelerometru ActiGraph GT3X+ (ActiGraph, Pensacola, USA) (standardně upevněn v oblasti spina iliaca anterior superior vpravo, pacientka jej nosila pouze přes den) vždy po dobu jednoho týdne. První monitorovací týden proběhl v týdnu bezprostředně následujícím po vstupním vyšetření. Druhý monitorovací týden odpovídal 8. týdnu programu plicní rehabilitace a třetí monitorovací týden 8. týdnu telerehabilitace. Pomocí akcelerometru Axivity AX3 byla sledována nejen úroveň a intenzita PA, ale i kvalita a celková doba spánku. Hodnota kvality spánku zohledňuje převalování, probuzení pro potřebu jít na toaletu, odkašlat si, napít se atp. Tento čas strávený aktivitou jinou než spánkem byl odečten od celkové doby spánku (doba mezi usnutím a probuzením). Výsledná hodnota byla vydělena celkovou dobou spánku a toto číslo pak bylo násobeno stem. Výsledkem je hodnota kvality spánku v procentech. Kvalita života, únava a úroveň deprese byly hodnoceny během všech vyšetření prostřednictvím následujících dotazníků: Dotazník Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ), Škála komplexního hodnocení únavy (MAF) a Sebeposuzovací stupnice deprese podle Zunga.

Po prvním týdenním monitoringu PA následovala osmitýdenní plicní rehabilitace vedená dle Doporučeného postupu pro plicní rehabilitaci.[13] Jedna cvičební jednotka trvala 60 minut s frekvencí 1× týdně. Jednotka byla vždy zahájena protažením měkkých tkání hrudníku a cvičením k reedukaci správného dechového vzoru. Součástí cvičební jednotky byl také vytrvalostní trénink chůzí, silové cvičení horních a dolních končetin a rovnovážné cvičení. V průběhu plicní rehabilitace pacientka nosila krokoměr Yamax Digiwalker SW-700 (Yamax Corporation, Tokyo, Japan), který představoval vizuální zpětnou vazbu o množství kroků, které pacientka každý den udělala. Počet kroků, minut chůze i počet provedených opakování jednotlivých posilovacích cviků pacientka každý den zaznamenávala do připravené brožury. Součástí první cvičební jednotky byl i komplexní kineziologický rozbor (KR), během kterého byla pacientka podrobně vyšetřena fyzioterapeutem s cílem zhodnocení pohybové složky dýchání i celkového držení těla, pohybových stereotypů, svalové síly a rozsahu pohybu. Na podkladě výsledků vstupního vyšetření a výsledků KR stanovil fyzioterapeut cíl a rehabilitační plán. Cílem rehabilitace u pacientky bylo zredukovat četnost a tíži symptomů onemocnění (zejména dušnost), zvýšit celkovou kondici (prostřednictvím aerobního tréninku chůzí, posilovacího a rovnovážného cvičení) a zařadit pravidelnou PA do běžného dne. Z důvodu přibývání na hmotnosti uvedeného pacientkou při vstupním vyšetření byla do cílů terapie zařazena také podpora změny stravovacích návyků a do rehabilitačního plánu bylo začleněno také nutriční poradenství. V osmém týdnu rehabilitačního programu byla opět monitorována úroveň PA (2. monitorovací týden) pomocí akcelerometrů. Po uplynutí 8. týdne bylo provedeno výstupní vyšetření (totožné se vstupním). Následovalo období osmi týdnů, kdy byla pacientka v pravidelných intervalech 1× týdně telefonicky kontaktována fyzioterapeutem edukovaným v provádění telerehabilitačních rozhovorů. V průběhu hovoru byla diskutována motivace k PA i její úskalí, motivace k pokračování v domácím rehabilitačním programu, který se pacientka naučila provádět během programu plicní rehabilitace. S pacientkou bylo probíráno, zda na její cvičení a provádění PA mělo vliv počasí či případné jiné potíže bránící pravidelné PA. Každý týden byla pacientka motivována k navýšení počtu kroků oproti týdnu předchozímu. Počet kroků byl každý den před usnutím odečítán z krokoměru. V 8. týdnu telerehabilitace proběhlo poslední, 3. období monitoringu PA pomocí akcelerometrů. Po telerehabilitaci byla pacientka kontrolně vyšetřena. Vyšetření bylo shodné se vstupním vyšetřením.

Výsledky

Objektivní změny po absolvování plicní rehabilitace a po ukončení telerehabilitace

U pacientky došlo ke zlepšení ventilačních parametrů. Ze spirometrického vyšetření bylo při výstupním měření patrné zvýšení vitální kapacity plic, usilovné vitální kapacity i usilovně

Tab. 1: Změna hodnot spirometrického vyšetření po ukončení plicní rehabilitace a telerehabilitace

vstupní		výstupní		kontrolní	
VC	93 %	**VC**	97 %	**VC**	108 %
FVC_{ex}	63 %	**FVC_{ex}**	61 %	**FVC_{ex}**	71 %
FEV_1	51 %	**FEV_1**	51 %	**FEV_1**	54 %
PEF	67 %	**PEF**	69 %	**PEF**	63 %

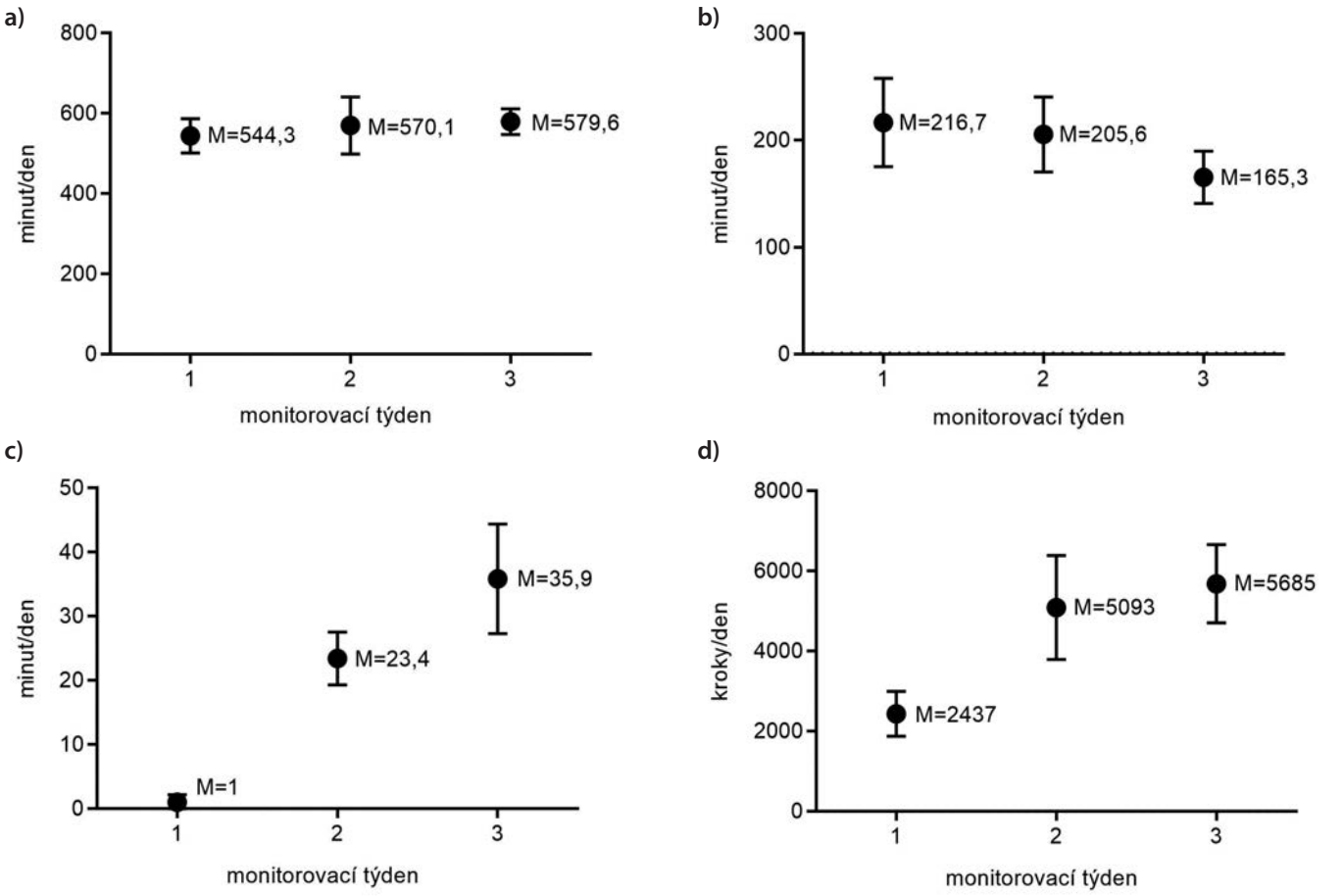
VC – vitální kapacita; FVC_{ex} – usilovná vitální kapacita; FEV_1 – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PEF – vrcholový výdechový průtok; % odpovídají náležité hodnotě normy

Tab. 2: Tolerance zátěže po ukončení plicní rehabilitace a telerehabilitace

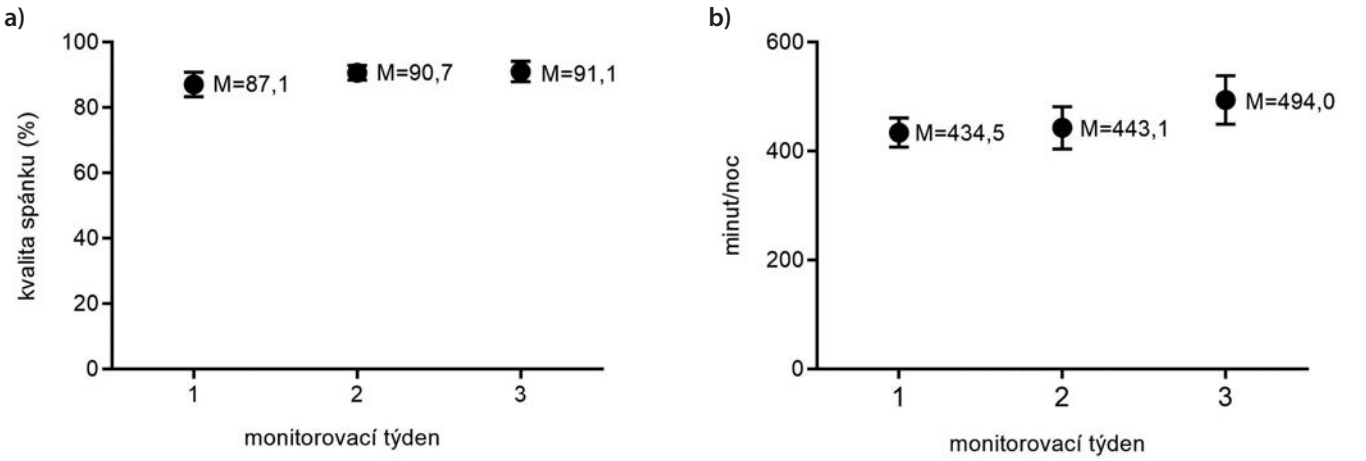
vyšetření	vstupní	výstupní	kontrolní	MCID
ISWT	200 m	290 m	290 m	47,5–78,7 m
důvod ukončení testu	dušnost, nutnost odpočinku	dušnost	dušnost	———
ESWT	level 9; 101 s	level 9; 192 s	level 9; 2 min. 174 s	45–85 s
důvod ukončení testu	dušnost, nutnost odpočinku	dušnost	dušnost	———

ISWT – přírůstkový kyvadlový test chůzí; ESWT – vytrvalostní kyvadlový test chůzí; MCID – minimální klinicky významná změna

Obr. 1: Doba (minut/den) strávená v 1., 2. a 3. monitorovacím týdnu; a) sezením; b) pohybovou aktivitou nízké intenzity; c) pohybovou aktivitou střední intenzity; d) počet kroků za 1 den v 1., 2. a 3. monitorovacím týdnu (údaje z akcelerometru ActiGraph GT3X)



Obr. 2: a) kvalita spánku v 1., 2. a 3. monitorovacím týdnu; b) délka spánku v 1., 2. a 3. monitorovacím týdnu (údaje z akcelerometru Axivity AX3)



vydechnutého objemu za 1 sekundu (tabulka 1). U pacientky byla po ukončení plicní rehabilitace lepší tolerance zátěže. Pacientka se v přírůstkovém kyvadlovém testu chůzí zlepšila o 90 m a toto zlepšení udržela i po ukončení telerehabilitace. Ve vytrvalostním kyvadlovém testu chůzí byla pacientka při vstupním vyšetření schopna při rychlosti 4,11 km/h (level 9) chodit 101 sekund. Při výstupním vyšetření se čas chůze o stejné rychlosti prodloužil o 91 sekund. Při kontrolním vyšetření byl nárůst oproti vstupní hodnotě menší, a to o 73 sekund. Jak změny v přírůstkovém, tak i ve vytrvalostním testu jsou klinicky významné.[14,15] Důvodem k ukončení chodeckých testů byla při všech vyšetřeních subjektivně vnímaná dušnost (tabulka 2). Z grafů věnovaných úrovni PA v průběhu celého výzkumu uvedených na obrázku 1a i 1b je patrný setrvalý stav počtu minut strávených sezením. Naopak ve 2. a 3. monitorovacím týdnu došlo k výraznému navýšení množství PA střední intenzity a k nárůstu počtu kroků za den (obrázek 1c, 1d). V průběhu celého výzkumu došlo k mírnému nárůstu kvality spánku (monitorovací týden 1 – 87,1 %; monitorovací týden 2 – 90,7 % a monitorovací týden 3 – 91,1 %). Narostla také celková doba spánku (monitorovací týden 1 – 434,5 minut/den (95% CI 407,6–461,3); monitorovací týden 2 – 443,1 minut/den (95% CI 404,3–481,8) a monitorovací týden 3 – 494,0 minut/den (95% CI 449,6–538,5) (obrázek 2). Z dotazníkového hodnocení únavy (MAF), kvality života (SGRQ) a úrovně deprese (Zungova sebeposuzovací stupnice deprese) vyplynulo, že ve všech uvedených proměnných došlo u pacientky po plicní rehabilitaci ke zlepšení. U pacientky došlo ke klinicky významnému poklesu únavy.[13] Kvalita života ve vztahu ke zdraví byla výstupně i kontrolně lepší než při vstupním vyšetření (tabulka 3). Pacientka při zahájení rehabilitační léčby projevovala známky lehké deprese (SDS index byl 54 bodů). Na konci rehabilitační léčby i na konci telerehabilitace nebyly u pacientky známky deprese (SDS index byl 39 bodů, resp. 38 bodů).

Subjektivní změny po absolvování plicní rehabilitace a po ukončení telerehabilitace

Pacientka uvedla, že se po plicní rehabilitaci cítí lépe než před jejím zahájením. Je spokojenější a necítí se tolik závislá na manželovi. Dechové obtíže ji již tolik během denních aktivit neomezují. Do běžného života zařadila pravidelné procházky a cítí se motivovaná k péči o svůj zdravotní stav. Za špatného počasí trénink chůzí realizuje na chodeckém pásu, který má doma. Dodržuje tréninkovou rychlost stanovenou vstupními chodeckými testy. V průběhu rehabilitace zaznamenala úbytek na hmotnosti 7 kg. Pacientka uvedla, že zhubla nejen díky změně jídelníčku, ale také díky tomu, že si teď PA mnohem víc užívá. Navíc dbá na její pravidelnost. Po telerehabilitaci se pacientka i nadále cítí lépe. Uvedla, že je spokojenější a motivovaná k pravidelnému pohybu, protože vidí, že jí cvičení prospívá. V průběhu telerehabilitace došlo k dalšímu úbytku na hmotnosti o 4 kg. V současnosti váží 82 kg. Při dotazu na dušnost uvedla, že je dušnost i nadále součástí jejího života, ale není tak velká a ví, co má dělat, aby se dušnosti rychle zbavila.

Tab. 3: Tíže únavy a kvalita života ve vztahu ke zdraví po ukončení plicní rehabilitace a telerehabilitace

vyšetření	vstupní	výstupní	kontrolní	MCID
MAF scale	33,06 b.	28,56 b.	13,44 b.	2,00 b.
SGRQ	57,89 b.	38,89 b.	38,47 b.	4,00 b.

MAF scale – Multidimensional Assessment of Fatigue scale; SGRQ – Dotazník Nemocnice svatého Jiří (celkové skóre); MCID – minimální klinicky významná změna

Diskuse

Motivace k PA je pro pacienty s CHOPN velmi důležitá. Je však potřebné pacienty instruovat k vhodné PA a k co nejefektivnějšímu způsobu jejího provádění. Pro stanovení vhodného individuálního tréninku je nezbytné pacienta adekvátně vyšetřit[12] a na podkladě tohoto vyšetření stanovit cíl a plán plicní rehabilitace. Vhodně zvoleným cvičením totiž můžeme eliminovat strach z PA a zejména strach z výskytu dušnosti či únavy, které ji často provází.[24] Důkazů o účinnosti plicní rehabilitace na zlepšení tolerance zátěže[11,7] je celá řada. Vědecké důkazy v oblasti jejího pozitivního vlivu na úroveň PA jsou však nejednotné. Autoři Thyregod, Løkke, Bodtger (2018)[18] po plicní rehabilitaci pozorovali navýšení PA pouze u 12,3 % pacientů (7/57). Studie autorů Walker, Burnett, Flavahan a Calverley (2008)[21] zvýšení úrovně PA v důsledku standardní PR potvrdila, zatímco studie autorů Mador, Patel a Nadler (2011)[10] a Egan et al. (2012)[5] nikoli. Důvodem rozdílných výsledků může být jak délka plicní rehabilitace, tak vliv obsahové náplně programu plicní rehabilitace. Také je důležité zlepšení dosažené plicní rehabilitací co nejdéle udržet. Jednou z možností, jak účinky plicní rehabilitace prodloužit, je využít programu telerehabilitace.[22,1,25] I u pacientky z kazuistiky je patrné, že její úroveň PA zůstává zvýšená i po ukončení plicní rehabilitace a toto zvýšení přetrvává i po telerehabilitaci. Jak můžeme vidět na obrázku 1a, doba sezení u pacientky sice byla ve všech třech fázích měření téměř totožná, nicméně poklesla celková doba PA o nízké intenzitě ve prospěch navýšení PA střední intenzity. Oddíl 1d pak demonstruje zdvojnásobení počtu kroků v období po plicní rehabilitaci ve srovnání s úrovní PA před rehabilitací. Další navýšení počtu kroků na konci telerehabilitační intervence by mohlo být zdůvodněno soustavnou motivací a podporou k navyšování množství PA formou telefonických hovorů i po ukončení programu plicní rehabilitace a konzultace případných překážek pravidelného provádění PA. Zajímavým fenoménem je posun v hodnocení Zungovy sebeposuzovací stupnice deprese z mírné deprese do rozmezí normy jak po rehabilitaci, tak při kontrolním vyšetření. Stejně tak došlo ke zlepšení kvality života hodnocené pomocí SGRQ o 19 bodů po plicní rehabilitaci a o 19,42 bodů po telerehabilitaci. Pro zlepšení celkového skóre kvality života ve vztahu ke zdraví a úrovně deprese svědčí také subjektivní pocity pacientky popsané na konci kontrolního vyšetření. Výzkum prokázal také klinicky významné snížení únavy, o čemž svědčí hodnoty MAF scale po rehabilitaci, kdy celkové skóre pokleslo o 4,5 bodů. Ještě většího poklesu (o 19,62 bodů) bylo dosaženo po telerehabilitaci. Dle studie Shorofsky et al. (2019)[16] je diagnóza CHOPN spojena s náchylností ke změnám kvality spánku, což zpětně ovlivňuje tíži symptomů. Pokles únavy tedy může souviset s poklesem tíže symptomů pacientky a nárůstem celkové doby i kvality spánku. Jde o povzbudivé výsledky dokazující smysluplnost a relevanci využití jak standardní plicní rehabilitace, tak i následné telerehabilitace, která pomáhá prodloužit dobu setrvání benefitů plicní rehabilitace.

Závěr

Je zřejmé, že plicní rehabilitace přispěla k navýšení množství PA, zvýšení tolerance fyzické zátěže, zlepšení kvality života spojené se zdravím, poklesu deprese i únavy a nárůstu kvality a délky spánku u této pacientky s CHOPN. Tyto benefity dosažené v průběhu rehabilitačního programu byly důsledkem následné intervence formou telerehabilitace udrženy. Telerehabilitace se tak jeví jako intervence vhodná k prodloužení doby setrvání benefitů získaných v průběhu plicní rehabilitace. Pro potvrzení efektu telerehabilitace na toleranci zátěže, úroveň PA, kvalitu života, výskyt únavy a deprese je však nutná další následná evaluace dat rozsáhlejšího vzorku pacientů s CHOPN v České republice.

Seznam zkratek

FEV_1 – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu
FVC_{ex} – usilovná vitální kapacita
CAT – COPD Assessment Test
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
KR – kineziologický rozbor
MAF scale – Multidimensional Assessment of Fatigue scale
MCID – minimal clinically important diference
mMRC – modified Medical Research Council
PA – pohybová aktivita
SGRQ – Dotazník Nemocnice svatého Jiří

Literatura

1. Beauchamp, M. K., Evans, R., Janaudis-Ferreira, T. et al. Systematic review of supervised exercise programs after pulmonary rehabilitation in individuals with COPD. Chest 144, 4: 1124–1133, 2013.
2. Bestall, J. C., Paul, E. A., Garrod, R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 54, 7: 581–586, 1999.
3. Demeyer, H., Louvaris, Z., Frei, A. et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. Thorax 72, 5: 415–423, 2017.
4. Dodd, J. W., Hogg, L., Nolan, J. et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. Thorax 66, 5: 425–429, 2011.
5. Egan, C., Deering, B. M., Blake, C. et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. Respir Med 106, 12: 1671–1679, 2012.
6. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. In: Kolek, V. et al. Doporučené postupy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2019.
7. Kubincová, A., Takáč, P., Kendrová, L. et al. The effect of pulmonary rehabilitation in mountain environment on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis. Med Sci Monit 24: 6375–6386, 2018.
8. Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F. et al. Impact of physical inactivity on the world's major non-communicable diseases. Lancet 380, 9838: 219–229, 2012.
9. Loeckx, M., Rabinovich, R. A., Demeyer, H. et al. Smartphone-based physical activity telecoaching in chronic obstructive pulmonary disease: Mixed-methods study on patient experiences and lessons for implementation. JMIR Mhealth Uhealth 6, 12: e200, 2018.
10. Mador, M. J., Patel, A. N., Nadler, J. Effects of pulmonary rehabilitation on activity levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil Prev 31, 1: 52–59, 2011.
11. McCarthy, B., Casey, D., Devane, D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2: 1–159, 2015.

12. Neumannová, K. Jak motivovat pacienty s CHOPN k dostatečné pohybové aktivitě. Acta medicinae 8, 8: 60–64, 2019.
13. Neumannová, K., Zatloukal, J., Koblížek, V. Doporučený postup plicní rehabilitace. In: Kolek, V. et al. Doporučené postupy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2019.
14. Pepin, V., Laviolette, L., Brouillard, C. et al. Significance of changes in endurance shuttle walking performance. Thorax 66, 2: 115–120, 2011.
15. Singh, S. J., Jones, P. W., Evans, R., Morgan, M. D. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. Thorax 63, 9: 775–777, 2008.
16. Shorofsky, M., Bourbeau, J., Kimoff, J. et al.; Canadian Respiratory Research Network, CanCOLD Collaborative Research group. Impaired sleep quality in COPD is associated with exacerbations: the CanCOLD cohort study. Chest 156, 5: 852–863, 2019.
17. Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C. et al.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official american thoracic society/european respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 188, 8: e13–64, 2013.
18. Thyregod, M., Løkke, A., Bodtger, U. The impact of pulmonary rehabilitation on severe physical inactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 13: 3359–3365, 2018.
19. Vaes, A. W., Garcia-Aymerich, J., Marott, J. L. et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. Eur Respir J 44, 5: 1199–1209, 2014.
20. Vasilopoulou, M., Papaioannou, A. I., Kaltsakas, G. et al. Home-based maintenance telerehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. Eur Respir J 49, 5: 1–13, 2017.
21. Walker, P. P., Burnett, A., Flavahan, P. W., Calverley, P. M. Lower limb activity and its determinants in COPD. Thorax 63, 8: 683–689, 2008.
22. Walters, J. A., Cameron-Tucker, H., Courtney-Pratt, H. et al. Supporting health behaviour change in chronic obstructive pulmonary disease with telephone health-mentoring: insights from a qualitative study. BMC Fam Pract 13: 55, 2012.
23. Waschki, B., Kirsten, A., Holz, O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest 140, 2: 331–342, 2011.
24. Watz, H., Pitta, F., Rochester, C. L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. Eur Respir J 44, 6: 1521–1537, 2014.
25. Zanaboni, P., Dinesen, B., Hjalmarsen, A. et al. Long-term integrated telerehabilitation of COPD patients: a multicentre randomised controlled trial (iTrain). BMC Pulm Med 16, 1: 126, 2016.

Práce byla podpořena projektem Univerzity Palackého v Olomouci IGA_FTK_2019_010.

Mgr. Tamara Michalčíková
Katedra fyzioterapie, FTK UP Olomouc
Třída Míru 117
779 00 Olomouc
e-mail: tamara.michalcikova@gmail.com

Chronická pľúcna aspergilóza – kazuistiky z praxe

Martina Kravčáková, Peter Fabian

Oddelenie pneumológie a ftizeológie 3, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

Súhrn

Pľúcnu aspergilózu vyvoláva všadeprítomná oportúnne patogénna pleseň z rodu Aspergillus, ktorej produktom sú hydrofóbne konídie uvoľňované do prostredia. Po vdýchnutí sa konídie vďaka svojej malej veľkosti dostávajú až do pľúcnych alveol. U geneticky predisponovaných, polymorbidných alebo imunokompromitovaných pacientov vzniká najčastejšie infekcia dolných dýchacích ciest pod obrazom viacerých syndrómov. Pľúcnu aspergilózu podľa etiopatogenézy, rizikových faktorov a dĺžky obdobia trvania rozdeľujeme na: alergickú, chronickú a invazívnu formu. Pri všetkých formách je dôležitá včasná diagnostika, pretože akékoľvek oneskorenie alebo inadekvátna liečba znamená prechod do chronických alebo diseminovaných foriem s rozvojom komplikácií a veľmi závažnou prognózou.

Kľúčové slová

- chronická pľúcna aspergilóza
- Aspergillus fumigatus
- imunokompromitovaný pacient

Summary

Chronic pulmonary aspergillosis – case reports

Pulmonary aspergillosis is caused by the ubiquitous pathogenic fungus of the genus Aspergillus, which produces hydrophobic conidia released to the air. Due to its small dimensions, the conidia get into the alveoli in the lungs upon inhalation. The infection of the lower respiratory tract imitating various different syndromes is the most common in the case of genetically predisposed, polymorbid or immunocompromised patients. Pulmonary aspergillosis can be classified into allergic, chronic and invasive, based on etiopathogenesis, risk factors and the length of the infection. Immediate diagnosis is crucial because inadequate treatment or late diagnosis mean a transition to chronic or disseminated forms with more complications and a very serious prognosis.

Keywords

- chronic pulmonary aspergillosis
- Aspergillus fumigatus
- immunocompromised patient

Úvod

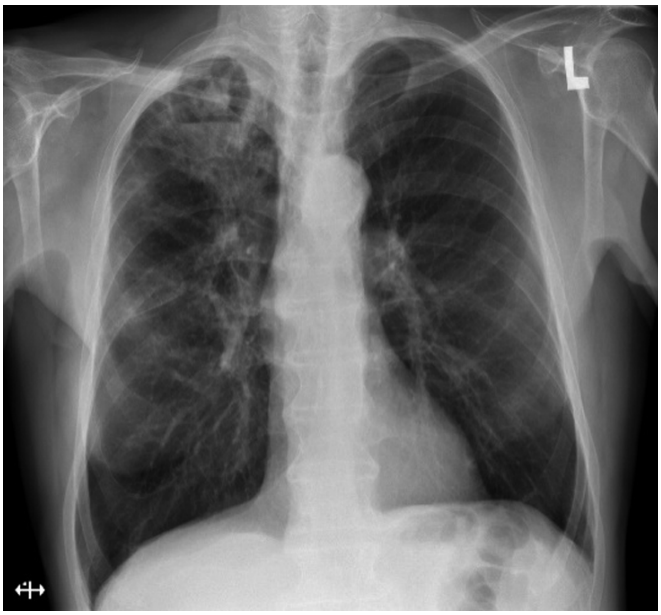
Chronická pľúcna aspergilóza predstavuje vzácny syndróm komplikujúci ostatné respiračné ochorenia.[1] Chronická pľúcna aspergilóza je charakteristická saprofytickou neinvazívnou kolonizáciou pre-existujúcich dutín pľúcneho parenchýmu plesňami rodu *Aspergillus* alebo lokálne invazívnou formou s progredujúcimi rozpadovými dutinami.[2] Tieto formy pľúcnej aspergilózy postihujú prevažne pacientov so známym chronickým pľúcnym ochorením (pľúcna kavita, chronická obštrukčná choroba pľúc, sarkoidóza a iné) a prípadne so sekundárnou poruchou imunity v dôsledku komorbidít, podvýživy, alkoholizmu, diabetes mellitus či imunosupresívnej liečby.[1,2] Na celom svete je za najbežnejší predisponujúci faktor vzniku chronickej pľúcnej aspergilózy považovaná prekonaná tuberkulózna infekcia.[3] Podľa zmien v rádiologickom obraze rozoznávame niekoľko foriem chronickej pľúcnej aspergilózy: jednoduchý aspergilóm, aspergilové noduly, chronická kavitujúca pľúcna aspergilóza, chronická fibrotizujúca pľúcna aspergilóza a subakútna invazívna aspergilóza.[1] Klinický obraz u chronickej formy pľúcnej aspergilózy môže byť v prípade jednoduchého aspergilómu alebo aspergilových nodulov klinicky asymptomatický a väčšinou býva zistený náhodne. Pokiaľ sa prejavia v prípade jednoduchého aspergilómu symptómy, sú väčšinou spôsobené lokálnym rastom a jedná sa o hemoptýzu rôzneho stupňa. U ostatných foriem sú často prítomné systémové príznaky ako nechutenstvo, chudnutie, zvýšené teploty. Z pľúcnych príznakov dominuje kašeľ, niekedy s hemoptýzou a objavuje sa i dušnosť.[2] Základom diagnostiky chronickej formy pľúcnej aspergilózy je klinické a rádiologické vyšetrenie (skiagram hrudníka v dvoch projekciách a CT hrudníka), doplnené mykologickým alebo histopatologickým vyšetrením cielene odobraného materiálu. Ten získavame pri bronchoskopickom vyšetrení z bronchoalveolárnej laváže alebo z transbronchiálnej biopsie. Menej často pri punkcii ložiska/dutiny či z pľúcneho resekátu.

V rádiologickom obraze sa opierame o zobrazenie jednej alebo viacerých dutín v pľúcnom parenchýme, alebo prítomnosťou nodulov pri CT vyšetrení hrudníka. Typické zobrazovacie znaky chronickej pľúcnej aspergilózy sú nové alebo rozširujúce sa dutiny s variabilnou hrúbkou stien. Tieto sekundárne zmeny sa zobrazujú od jednoduchého aspergilómu až po progresívne deštruktívne kavitujúce pleuroparenchýmové zmeny a odrážajú chronickú zápalovú imunitnú odpoveď. Diagnóza môže byť potvrdená ak dĺžka symptómov alebo progresia rádiologického nálezu trvá najmenej tri mesiace, podporená priamym dôkazom aspergila alebo imunologickou odpoveďou, pri súčasnom vylúčení iných diagnóz. Ak je v rádiologickom obraze prítomný aspergilóm, je potrebné vyšetriť sérové imunoglobulíny G proti plesniam rodu *Aspergillus*. Ak sú protilátky negatívne u pacienta s jednou alebo viacerými dutinami, ktoré sú v zhode s obrazom chronickej pľúcnej aspergilózy, na potvrdenie diagnózy dopĺňame aspergilový antigén, alebo PCR vyšetrenie aspergilovej DNA najlepšie z bronchoalveolárnej laváže.[1] Dôkaz aspergila z bronchoalveolárnej laváže je omnoho častejší pri infekcii ako pri kolonizácii, a preto pri diagnostike chronickej pľúcnej aspergilózy sa odporúča vyšetrenie galaktomannanu z bronchoalveolárnej laváže pre vyššiu citlivosť a špecifickosť tejto metódy. Samotný pozitívny výsledok kultivácie zo spúta sa nepovažuje za postačujúci dôkaz pre prebiehajúcu aspergilózu kvôli možnej kolonizácii dýchacích ciest.[4] Základom liečby sú systémové antimykotiká. Ich voľba závisí od klinickej formy a citlivosti patogénnej plesne rodu *Aspergillus*. Odporúčaná dĺžka liečby antimykotikami je minimálne 4 – 6 mesiacov.[1] Dlhodobá perorálna liečba antimykotikami sa primárne odporúča ako prevencia rádiologickej a klinickej progresie, na zlepšenie celkového zdravotného stavu, zmiernenie respiračných symptómov a prevenciu hemoptýzy. Regresiu rádiologických zmien sa niekedy ani pri dlhodobej liečbe nepodarí dosiahnuť.[5] V prípade na liečbu nereagujúcej, perzistujúcej formy, pri recidivujúcich hemoptýzach a predovšetkým ak to stav pacienta dovoľuje, zvažujeme resekciu. V rámci diferenciálnej diagnózy je potrebné vylúčiť tuberkulózne a netuberkulózne infekcie. Diagnóza mykobakteriálnej infekcie však nevylučuje diagnózu chronickej pľúcnej aspergilózy. V rámci ďalšej diferenciálnej diagnostiky je nutné vylúčenie karcinómu pľúc, pľúcneho infarktu, prípadne reumatických uzlíkov.[1]

Kazuistika 1

Prezentovaný je 59-ročný fajčiar, v minulosti pracujúci v uhoľnej bani a kameňolome. V máji 2016 mal zvýšené teploty (39 °C), produktívny kašeľ s expektoráciou hnisavého spúta. Praktickým lekárom bol odoslaný k spádovému pneumológovi. V skiagrame hrudníka bolo prítomné zatienenie v pravom hornom pľúcnom poli a v spúte v tom čase zachytená *Klebsiella pneumoniae*. Quantiferon TB Gold aj Mantoux II test boli negatívne. Po antibiotickej liečbe (ciprofloxacínom) bol pacient už afebrilný, avšak pre pretrvávanie röntgenového nálezu a trojcifernej hodnoty C-reaktívneho proteínu bol v júni 2016 prijatý na oddelenie pneumológie a ftizeológie Vyšné Hágy za účelom

Obr. 1: Skiagram hrudníka, jún 2016



Zdroj obrázku: archív autorů

ďalšej diagnostiky a liečby. Z osobnej anamnézy pacienta bol známy chronický abúzus alkoholu, epilepsia, polyneuropatický syndróm etyltoxickej etiológie. Subjektívne pri prijatí bol pacient afebrilný, sťažoval sa na zhoršenie tolerancie námahy, produktívny kašeľ, nechutenstvo a chudnutie v posledných týždňoch. Vstupne na celej snímke pľúc v oblasti pravého hrotu sme popísali hrubo lemované vyjasnenie s hladinkou, nad ktorou sa nachádzal nehomogénny infiltrát charakteru inklúzie (obr. 1).

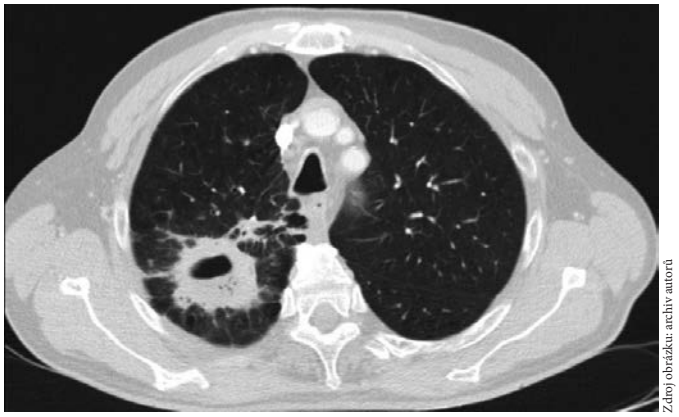
Laboratórne pri príjme vysoké zápalové markery (C-reaktívny proteín 112 mg/l), zrýchlená sedimentácia erytrocytov, normocytová anémia ľahkého stupňa, trombocytóza, zvýšené boli celkové IgE (574 IU/ml), špecifické imunoglobulíny E aj odobrané precipitíny boli negatívne. Funkčné vyšetrenie pľúc so známkami ťažkej obštrukčnej ventilačnej poruchy, stredne ťažkej pľúcnej hyperinflácie a zvýšeným odporom dýchacích ciest. V krvných plynoch bez známok respiračnej insuficiencie. Doplnili sme CT hrudníka, kde potvrdený infiltrát v segmente 1/2 horného laloka vpravo s dutinou, v ktorej bol hypodenzný obsah, popísaná aj mierna mediastinálna lymfadenopatia (obr. 2).

Bola začatá liečba dvojkombináciou širokospektrálnych antibiotík (moxifloxacín a metronidazol) i s pokrytím anaeróbnej flóry. Následne pacient podstúpil bronchoskopické vyšetrenie. Endobronchiálny obraz svedčil pre katarálne exacerbovanú chronickú atrofickú bronchitídu. Cielený kefkový ster cytologicky bez potvrdenia malignity alebo špecificity. Dôkaz mykobaktérií PCR metódou z bronchoalveolárnej laváže s negatívnym výsledkom. Výsledok kultivácie zo spúta (opakovane) aj z bronchoalveolárnej laváže s mykologickým dôkazom plesne *Aspergillus fumigatus*. K antibiotikám sme pridali aj antimykotikum podľa citlivosti (itrakonazol). Pri uvedenej liečbe došlo k celkovému zlepšeniu klinického stavu, s poklesom zápalovej aktivity (C-reaktívny protein 26 mg/l), aj v kontrolnom skia-

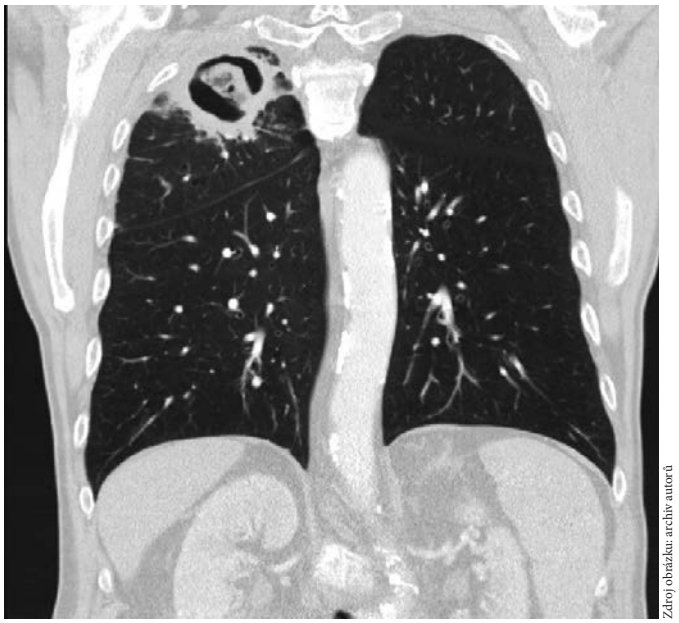
Obr. 2: CT hrudníka, jún 2016



Zdroj obrázku: archív autorů



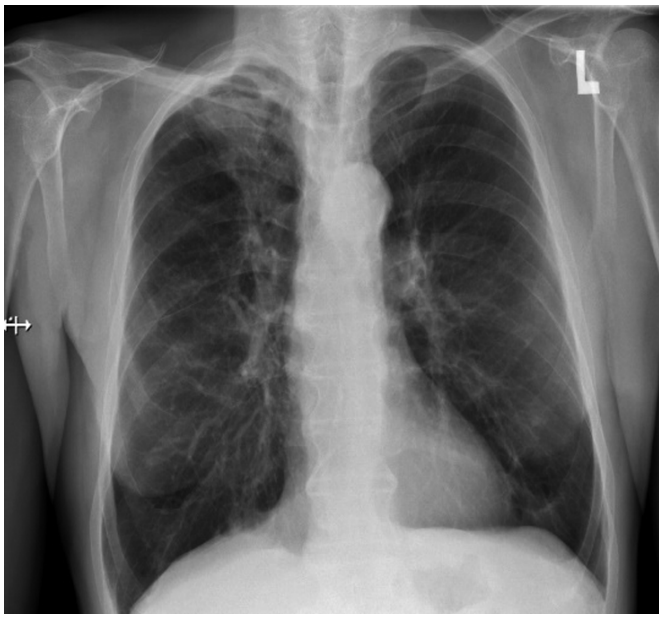
Zdroj obrázku: archív autorů



Zdroj obrázku: archív autorů

Mantoux Charles (1877–1947) – francouzský lékař. Student P. Broca na pařížské univerzitě. Ze zdravotních důvodů pracoval v tuberkulózním sanatoriu v Cannes. V roce 1908 představil (publikováno 1910) první práci o intradermálním tuberkulinovém testu, který se ukázal být senzitivnějším než doposud užívaný Pirquetův podkožní test. Většina jeho prací je věnována výzkumu tuberkulózy (radiologie, využití pneumotoraxu v léčbě aj.). (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 3: Skiagram hrudníka, júl 2016, po mesiaci cielenej antimykotickej liečby



Zdroj obrázku: archív autorů

grame parciálna regresia nálezu v pravom hrote (obr. 3). Pacient bol po mesiaci cielenej antimykotickej liečby prepustený do ambulantnej starostlivosti pneumológa. Doporučené mu bolo užívanie itrakonazolu po dobu troch mesiacov. Na plánované kontrolné vyšetrenie sa pacient k nám už nedostavil.

Diskusia

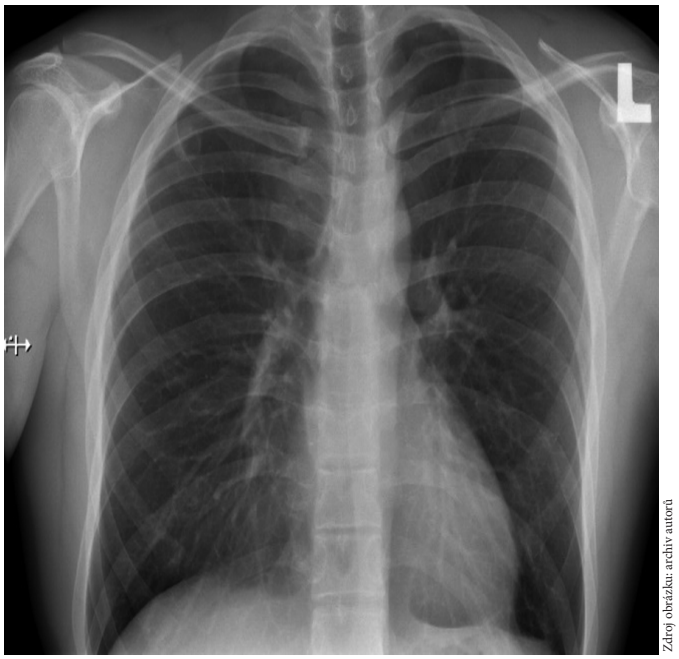
U pacienta s nešpecifickými systémovými príznakmi, RTG nálezom infiltrátu horného laloka pravých pľúc a v spúte zachytenou nešpecifickou flórou sa v úvode v rámci diferenciálnej diagnostiky myslelo najskôr na abscedujúcu pneumóniu. Po kombinovanej antibiotickej liečbe, pretrvávajúcom RTG náleze s vysokou zápalovou aktivitou nebol vylúčený ani tumorózny proces.

Nález dutiny s hypodénznym obsahom pri CT hrudníka upozornil na možnosť pľúcnej aspergilózy. Práve chronické formy pľúcnej aspergilózy postihujú pacientov so sekundárnym imunodeficitom, čo u tohoto pacienta zapríčinil chronický abúzus alkoholu. Negatívne precipitíny poukazujú na fakt, že vyšetrenie má doplňujúci význam a pri negatívnych výsledkoch je potrebné realizovať bronchoskopické vyšetrenie s cielenými odbermi aj na mykologické vyšetrenie a zároveň súčasné vylúčenie respiračnej tuberkulóznej infekcie, ako to bolo aj u nášho pacienta. Otázkou ostáva compliance pacienta s chronickým abúzom alkoholu doporučenú liečbu v domácom prostredí dodržiavať.

Kazuistika 2

22-ročný nefajčiar, od detstva známa bronchiálna astma, na inhalačnej liečbe dlhodobo dobre kontrolovaný. V septembri 2017 u pacienta akútna exacerbácia respiračných ťažkostí, vtedy zvý-

Obr. 4: Celá snímka pľúc, júl 2018

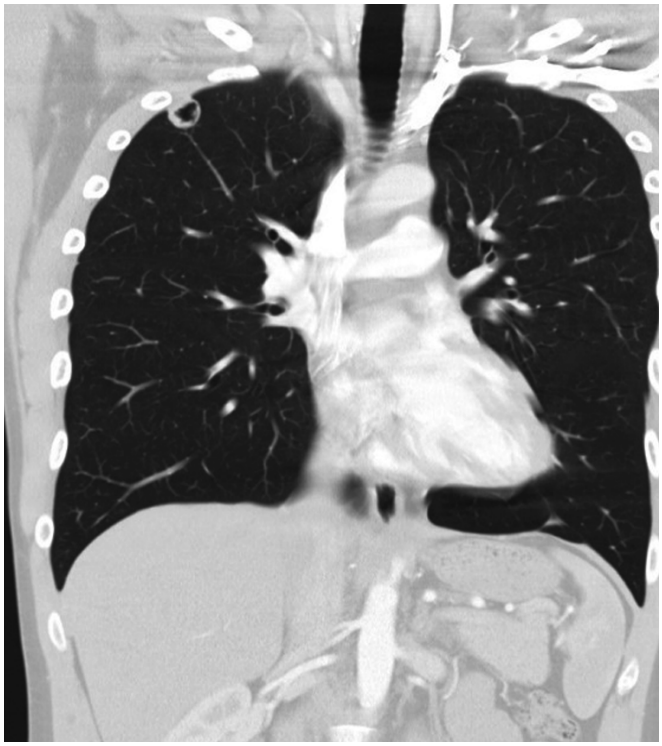


Zdroj obrázku: archív autorů

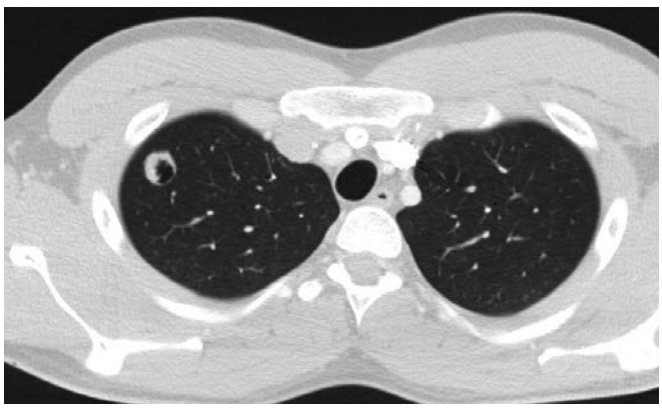
šená telesná teplota do 38 °C, zhoršený kašeľ. V spúte vtedy zachytený *Aspergillus fumigatus*, preliečený podľa citlivosti itrakonazolom. V röntgenovej snímke hrudníka sa do oblasti horného pľúcneho poľa vpravo premietal okrúhly ložiskový tieň s centrálnym vyjasnením. Preto bolo realizované CT hrudníka (september 2017), ktoré potvrdilo kavitujúce ložisko v hornom laloku vpravo veľkosti 16 × 13 mm, bez postkontrastného sýtenia. V rámci diferenciálnej diagnostiky úvaha o možnej pneumatokéle ako komplikácii pneumónie, menej pravdepodobný absces. Odvtedy u pacienta recidivujúce infekty dýchacích ciest, opakovane užíval antibiotickú liečbu, bez efektu. Pri kontrole v apríli 2018 opäť v spúte zachytený *Aspergillus fumigatus* a pretrvávajúci röntgenový nález. V júli 2018 bol prijatý na oddelenie pneumológie a ftizeológie za účelom dodiferencovania pľúcneho nálezu. Odobraná anamnéza až na známu bronchiálnu astmu bola bez pozoruhodností. Subjektívne pacient ťažkostí negoval. Funkčné vyšetrenia pľúc nepotvrdili ventilačnú poruchu. Hodnota difúznej kapacity pľúc aj hodnota oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu boli v norme. Krvné plyny s kľudovou normoxémiou, normokapniou. Laboratórne bez známok zápalu, potvrdená eozinofília a zvýšené imunoglobulíny E. Sérológia na dôkaz precipitínov proti plesniam bola negatívna.

Pri kontrolnom CT hrudníka (obr. 4) pretrvávalo oválne, dutinovité ložisko s nerovnomerne zhrubnutou stenou, subpleurálne v segmente 1 horného laloka vpravo, ktoré nekomunikovalo s bronchiálnym stromom a bolo od predchádzajúceho vyšetrenia mierne zväčšené, lymfadenopatia v hiloch aj mediastine neprítomná. Bronchoskopické vyšetrenie bez patologického nálezu. Cytológia bez záchytu malignych buniek. *Mycobacterium tuberculosis* metódou PCR z laváže nepotvrdené. Doplnený Quantiferón TB Gold ako aj Mantoux II test boli tiež negatívne. U pacienta bolo indikované chirurgické riešenie kavitujúceho ložiská horného laloka pravých pľúc s výkonom podľa peroperačnej histológie. Po predoperačnej príprave bola realizovaná torakotómia vpravo s atypickou resekciou z horného laloka pravých pľúc. Operácia bez komplikácií, pooperačný priebeh s prolongovaným air leakom, ktorý si vyžiadal redrenáž pravej pohrudnicovej dutiny. Následne úplná reexpanzia pľúc a nekomplikovaný priebeh. Histologicky sa potvrdil aspergilóm pľúc. Definitívna histológia s potvrdením pľúcneho aspergilómu, tvoreného centrálnou nekrotickou debris s početnými aspergilus-like septovanými hýfami, v okolí centrálnej dutiny bola prítomná celulárna fibróza a lymfocytový zápalový exsudát s prímesou eozinofilných leukocytov. Lézia bola odstránená kompletne. Už perioperačne bola zahájená liečba vorikonazolom, ktorý bol pacientovi doporučený k užívaniu celkovo do 4 týždňov.

Obr. 5: CT hrudníka, júl 2018



Zdroj obrázku: archív autorů



Zdroj obrázku: archív autorů

Diskusia

Práve dlhodobá liečba inhalačnými kortikosteroidmi u mladého astmatika mohla predstavovať jeden z hlavných rizikových faktorov vzniku chronickej formy pľúcnej aspergilózy. Jednoduchý aspergilóm bol u pacienta najskôr sledovaný a pre progresiu veľkosti pri CT hrudníka a tiež v rámci prevencie vzniku závažnej hemoptýzy bola indikovaná chirurgická resekcia kavitujúceho ložiska horného laloka pravých pľúc s histologickým potvrdením pľúcneho aspergilómu. Už perioperačne bola zahájená terapia vorikonazolom. Diagnózu podporoval aj opakovaný záchyt aspergila v spúte. Úvahu o možnej tuberkulóze pľúc sme dostupnými vyšetreniami vylúčili.

Záver

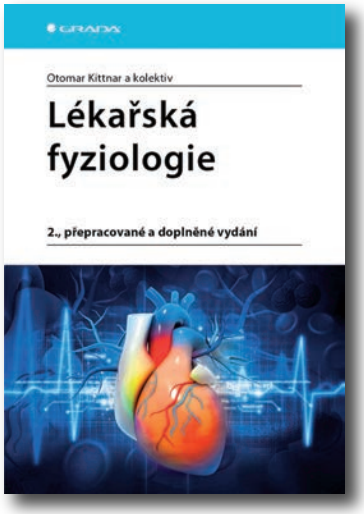
Plesne z rodu *Aspergillus* sa vyskytujú takmer všade, bežne sú súčasťou aj nemocničného prostredia, preto na spektrum klinických jednotiek, ktoré vyvolávajú, je potrebné myslieť. Mávajú nešpecifické systémové príznaky a veľmi rôznorodý rádiologický obraz, čo spôsobuje najčastejšie chyby pri nesprávnej diagnostike a liečbe. Dôkladná anamnéza, správne a včasné rozpoznanie rizikových faktorov v korelácii s laboratórnymi, mikrobiologickými a rádiologickými metódami sú hlavné predpoklady na včasný záchyt, správnu diagnostiku i liečbu, a tým predchádzaniu závažných komplikácií a zníženiu mortality pacientov s týmto závažným syndrómom.

Literatúra

1. Denning, D. W., Cadranel, J., Beigelman-Aubry, C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J 47, 1: 45–68, 2016.
2. Haber, J., Vašáková, M., Mallátová N. Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. Studia pneumologica et phthiseologica 76, 3: 82–106, 2016.
3. Kosmidis, C., Denning, D. W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax 70, 3: 270–277, 2015.
4. Gašpar, M. Pľúcna aspergilóza. NewsLab 7, 2: 74–77, 2016.
5. Agarwal, R., Vishwanath, G., Aggarwal, A. N. et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses 56, 5: 559–570, 2013.

MUDr. Martina Kravčáková
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb
a hrudníkovej chirurgie
Vyšné Hágy 1
062 01 Vysoké Tatry

anotace



Otomar Kittnar et al.

Lékařská fyziologie
2. přepracované vydání

Moderní odborná učebnice jednoho ze základních oborů lékařství se po devíti letech dočkala kompletního přepracování a byla aktualizována prakticky ve všech svých částech.

Podrobnou a didakticky vytříbenou obrazově bohatou učebnici využijí nejen pregraduální studenti, ale i lékaři v předatestační přípravě, kteří budou hledat informace o fyziologických pochodech v organizmu. Mimořádně cenný je velký rozsah barevné obrazové dokumentace. Kniha obsahuje více než pět set obrázků a schémat a pětačtyřicet tabulek.

Publikace pokračuje v dlouhodobé tradici a navazuje na řadu opakovaně vydávaných učebnic autorského kolektivu Fyziologického ústavu 1. LF UK. Rozsahem a kvalitou podobná domácí učebnice na našem knižním trhu v současné době není a je tak v podstatě jedinou moderní učebnicí, která plně odpovídá sylabům lékařské fyziologie na českých lékařských fakultách.

ISBN 80-7169-311-1
Vydala Grada Publishing v roce 2020, 496 stran (distribuce www.grada.cz)

ARIA 2019

Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA?

Iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) byla konstituována v roce 1999 během pracovního setkání expertní skupiny WHO. První doporučení této iniciativy bylo publikováno v roce 2001 a od té doby již několikrát aktualizováno. V současnosti je doporučení ARIA považováno za zásadní dokument shrnující doporučení pro léčbu alergické rýmy.

Na základě jednání expertní mezinárodní skupiny na meetingu v Paříži v prosinci 2018 byla doporučení ARIA v roce 2019 nově aktualizována. Novinkou je důraz na využití mobilních technologií k získávání dat z reálné praxe a nová doporučení farmakoterapie i alergenové imunoterapie reflektující tato data. Užitá metodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) reflektuje jak data z randomizovaných klinických studií kontrolovaných placebem, tak i data ze studií z reálné klinické praxe a výsledky studií s využitím expoziční komory. Je tím dosažena platnost pro širší populaci nemocných, než jakou umožňují samotné randomizované klinické studie, i silnější portfolio klinických důkazů pro léčebná doporučení. Tak jako u předchozích doporučení ARIA se očekává, že se stanou základem většiny národních doporučení pro léčbu alergické rýmy.

V tomto článku představíme doporučený algoritmus farmakoterapie a zásady doporučení ARIA pro léčbu alergické rýmy, doporučením věnovaným alergenové imunoterapii se budeme věnovat v některém z příštích čísel v samostatném článku.

Co ukázala reálná data

Digitální sběr dat, umožněný prudkým rozvojem IT a mobilních technologií, pomohl získat více dat o tom, jak jsou naplňována dosavadní terapeutická doporučení v reálné praxi a jaké jsou výsledky terapie alergické rýmy.

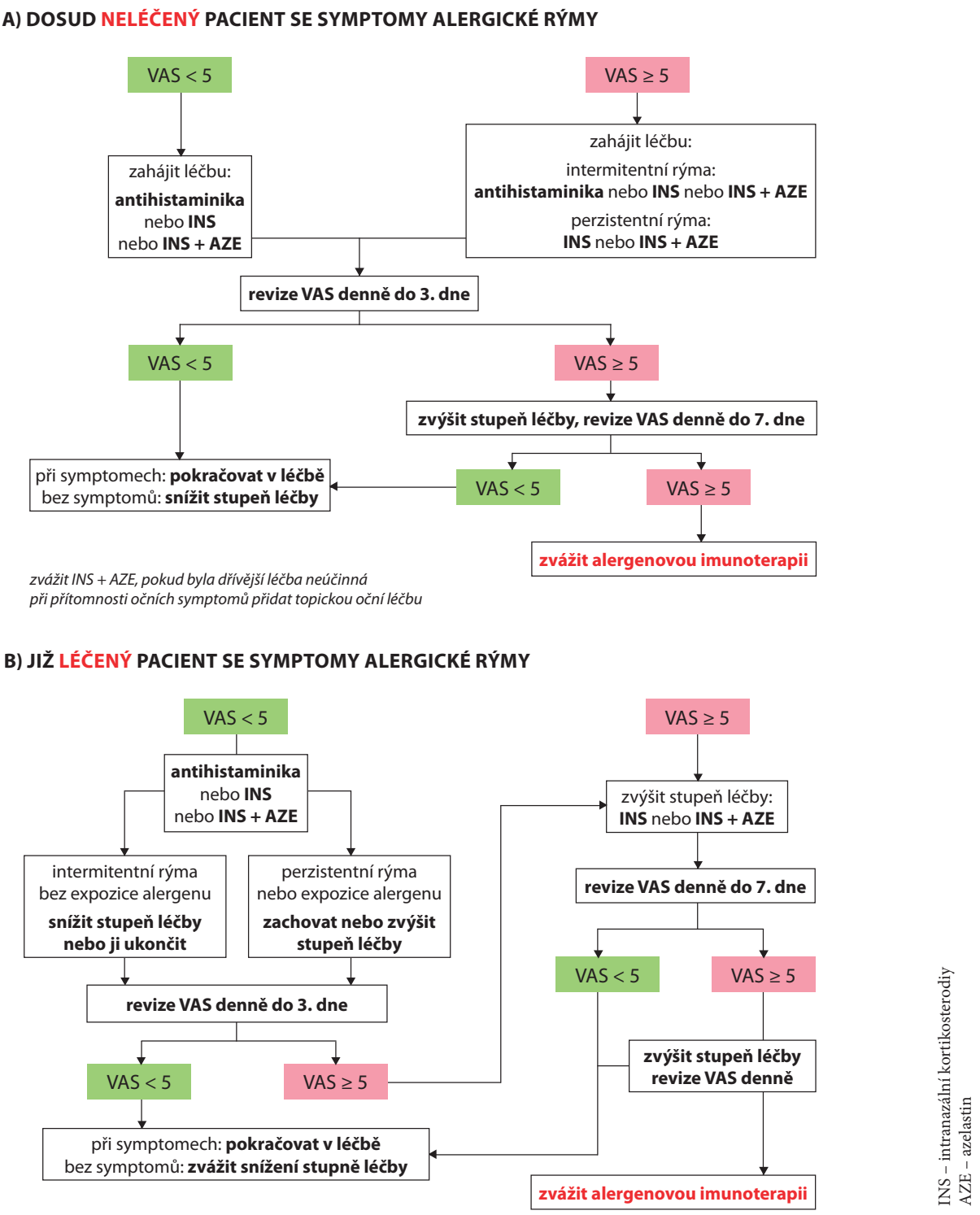
Ukazuje se, že pacienti se velmi často neřídí doporučením lékaře a často se léčí vlastními silami. Adherence k léčbě

Tab. 1: Srovnání nástupu účinku jednotlivých léků dle studií z expozičních komor[1]

expoziční komora Ontario		
azelastin	nosní sprej	15 minut
azelastin + flutikason v jedné dávce	nosní sprej	5 minut
flutikason propionát + p.o. loratadin	nosní sprej + tableta	160 minut
olopatadin	nosní sprej	90 minut
ciklesonid	nosní sprej	60 minut
budesonid	nosní sprej	8 hodin
budesonid + azelastin	nosní sprej	20 minut
CDX-313 (solubilní budesonid + azelastin)	nosní sprej	20 minut
levocetirizin	tablety	160 minut
expoziční komora Vídeň		
astemizo, loratadin	tablety	65–70 minut
astemizol, loratadin, terfenadin forte	tablety	107–153 minut
azelastin (intranazální), desloratadin	nosní/tablety	azelastin 15 minut, desloratadin 150 minut
bilastin, cetirizin, fexofenadin	tablety	ne dříve než za 60 minut
desloratadin	tablety	30 minut
flutikason furoát + levokabastin	nosní sprej	15 minut
levocetirizn, levokabastin	tablety	levocetirizin 45 minut, loratadin 60 minut
rupatadin	tablety	15 minut

Účinnost byla hodnocena většinou pro TNSS (total nasal symptom score) nebo MSS (mixed symptom score).

Obr. 1: Algoritmus farmakoterapie alergické rýmy[1]



INS – intranazální kortikosteroidy
AZE – azelastin

(v modifikované podobě dle reálného užití farmakoterapie) je na základě dat z reálné praxe odhadována na 5 %. Většina pacientů s alergickou rinitidou používá léky jen k potlačení symptomů. Zvyšování dávek pro potlačení symptomů nevede k lepší kontrole onemocnění. V případě, že pacient nemá příznaky rýmy, většinou nebere žádnou medikaci (případně se omezí na jediný lék), komedikaci přidává až v případě výskytu příznaků. Pacienti léčení intranazálními kortikosteroidy (INS) vykazují lepší kontrolu onemocnění, než pacienti užívající samotná perorální antihistaminika (OAH). Kombinace intranazálního flutikasonu a azelastinu (FLU+AZE) v jedné dávce je účinnější než samotný INS.

Nová doporučení ARIA

Poprvé je v doporučení ARIA při preskripci farmakoterapie doporučeno zohlednit nejen účinnost, ale i rychlost nástupu účinku. Jaké jsou inovace doporučení farmakoterapie dle ARIA 2019?

- Antihistaminika (perorální i intranazální) jsou méně účinná než intranazální steroidy (INS) v léčbě symptomů alergické rýmy.
- Antileukotrieny mají nižší účinek než INS.
- V léčbě středně těžké až těžké alergické rýmy je doporučenou léčbou 1. linie INS.
- Nástup účinku INS je několik hodin až dnů.
- Kombinace perorálních antihistaminik (OAH) s intranazálními steroidy (INS) nepřináší žádné výhody oproti podání samotných INS.
- Kombinace intranazálních antihistaminik (INAH) s INS je účinnější než podání samotných INS.
- Intranazální antihistaminika, nebo kombinace je obsahující, účinkují během několika minut.

Algoritmus farmakoterapie alergické rýmy

Algoritmus farmakoterapie alergické rýmy vychází z hodnocení příznaků dle vizuální analogové škály (VAS) se zohledněním preference pacientů. Toto hodnocení je tak přístupné jak specialistům, tak lékařům první linie. Určuje léky první linie léčby a harmonogram kroků intenzifikace případně deeskalace farmakoterapie. Schéma rozlišuje, zda jde o pacienta již léčeného, nebo dosud bez jakékoliv farmakoterapie.

Závěr

Nová ARIA doporučení implementují výsledky studií z reálné klinické praxe a inovují schéma farmakoterapie i důraz na užití jednotlivých farmak. V léčbě mírné alergické rinitidy jsou stále hojně užívána orální antihistaminika. Doporučená schémata farmakoterapie kladou do první linie léčby také intranazální kortikosteroidy a kombinaci intranazálního steroidu s azelastinem. První linií léčby středně závažné a závažné alergické rinitidy jsou intranazální kortikosteroidy. Nástup jejich účinku je pomalý, v řádu hodin až dnů. Kombinace intranazálních steroidů s azelastinem v jedné dávce prokazuje vyšší účinnost než samotné intranazální kortikosteroidy a současně velmi rychlý nástup účinku.

Důraz ARIA doporučení je položen také na alergenovou imunoterapii ve schématu léčby alergické rýmy a nově nastavený terapeutický diagram zvyšování a snižování intenzity farmakoterapie na základě VAS škály symptomů. Novinkou je využití dat z reálné klinické praxe, zajištěných pomocí nových mobilních technologií.

Literatura

1. Bousquet, J., Schünemann, H. J., Togias, A. et al.; ARIA study group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guideline for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 9: 44, 2019.
2. Bousquet, J., Anto, J. M., Bachert, C. et al.; ARIA study group. From ARIA guidelines to the digital transformation of health in rhinitis and asthma multimorbidity. Eur Respir J 54, 6, 2019.
3. Bousquet, J., Bedbrook, A., Czarlewski, W. et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. Clinical and Translational Allergy 9, 16, 2019.
4. Bousquet, J., Farrell, J., Illario, M.; ARIA-MASK study group. Aligning the good practice MASK with the objectives of the European Innovation partnership on active and healthy ageing. Allergy Asthma Immunol Res 12, 2: 238–258, 2020.
5. Brozek, J. L., Bousquet, J., Agache, I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 140, 4: 950–958, 2010.
6. Panzner, P., Špičák, V., Seberová, E. et al. ARIA (alergická rýma a její vztah k astmatu). Čeho bylo dosaženo za 10 let a potřeby v budoucnu. Alergie 14, 1: 47–50, 2012.
7. Seberová, E. Alergická rýma. Doporučení ČSAKI. (online: www.csaki.cz/alergicka-ryma). [cit. 9. 2. 2020]
8. Seberová, E. ARIA – alergická rýma a její vliv na astma. Alergie 4, Suppl. 2: 6–8, 2002.
9. Špičák, V., Seberová, E., Krčmová, I. et al. Alergická rýma a její vliv na astma – inovace ARIA 2008. Český pohled. Alergie 10, Suppl. 1: 19–24, 2008.

Karel Vízner

Komentář

doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Iniciativa ARIA (**A**llergic **R**hinitis and its **I**mpact on **A**sthma) se zabývá souvislostmi alergické rýmy (AR) a astmatu přes 20 let. Z tohoto naznačeného vztahu je patrné, že **AR není jen onemocněním *sui generis***, ale má i nezpochybnitelný vliv na dolní dýchací cesty. To, že až 30 % pacientů s AR má také projevy astmatu a že až 70 % astmatiků trpí rýmou, je stále platný údaj s významnou výpovědní hodnotou.

Mezinárodní skupina expertů kdysi formulovala doporučení, která se neustále zdokonalují ve světle nových poznatků. Nově předložený text reflektuje a shrnuje kromě nových dat získaných metodikou EBC **také údaje z reálné klinické praxe**. Jejich platnost je tedy obecnější, nikoli jen omezená na rámec metodiky randomizovaných studií s přísnými vstupními a výstupními kritérii. Metodika EBC je sice nezbytná, základní a zásadní, není a nemůže však být jediným zdrojem poznání.[1]

Konkrétním posunem v doporučení je nepochybně **zmínka o důležitosti nástupu účinku intranazálních antihistaminik nebo kombinací je obsahující**. Tento poznatek potažmo odráží

i významný aspekt v léčbě, a to je **adherence** k ní. Antihistaminika perorální sice nejsou účinnější než intranazální kortikosteroidy (KS), ale zcela nepochybně patří k nejbezpečnějším lékovým skupinám vůbec. Intranazální KS mohou být kladeny do 1. linie léčby AR mimo jiné i vzhledem ke zdokonalení jejich bezpečnostního profilu. Biologická dostupnost těch nejmodernějších (flutikason, mometason) se pohybuje mezi 1 % a 1 ‰.

Lékař by měl zohlednit v preskripční volbě nejen postup doporučovaný iniciativou ARIA, ale mimo jiné i pacientovu adherenci k léčbě.

Kombinované preparáty (intranazální KS s intranazálními antihistaminiky) v sobě soustřeďují vyšší účinnost i rychlejší nástup účinku, čímž zlepšují i adherenci k léčbě. Kombinace lokálních přípravků v jednom aplikátoru je jistě přínosná, podmínkou náležitého účinku je však správná aplikace (poloha hlavy a aplikátoru a manévr souběžného nádechu nosem). Součástí adherence je i požadavek k užívání v pravidelném režimu, nikoli dle potřeby, jak si část nemocných intuitivně domýšlí.

Podtrhnutí významu alergenové imunoterapie je zcela na místě vzhledem k narůstajícím důkazům o jejím chorobu modifikujícím účinku a novým galenickým formám (rychle rozpustné sublinguální tablety), významně přispívajícím k potřebné adherenci k léčbě.[2]

Nová ARIA je pouze doporučený postup, avšak jistě je dost teoretických i praktických důvodů seznámit se s touto přínosnou aktualizovanou verzí.

Literatura

1. Ptáček, R., Bartůněk, P. Kontroverze současné medicíny. Praha: Mladá fronta, 2016.
2. Čáp, P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. Remedia 27, 1: 78–83, 2017.

Ako zvoliť tú správnu biologickú liečbu pre pacienta s overlap fenotypom ťažkej alergickej a eozinofilnej astmy?

Katarína Dostálová

Pneumoftizeologická ambulancia, Univerzitná nemocnica Bratislava – pracovisko Kramáre

Súhrn

Ťažkú astmu má podľa GINA 3 – 10 % pacientov. Je definovaná ako podskupina tzv. ťažko liečiteľnej astmy, ktorá nie je kontrolovaná napriek adherencii k maximálne vyťaženej liečbe na úrovni kroku 4 a 5 podľa GINA. U pacienta s nekontrolovanou ťažko liečiteľnou astmou by sme mali podľa GINA zvážiť fenotypizáciu pacienta a jeho potenciálnu indikáciu na biologickú liečbu. U mnohých pacientov môže byť fenotypizácia úplne jednoznačná, ale u časti pacientov je prítomný tzv. overlap fenotyp alergickej a eozinofilnej ťažkej astmy, u ktorého nie je výber biologika jednoduchý. Kazuistika pojednáva o pacientke s neskorým nástupom alergickej eozinofilovej astmy, u ktorej boli prítomné vážne komplikácie systémovej kortikoterapie. Po fenotypizácii bola u nej začatá biologická liečba mepolizumabom, ktorú však bolo pre nežiaduce účinky potrebné po niekoľkých mesiacoch ukončiť. Keďže kortikoterapia nebola u pacientky vhodnou alternatívou, pokúsili sme sa o switch na anti-IgE liečbu, teda postup, s ktorým zatiaľ nie je veľa publikovaných skúseností.

Kľúčové slová

- ťažká astma
- ťažko liečiteľná astma
- biologická liečba ťažkej astmy
- fenotypizácia
- overlap fenotyp
- mepolizumab
- omalizumab

Summary

How to choose the right biological therapy for a patient with overlapping allergic and eosinophilic severe asthma?

According to GINA (Global Initiative for Asthma) 3–10 % of asthma patients suffer from so-called severe asthma. It is defined as a subgroup of "difficult-to-treat" asthma, which includes patients who remain uncontrolled even though they were fully adherent to complete asthma treatment as recommended in GINA step 4 and 5. In such a patient, step 5 suggests phenotyping the patient. This can sometimes be very clear, but there is still a population of overlapping allergic and eosinophilic phenotype, where the choice of the right biologic is not simple. The case report describes a female patient with late onset of overlapping allergic and eosinophilic asthma who experienced severe complications in systemic corticosteroid therapy. She started with mepolizumab first, as the prescription criteria of IgE were not fulfilled at that time, but this therapy had to be terminated after a few months due to side effects. The corticosteroids were not a safe alternative, so we decided to try a switch to anti-IgE biologic. So far, not much information has been published about a switch between biologics in severe asthma treatment.

Keywords

- severe asthma
- difficult-to-treat asthma
- biological therapy of severe asthma
- phenotyping
- overlap phenotype
- mepolizumab
- omalizumab

Úvod

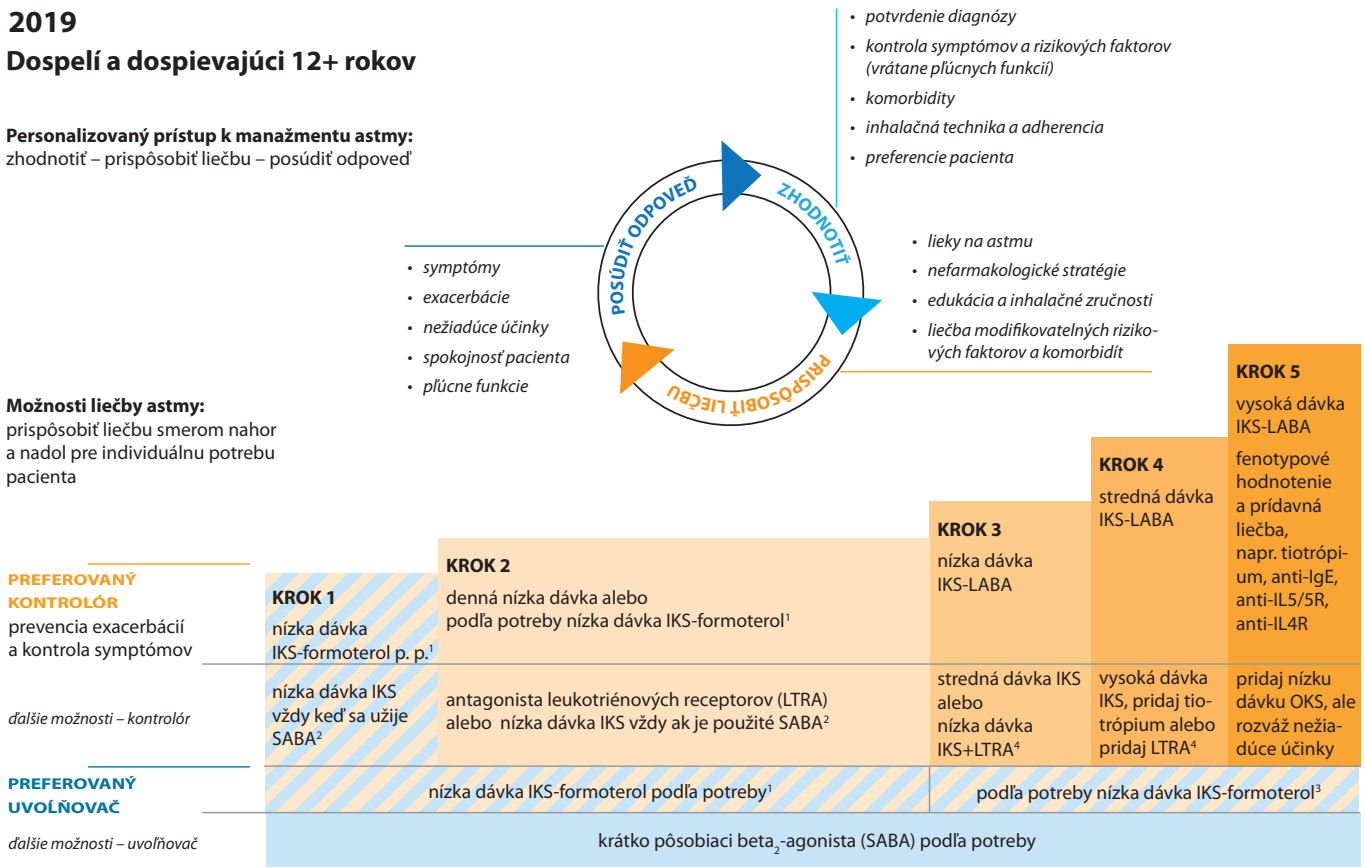
Asthma bronchiale je podľa GINA 2019 definovaná ako heterogénne ochorenie, ktoré je obvykle charakterizované chronickým zápalom dýchacích ciest a má dve kľúčové črty: anamnézu respiračných symptómov, ako sú piskoty, dýchavica, zovretie hrudníka a kašeľ (ktorých intenzita varíruje v čase) a variabilnú limitáciu výdychového prietoku. Ťažkú astmu má podľa GINA 3 – 10 % pacientov, ide o pacientov, ktorí ostávajú nekontrolovaní napriek adherencii k maximálne vyťaženej liečbe v kroku 4 a 5 podľa GINA, alebo dôjde k strate kontroly nad ich ochorením pri pokuse o step down v liečbe. Je to podskupina tzv. ťažko liečiteľnej astmy, ktorá vyžaduje liečbu na úrovni kroku 4 a 5 na dosiahnutie kontroly. Ak má pacient ťažko liečiteľnú astmu, nemusí automaticky znamenať, že ide o tzv. ťažkého pacienta. Môže byť na liečbe v kroku 4 kontrolovaný a nemusí

exacerbovať. Pacient s ťažkou astmou má však vyťaženú liečbu a napriek tomu je jeho astma nekontrolovaná, alebo dochádza u neho k častým exacerbáciám, resp. obe alternatívy.[1]

U pacienta s ťažkou nekontrolovanou astmou odporúča GINA v kroku 5 tzv. personalizovaný management. Lekár by mal k vysokej dávke ICS (inhalačných kortikosteroidov) a LABA (dlhopôsobiacich betaagonistov) pridať tzv. add-on terapiu. Okrem antileukotriénu, ktorý je add-on alternatívou v kroku 4, je v kroku 5 možné pridať tiotropium, biologickú liečbu alebo nízku dávku orálnych kortikosteroidov. V GINA 2019 sa však prvý raz stretávame s upozornením, aby sme zvážili potenciálne nežiaduce účinky orálnych kortikoidov.[1] Cesta k personalizovanej liečbe pacienta s ťažkou astmou by mala začať čo najpresnejšou fenotypizáciou. V rámci nej sa snažíme získať od pacienta biomarkery, ktoré nás nasmerujú k indikácii správnej add-on liečby.[9] Fenotyp astmy je definovaný ako identifikovateľná skupina demografických, klinických alebo patofyziologických charakteristík, pričom u niektorých skupín pacientov s ťažkou astmou existuje personalizovaná „fenotypovo orientovaná (phenotype guided) terapia“. V literatúre sa stretávame aj s pojmom endotyp. Ide o molekulárny mechanizmus vzniku ochorenia, bližšie charakterizuje, na akom princípe zápal pri konkrétnom type astmy vzniká a umožňuje nám mechanizmus v niektorých prípadoch cielene ovplyvniť. Základné dva endotypy ťažkej astmy sú tzv. T2-high a T2-low.[5]

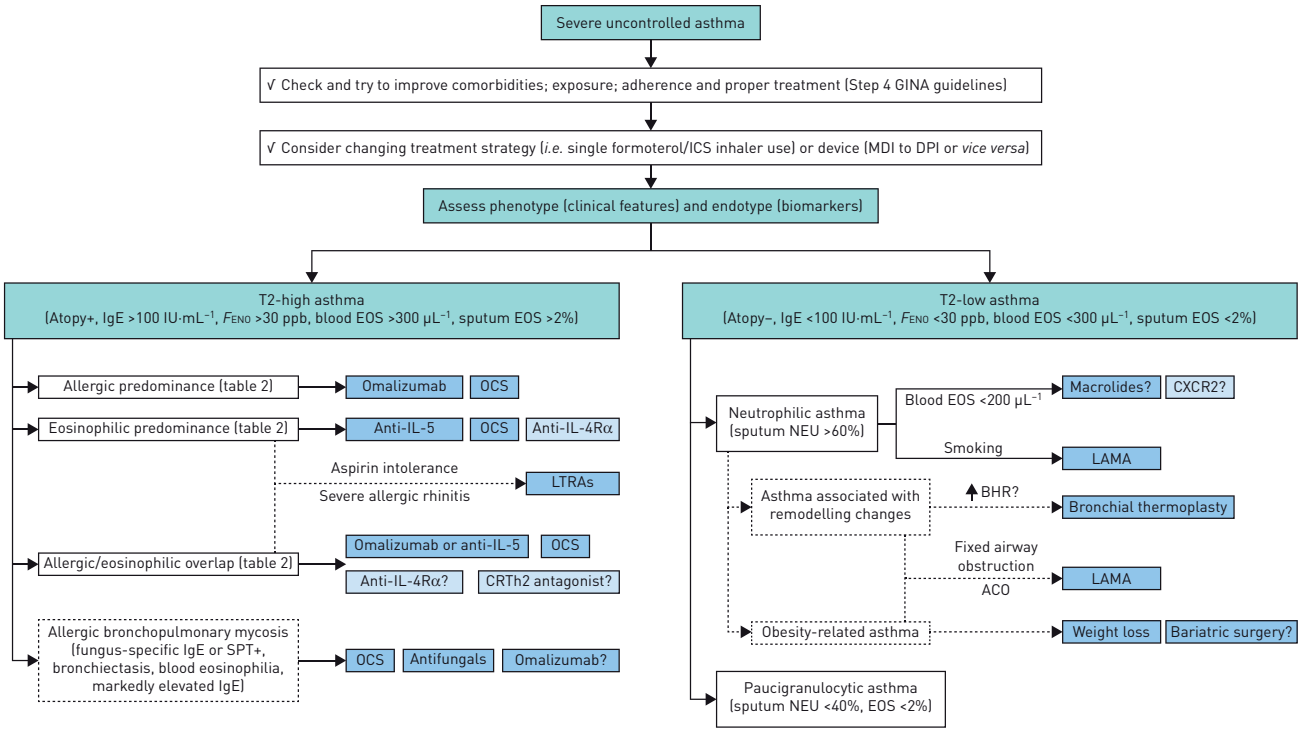
Z tiotropia zvyknú profitovať hlavne pacienti s nealergickým fenotypom, resp. prekryvom s CHOCHP, patria medzi T2-low astmatikov. Pacienti s T2-high alergickou astmou mediovanou dominantne IgE sú často diagnostikovaní už od detstva a mávajú aj pridružené komorbidity, ako napríklad chronickú alergickú rinosinusitídu alebo atopickú dermatitídu. Mávajú elevované celkové IgE a pozitivitu kožných testov na rôzne alergény. Eozinofíliu môžu mať a nemusia. Medzi T2-high fenotypy patrí aj eozinofilná astma s neskorým nástupom, často v neskoršom dospelom veku. Títo pacienti bývajú rezistentní na inhalačné kortikosteroidy, majú tendenciu k fixovanej obštrukcii. Z toho dôvodu bývajú nezriedka nesprávne klasifikovaní ako CHOCHP, lebo mávajú často negatívny bronchodilatačný test pri použití klasických bronchodilatancií (salbutamol, ipratropium). Mávajú vysoké percentuálne zastúpenie eozino-

Obr. 1: Stratégia liečby – upravené podľa GINA 2019[1]



[1]off-label, dáta len s budezonid/formoterolom (bud-form)
[2]off-label, oddelene alebo v kombinácii IKS a SABA
[3]nízka dávka IKS-formoterol ako uvoľňovač pre pacientov s predpísaným bud-form alebo BDP-form ako udržiavaca a úľavová terapia
[4]zváž pridanie HDM SLIT pre senzibilizovaných pacientov s alergickou rinitídou a FEV_1 > 70 % prediktívnej hodnoty

Obr. 2: Fenotypizácia ťažkej nekontrolovanej astmy[9]

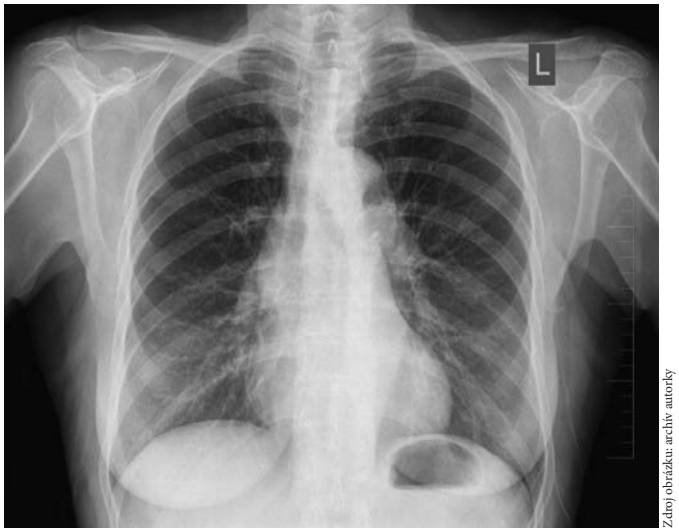


filov v periférnej krvi a spúte. Rozvoju astmy mnohokrát predchádza chronická rinosinusitída s nosovými polypmi. Často chýba dôkaz o atopii, ale je prítomná výrazná tvorba IL-5 a IL-13. V rámci tohto T2-high fenotypu bol popísaný endotyp s vysokými hladinami špecifických IgE proti enterotoxínu *Staphylococcus aureus* a vysokou produkciou IL-5, často prímes neutrofilov v spúte. Bežné býva vysoké FeNO, normálne alebo zvýšené hladiny celkového IgE, často bez výraznejšieho etopatogenetického vplyvu. Identifikácia tohto fenotypu je dôvodom na skoršiu eskaláciu liečby.[5] Aktuálne sú v SR kategorizované tri biologiká na liečbu ťažkej astmy. Ide o omalizumab, anti-IgE monoklonálnu protilátku, ktorý je indikovaný ako add-on terapia ťažkej nekontrolovanej alergickej astmy s elevovaným IgE, pozitivitou kožného testu alebo in vitro dokázanou reaktivitou na celoročný alergén a FEV_1 menej ako 80 %. Používa sa u dospelých a detských pacientov od 6 rokov. Efekt liečby sa prehodnocuje po 16 týždňoch (tzv. GETE, Global evaluation of treatment efectivness).[8] Mepolizumab je anti-IL-5 monoklonálna protilátka, indikovaná na liečbu ťažkej eozinofilovej astmy u dospelých pacientov.[7] V SR schválené indikačné kritériá vyžadujú minimálne tri merania so zadokumentovanou periférnou eozinofíliou (viac ako 300 buniek v mikrolitri), dve merania môžu byť z dokumentácie, jedno z aktuálneho kalendárneho roka. Pacient by mal mať FEV_1 pod 80 % a za posledný rok by mal mať štyri exacerbácie, ktoré si vyžiadali podávanie systémových alebo orálnych kortikosteroidov. V novembri 2019 prešiel úspešným kategorizačným konaním v SR aj ďalší anti-IL-5 liek, reslizumab, avšak rozhodnutie ešte nenadobudlo platnosť a zatiaľ s liečbou reslizumabom v SR nie sú skúsenosti. V aktuálnych odporúčaniach GINA sa v kroku 5 uvádza ako alternatíva biologickej liečby T2-high astmy aj dupilumab, monoklonálna protilátka proti alfa receptoru IL-4, ktorá inhibuje signály IL-4/IL-13. Podľa SPC je dupilumab indikovaný dospelým a dospievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a viac, ako doplnková udržiavacia liečba závažnej astmy so zápalom typu 2, charakterizovaným zvýšeným počtom eozinofilov a/alebo zvýšeným FeNO, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní vysokou dávkou ICS a ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.[6] Zatiaľ v SR nie je dostupný.

Kazuistika

Prezentujeme prípad 63-ročnej pacientky, ktorá bola opakovane vyšetrovaná pneumológom už v roku 2016 pre recidivujúce spastické infekty dolných dýchacích ciest a recidivujúce sinusitídy. V roku 2016 sumárne vyšetrená 4× ročne. U nás v ambulancii prvý raz vyšetrovaná v januári 2017. Išlo o hypertoničku, po FESS pre nosové polypy v minulosti a po artroskopii kolena. V čase nášho prvovyšetrenia užívala mometazón do nosa lokálne, ramipril a amlodipín na vysoký tlak, a levocetirizín. V rodinnej anamnéze pozoruhodný údaj o metastatickom kolorektálnom karcinóme u sestry pacientky. Pracovala v obchodnom reťazci, v potravinovej prevádzke. Vzhľadom na opakovanú nutnosť pohybovať sa medzi bežnou prevádzkou a chladiacim sektorom sa pacientka na pracovné zaradenie opakovane sťažovala, často v práci prechladla. Zviera nechovala. Bývala vo vyhovujúcich podmienkach, sama so synom, v okolí však pomerne často vysoká prašnosť pre rekonštrukciu okoli-

Obr. 3: RTG hrudníka



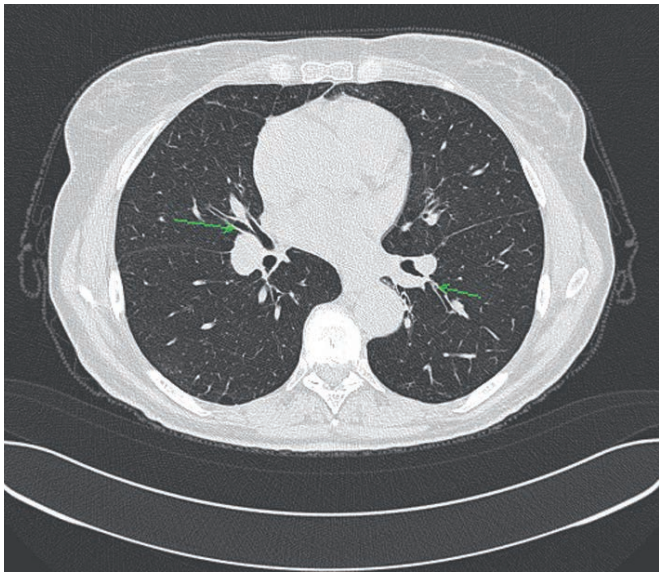
Zdroj obrázku: archív autorky

tých budov. V čase prvého vyšetrenia u nás nemala pacientka dokázané alergie a bola celoživotná nefajčiarka a abstinentka. Pacientka bola pri vyšetreniach vždy rinolalická, udávala pocit permanentnej obštrukcie nosa a anosmiu. Opakovane sme u nej evidovali masívny spastický auskultačný nález s normoxémiou v kľude. Na RTG okrem rozšírenia pravej časti horného mediastina a výraznejšej bronchovaskulárnej kresby bol nález negatívny.

V spúte sme opakovane vykultivovali komunitné bakteriálne kmene (*Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*), ktoré sa opakovane vyskytovali aj v tampóne nosa. CRP bolo vždy v tzv. šedej zóne 5 – 20 mg/l, a to aj pri veľmi zlom klinickom stave pacientky. U pacientky sme v marci 2017 šesť týždňov po preliečení infektu realizovali spirometriu bez nálezu ventilačnej poruchy, FEV_1 85 %. V apríli 2017 sa dostavila v čase zhoršenia, bez evidentných známok infektu. Mala spastický auskultačný nález, budila sa na záchvaty dýchavice a piskotov aj v noci. Spirometricky prítomná stredne ťažká obštrukcia s FEV_1 1,55 litra/55 %, FVC 2,43 litra/73 %. Bronchodilatačný test s ipratropiom bol negatívny. Pretože išlo o nefajčiarku s anamnézou nosovej polypózy, zvolili sme ešte doplnenie kortikoidného testu. Po desiatich dňoch prednizónu 20 mg pacientka spirometricky bez ventilačnej poruchy, FEV_1 2,41 litra/85 %, FVC 3,03 litra/91 %. Stav sme uzavreli ako eozinofilnú alergickú bronchiálnu astmu a začali sme liečbu vysokou dávkou ICS/LABA 12/400 µg. Pre nedostatočnú kontrolu sme skúšali pridať aj antileukotrién, po ktorom mala pacientka poruchy spánku. Tiotropium bolo u pacientky neefektívne. Pre rozšírený tieň horného mediastina vpravo sme doplnili CT hrudníka, kde popisovaný zväčšený retrosternálny pravý lalok štítnej žľazy. Biopticky zo studeného uzla negatívny nález v zmysle malignity. Na HRCT popisovaný centrilobulárny emfyzém a zhrubnuté steny bronchov. Na CT paranazálnych dutín (PND) evidentný zhrubnutý mukoperiost všetkých dutín, hypertrofia nosových mušlí a vyplnenie maxilárnych dutín polypóznym materiálom. Pacientku vyšetril alergológ, ktorý konštatoval ľahkú neutropéniu, eozinofíliu (600..850..980 buniek v mikrolitri), pozitivita kožných testov na peľ tráv. Vzhľadom na CT nález PND sme konzultovali ORL lekára, ktorý 31. mája 2017 realizoval septoplastiku, FESS a rádiofrekvenčnú turbinoplastiku. Histologicky boli verifikované eozinofilmi infiltrované slizničné polypy. Pacientka po operácii prechodne výrazne zlepšená (pred operáciou predliečená 10 dní prednizónom zo strany operatéra).

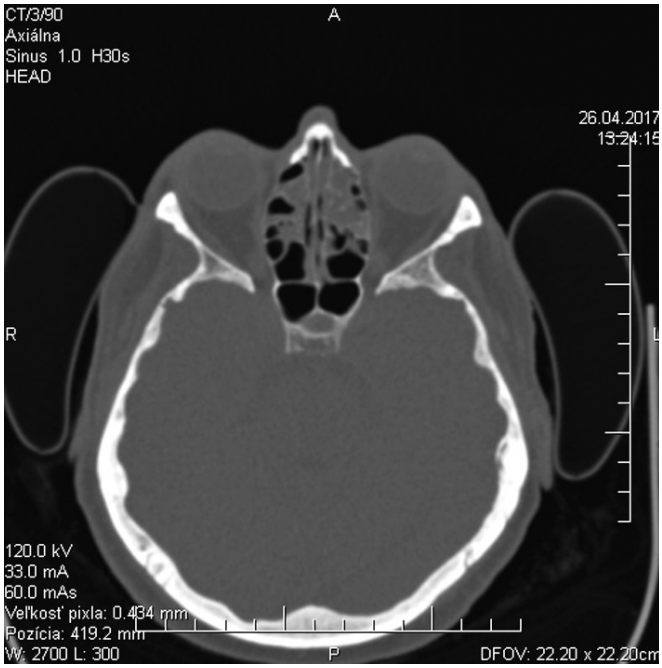
Od augusta do októbra 2017 bolo pozorované opäť postupné zhoršovanie stavu pacientky, astma napriek vyťaženej liečbe nekontrolovaná, zlepšenie vždy len po prednizóne. Vo februári 2018 bol pacientke pre ťažkú astmu priznaný 50 % invalidný dôchodok. Pri začatí rekonštrukcie obytného domu v susedstve nastalo prudké zhoršenie stavu. Opakovane sme sa pokúsili verifikovať celoročný alergén pomedzi epizódy exacerbácií, pre-

Obr. 4: CT hrudníka



Zdroj obrázku: archív autorky

Obr. 5: CT paranazálnych dutín



Zdroj obrázku: archív autorky

tože pacientka na inhalačnú liečbu ICS/LABA prakticky nereagovala, bez úľavy aj po rescue medikácii (ipratropium, ipratropium/fenoterol). Pri pokuse o ponechanie udržiavacej dávky 10 mg prednizónu denne mala pacientka opakované hypertenzné krízy, ktoré si vyžiadali výjazdy RZP aj ošetrenia na urgentnom príjme. Keďže pacientka v danom čase nespĺňala kritériá na omalizumab, požiadali sme o úhradu mepolizumabu. Ten pacientka začala v dávke 100 mg s.c. à 4 týždne užívať 30. augusta 2018. Na uvedenej liečbe došlo k zlepšeniu kontroly astmy, pacientka mala menej epizód spastických fenoménov, prakticky neexacerbovala, ale pretrvávala námahová dýchavica. Bolo možné postupne v priebehu dvoch mesiacov úplne vynechať orálne kortikoidy. Nepozorovali sme signifikantné zlepšenie funkčných parametrov. FEV_1 pred začatím bola 1,55 litra/55 %, FVC 2,43 litra/73 %. V decembri 2018 FEV_1 1,78 litra/64 %. U pacientky sa po aplikácii mepolizumabu od začiatku objavovali bolesti hlavy. Podľa slov pacientky boli po každej aplikácii intenzívnejšie, bola veľmi vyčerpaná a mala aj pocit prehĺbenia depresie (po spätnej analýze zistené, že sa už v minulosti na depresie liečila). Po 6. aplikácii sa pacientka rozhodla pre ukončenie liečby mepolizumabom, podávali sme ho od 30. augusta 2018 do 21. decembra 2018. Pretože orálne kortikosteroidy boli u nej rizikové, realizovali sme s vedomím, že pacientka je už minimálne štyri mesiace bez vplyvu systémových kortikoidov, opätovné vyšetrenie biomarkerov. Takýto dlhý interval bez steroidov sme predtým pre časté exacerbácie nemali. In vitro sa nám podarilo okrem sIgE na peľ tráv zistiť aj slabšiu, ale signifikantnú pozitivitu sIgE na roztoče, celkové IgE bolo opakovane viac ako 400 IU/ml. Vzhľadom na uvedené sme požiadali o úhradu liečby omalizumabom. Pacientka začala liečbu omalizumabom v dávke 375 mg subkutánne každých 14 dní. Liečbu sme začali 7. mája 2019. Pacientka liečbu dobre toleruje, okrem štípania v mieste vpichu neudáva iné nežiaduce účinky. Liečba pokračuje doteraz. Pacientka udáva výrazné zlepšenie stavu, zlepšenie kontroly astmy, redukciu denných aj nočných symptómov a znížila spotrebu záchrannej liečby. Od začatia liečby omalizumabom nemala exacerbáciu, ktorá by si vyžiadala podanie systémových kortikoidov. Sumárne od mája 2019 do januára 2020 mala pacientka dve bakteriálne sinusitídy vyžadujúce ATB liečbu. V porovnaní s obdobím pred biologickou liečbou, kedy užívala ATB 4 – 5× ročne, je to významné zlepšenie. Došlo i k vzostupu funkčných parametrov, FEV_1 pred začatím liečby bolo 65 % normy, po pol roku liečby 73 %, čo je pravdepodobne pacientkino osobné maximum bez prednizónu.

Diskusia

Kazuistika popisuje prípad pacientky s ťažkou astmou s neskorým nástupom, u ktorej by sme podľa opakovane publikovaných informácií očakávali skôr dominantne eozinofilný fenotyp astmy. Je evidentné, že personalizovaná liečba ťažkej astmy by mala byť naozaj posudzovaná individuálne. Busquet a kol.[2] vo svojej práci uvádzajú, že v prípade splnenia indikačných kritérií na omalizumab by mal byť pacient zaliečený na 16 týždňov. Potom by malo nasledovať tzv. GETE (globálne vyhodnotenie efektivity liečby) a v prípade dobrého efektu je vhodné v liečbe pokračovať (tzv. early stopping rule). Ak pacient nesplní kritériá na anti-IgE, ale splní tie na indikáciu anti-IL-5, mal by byť zaliečený na dobu jedného roka. Efektivita anti-IL-5 sa posudzuje po 12 mesiacoch. Dôvodom je hlavné kritérium úspešnosti anti-IL-5 liečby, ktorým je redukcia počtu exacerbácií počas jedného roka o minimálne 50 %. Ak však pacient spĺňa kritériá na oba typy biologickej liečby, nie sú k dispozícii priame komparatívne dáta o tom, ktoré biologikum uprednostniť. Racionálne je pravdepodobne začať omalizumabom, lebo sa jeho efekt prehodnocuje po 16 týždňoch a v prípade inefektivity je liečbu odporučené ukončiť.[2] U našej pacientky sme nemali možnosť zvoliť tento postup, nemali sme, ako už bolo uvedené, splnené všetky indikačné kritériá v súlade s SPC. Táto situácia je u ťažkých astmatikov pomerne častá a nezriedka je u nich náročné zachytiť potrebné biomarkery k indikácii biologickej liečby, pretože výsledky vyšetrení bývajú pri frekventných ťažkých exacerbáciách ovplyvnené systémovými kortikoidmi. Často IgE vychádza falošne negatívne, rovnako sIgE na celoročný alergén. Takisto nemusí byť prítomná eozinofília, alebo je v dôsledku frekventnej systémovej kortikoterapie prítomná neutrofília. V prípade našej pacientky sa dá zjednodušene povedať, že prvé biologikum vydláždilo cestu pre to druhé. Mepolizumab bol u pacientky efektívny v redukcii exacerbácií aj zníženia počtu eozinofilov v periférnej krvi, z pôvodných 980 buniek/mikroliter došlo na mepolizumabe k poklesu na 60 buniek v mikrolitri. Na mepolizumabe bolo možné v súlade s výsledkami štúdie SIRIUS orálne kortikoidy detrahovať, až postupne vynechať. Keď sme po ukončení liečby mepolizumabom realizovali opätovný odber na biomarkery, pacientka bola už štyri mesiace bez vplyvu prednizónu. Efekt anti-IgE liečby je u nej nesporný a liečbu toleruje vynikajúco, bez nežiaducich účinkov, a evidentný je aj pokles počtu infektov vyžadujúcich antibiotickú liečbu, čo korešponduje s literárnymi údajmi o zvýšení produkcie interferónu alfa a zvýšením imunity voči vírusovým infektom dýchacích ciest.[3]

Záver

Biologická liečba ťažkej astmy je u vhodne fenotypizovaných pacientov úžasným prínosom, zvyšuje kvalitu ich života, redukuje počet exacerbácií a často umožňuje pacientom vrátiť sa k svojim pracovným a nezriedka aj športovým aktivitám. Umožňuje nám ušetriť pacientov od nepríjemných a závažných multiorgánových komplikácií systémových steroidov, ktorými boli pacienti v minulosti často trvale invalidizovaní. Pretože ide o finančne nákladnú liečbu, mala by byť vedená špecialistami, ktorí majú skúsenosti s týmto typom pacientov. Kvalitná interdisciplinárna spolupráca pneumológov a imunoalergológov je pre pacienta zásadným benefitom. Farmakológia v oblasti biologík na liečbu ťažkej astmy napreduje nesmierne rýchlo, bude zaujímavé sledovať aj efekt nových molekúl, ktoré budú časom vstupovať na naše trhy. Rovnako budú zaujímavé výstupy z rôznych vedeckých výskumov venovaných problematike ťažkej astmy, napr. kolaboratívny projekt U-BIOPRED, dáta z ktorého neustále pribúdajú a je zdrojom informácií pre rôzne zaujímavé publikácie týkajúce sa fenotypov ťažkej astmy.[4]

Literatúra

1. GINA. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. Updated 2019. (online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf) [cit. 14. 4. 2019]
2. Bousquet, J., Brusselle, G., Buhl, R. et al. Care pathway for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J 50, 6: pii 1701782, 2017.
3. Esquivel, A., Busse, W. W., Calatroni, A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. Am J Resp Crit Care Med 196, 8: 985–992, 2017.
4. U-BIOPRED. European Lung Foundation. (online: https://europeanlung.org/en/)
5. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., Lee, G. B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol 56, 2: 219–233, 2019.
6. Dupixent. Súhrn charakteristických vlastností lieku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_sk.pdf)
7. Nucala. Súhrn charakteristických vlastností lieku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_sk.pdf)
8. Xolair. Súhrn charakteristických vlastností lieku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_sk.pdf)
9. Zervas, E., Samitas, K., Papaioannou, A. I. et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. ERJ Open Res 4, 1: pii 00125-2017, 2018.

MUDr. Katarína Dostálová
Pneumoftizeologická ambulancia
Univerzitná nemocnica Bratislava – pracovisko Kramáre
Limbová 5
833 05 Bratislava

anotace



Lidmila Hamplová et al.

Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie, hygiena

pro bakalářské studium a všechny typy zdravotnických škol

Publikace je 2. aktualizovaným vydáním moderně pojaté učebnice vzájemně souvisejících medicínských oborů. V části věnované mikrobiologii je text zaměřen na základy obecné bakteriologie, virologie, mykologie a parazitologie včetně kultivačních a diagnostických metod. V části zabývající se imunologií je uveden stručný přehled principů protilátkové a buněčné imunity, imunologických laboratorních metod, poruch imunity a možností léčebného ovlivnění imunitního systému. Obecná epidemiologie seznamuje s procesem šíření nákaz v populaci a s obecnými preventivními a represivními opatřeními zamezujícími přenosu infekčních chorob v populaci, která zahrnují též aktualizovaný očkovací kalendář. Navazující speciální epidemiologie poskytuje ucelený přehled nejzávažnějších infekčních onemocnění se zaměřením na původce, cesty přenosu, klinický obraz onemocnění a specifická protiepidemická opatření. Současně upozorňuje na měnící se trendy výskytu některých nákaz v souvislosti s klimatickými a geopolitickými změnami. Publikace obsahuje nejnovější dostupné údaje o výskytu závažných infekčních chorob v České republice i ve světě včetně specifických protiepidemických opatření a o programech WHO zaměřených na eliminaci a eradikaci vybraných nákaz. Velký důraz je kladen na prevenci nákaz spojených se zdravotní péčí. Oddíl věnovaný hygieně je zaměřen na aktuální problémy ochrany a podpory veřejného zdraví, vliv vybraných faktorů životního prostředí na zdraví a na hygienicko-epidemiologickou problematiku provozu zdravotnických zařízení. Text je doplněn obrazovou dokumentací a výkladem pojmů nejčastěji užívané odborné terminologie. Učebnice je psána srozumitelnou formou a poskytuje nejnovější odborné informace vhodné jako studijní materiál pro posluchače všech typů zdravotnických škol.

ISBN 978-80-7553-729-4
Vydalo Nakladatelství Triton v roce 2019, 268 stran (distribuce www.tridistri.cz)

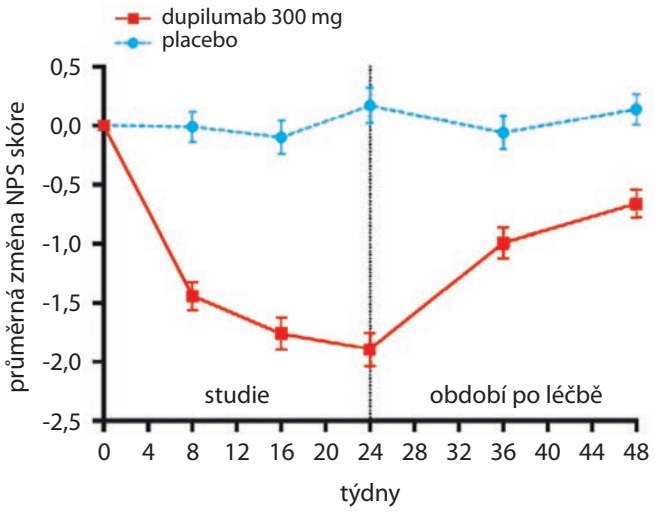
Dupilumab a chronická rinosinusitida s nosními polypy

Studie SINUS-24 a SINUS-52

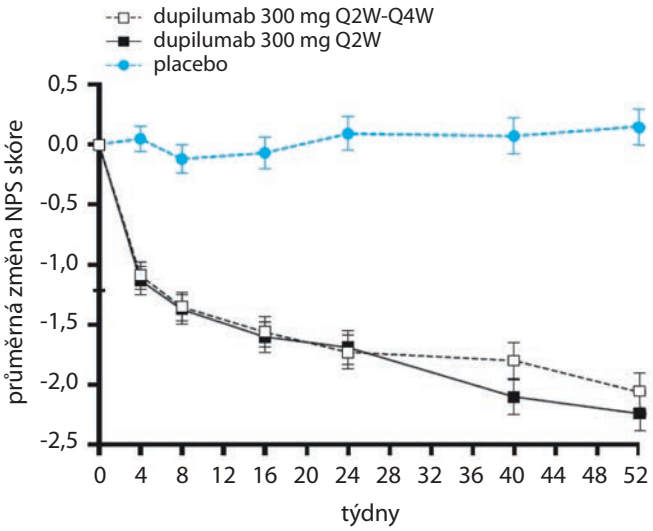
Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti alfa podjednotce receptoru pro IL-4, která inhibuje signální dráhu IL-4/IL-13. IL-4 a IL-13 jsou významnými mediátory zánětlivého onemocnění 2. typu, které spojuje atopickou dermatitidu, astma a chronickou rinosinusitidu s polypózou. Dupilumab je indikován k léčbě středně těžké a těžké atopické dermatitidy u dospělých a dětí od 12 let a dále jako přídatná léčba u pacientů s těžkým astmatem se zánětem 2. typu (charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi anebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého), u kterých nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy ve vysokých dávkách, spolu s další přídatnou terapií. Indikován je také jako přídatná léčba k terapii intranazálními kortikosteroidy u dospělých pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy nebo chirurgický zákrok nevedou k dostatečné kontrole onemocnění.[2] V České republice je zatím hrazen u dospělých pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy, u nichž selhal alespoň jeden ze způsobů konvenční terapie (mimo kortikosteroidy), nebo u kterých je taková léčba kontraindikována či není snášena.[3]

Efektivita a bezpečnost dupilumabu u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou byla testována ve dvou velkých studiích fáze 3. Jednalo se o SINUS-24 a SINUS-52.[4,5] Tyto randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie hodnotily 24týdenní léčbu dupilumabem u pacientů se závažným onemocněním, kteří byli předtím léčeni systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgicky a současně

Obr. 1: Průměrná změna bilaterálního skóre nosních polypů (NPS) ve studii SINUS-24



Obr. 2: Průměrná změna bilaterálního skóre nosních polypů (NPS) ve studii SINUS-52



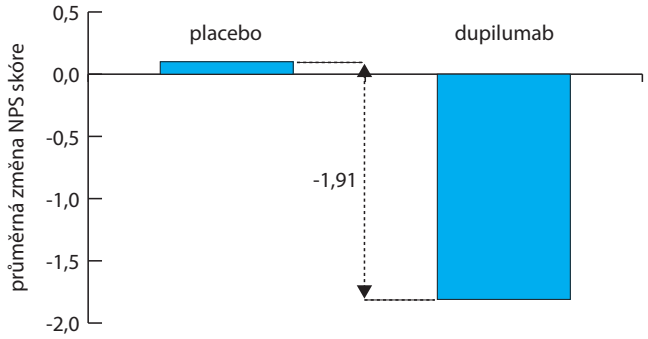
s dupilumabem užívali také mometason furoát v nosním spreji.

Ve studii SINUS-24 užívali pacienti buď subkutánní dupilumab v dávce 300 mg každé dva týdny, nebo placebo po dobu 24 týdnů. V rámci SINUS-52 zahrnul design této studie tři testované skupiny. První skupině byl dupilumab podáván v dávce 300 mg každé dva týdny po dobu 52 týdnů, druhé dupilumab 300 mg každé dva týdny po dobu 24 týdnů a následně pak 300 mg každé 4 týdny po dobu 28 týdnů, třetí skupina brala placebo. Celkem se jednalo o 724 pacientů ve věku nad 18 let. 59,1 % pacientů mělo také astma.[1,4,5]

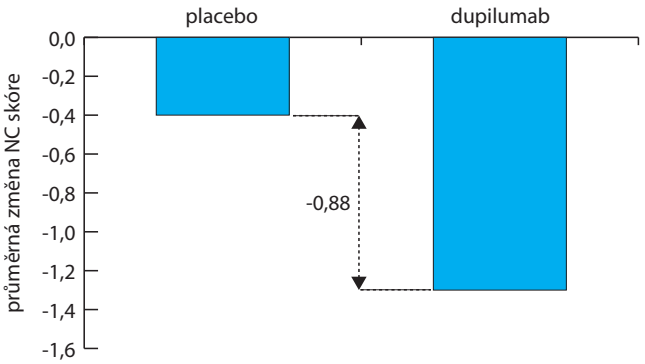
Hodnocenými výsledky studie byla primárně změna bilaterálního endoskopického skóre nosních polypů (NPS, v týdnu 24) a změna skóre nosní kongesce (NC, 28denní, hodnoceno pacienty). NPS skóre škáluje nosní polypy tak, že 0 odpovídá žádným polypům, 1 malým polypům ve středním nosním průchodu, které nezasahují pod spodní okraj střední skořepy, 2 polypům zasahujícím pod spodní okraj střední skořepy, 3 velkým polypům zasahujícím k dolnímu okraji dolní skořepy nebo polypům mediálně od střední skořepy, 4 velkým polypům, které zcela obstruují dolní nosní dutiny. Skóre je součtem za obě strany nosu. Nosní kongesce (NC) byla denně hodnocena samotnými pacienty po dobu 28 dnů ve škále od 0 (žádné příznaky), 1 (mírné), 2 (středně těžké) po 3 (těžké příznaky).[1,4,5]

Sekundární hodnocení studií zahrnulo CT skóre dle Lundové-Mackaye (LMK), celkové skóre symptomů (TSS), test čichu (UPSIT), hodnocení denní ztráty čich a sinonazální test SNOT-22.[1]

Obr. 3: Změna NPS skóre (obě studie) ve 24. týdnu studie



Obr. 4: Změna NC skóre (obě studie) ve 24. týdnu studie



V obou studiích dupilumab statisticky signifikantně a klinicky významně redukoval bilaterální skóre nosních polypů. Ve 24. týdnu činil rozdíl v NPS skóre mezi skupinami v průměru 1,91 bodu ($p<0,0001$). Ve studii SINUS-24 zlepšení o více než 1 bod v NPS dosáhlo 65 % pacientů na dupilumabu oproti 17,3 % na placebu, zlepšení o dva body a více dosáhlo 46,2 % pacientů na dupilumabu a pouze 4,5 % na placebu ($p<0,0001$). Obdobné výsledky byly dosaženy i ve studii SINUS-52.[1]

Stejně tak bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení skóre nosní kongesce (NC). Rozdíl mezi skupinami zde činil 0,88 bodu ($p<0,0001$).[1]

Dupilumab signifikantně zlepšil i další sledované parametry, tedy CT-LMK, TSS, UPSIT i SNOT-22 skóre (všechny $p<0,0001$ proti placebu).[1]

Dupilumab byl dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, nazální polypy, bolest hlavy, astma, epistaxe a erytém v místě vpichu, všechny byly četnější u placeba než u dupilumabu.[1]

Shrnuto, u pacientů s těžkou rinosinusitidou s nosními polypy vedlo přidání dupilumabu k léčbě nazálními kortikosteroidy k signifikantnímu a klinicky významnému zlepšení opacifikace dutin a symptomů nemoci, reprezentované bilaterálním skóre nosních polypů a nosní kongescí. Prokázáno bylo snížení CT skóre dle Lundové-Mackay, zlepšení čichu, snížení potřeby záchranné terapie nosními kortikosteroidy i chirurgické léčby nosních dutin (75,7% redukce) a zlepšení FEV_1 (u podskupiny pacientů s astmatem).[1]

Literatura

1. Bachert, C. Dupilumab efficacy in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 studies. Přednáška na Annual Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Lisabon, 1.–5. 6. 2019. EAACI Media Library (online: www.eaaci.org) [cit. 17. 3. 2020]
2. Dupixent 300 mg injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 17. 3. 2020]
3. Dupixent, informace o zákl. úhradě (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222565&tab=prices) [cit. 17. 3. 2020]
4. A controlled clinical study of dupilumab in patients with bilateral nasal polyps (SINUS-24). NCT02912468. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 17. 3. 2020]
5. Controlled clinical study of dupilumab in patients with nasal polyps (SINUS-52). NCT02898454. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 17. 3. 2020]
6. Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-5): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 394, 10209: 1638–1650, 2019.

Kazuistický prípad zriedkavého kolízneho karcinómu kože v preaurikulárnej oblasti

Vladimír Bartoš[1], Milada Kullová[2], Martina Bobrovská[3], Pavol Slávik[3]

[1]Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin
[2]Dermatovenerologický stacionár, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Žilina
[3]Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM, Martin

Súhrn

Autori v práci opisujú zriedkavý prípad pacienta s kolíznym karcinómom kože. 70-ročný muž s anamnézou nemelanómovej rakoviny kože mal v roku 2013 diagnostikovaný nádor kože v ľavej preaurikulárnej oblasti. Odstránený bol kompletnou chirurgickou excíziou. Histologicky išlo o kolízny tumor pozostávajúci z karcinómu z Merkelových buniek (MCC) a invazívneho skvamocelulárneho karcinómu. Dva mesiace po zákroku pozoroval rast podkožného nodulu v ľavej parotickej oblasti pod operačnou jazvou. Mikroskopické vyšetrenie lézie potvrdilo lymfatickú uzlinu s takmer totálnou infiltráciou neuroendokrinným karcinómom, ktorý bolo možné takmer s istotou považovať za metastázu MCC. Zakrátko mal exstirpované aj lymfatické uzliny za uhlom ľavej sánky, ktoré boli taktiež postihnuté karcinómom identického vzhľadu. Pacient následne absolvoval systémovú chemoterapiu. Po viac ako šiestich rokoch od stanovenia diagnózy kolízneho karcinómu nemal potvrdené ďalšie nádorové metastázy. MCC patrí k agresívnym a prognosticky nepriaznivým neopláziám, čo dokazuje aj naša kazuistika. Cieľom uvedeného príspevku bolo poukázať na potrebu dôkladného a dlhodobého „follow-up" pacientov s touto diagnózou, a to aj v prípade, že predstavuje zložku kolízneho nádoru.

Kľúčové slová

- kolízny nádor
- karcinóm z Merkelových buniek
- nemelanómová rakovina kože

Summary

A rare collision carcinoma of the skin arising in a praeauricular region – a case report
The authors describe a unique case of a patient with a collision carcinoma of the skin. A 70-year-old man with a history of non-melanoma skin cancer was diagnosed (in 2013) to have a cutaneous tumour in the left praeauricular region. A complete surgical resection of the lesion was performed. Histology revealed a collision tumour composed of Merkel cell carcinoma (MCC) and invasive squamous cell carcinoma. Two months after surgery, the patient noticed a growth of a subcutaneous nodule in the left parotic region beneath the postoperative scar. Microscopic examination confirmed a lymph node with nearly total infiltration by neuroendocrine carcinoma that could almost certainly be considered as metastasis of the MCC. Soon thereafter, the patient was found to have a metastatic involvement of the lymph nodes located behind the left mandible. Subsequently, he underwent systemic chemotherapy. More than 6 years after the diagnosis of collision carcinoma, no other metastases have been detected. MCC is an aggressive and prognostically unfavourable neoplasia. The goal of the current article was to highlight the need for precise and long-term follow-up of the patients with this diagnosis, even if it represents a component of a collision tumour.

Keywords

- collision tumour
- Merkel cell carcinoma
- non-melanoma skin cancer

Úvod

Termín kolízny nádor označuje tumor pozostávajúci z dvoch (prípadne aj viacerých) odlišných nádorových typov (benígnych alebo malígnych) v jednej lézii. Obidva sú v bezprostrednom kontakte, pričom hranica medzi nimi je ostrá, dobre rozpoznateľná a obidva majú zachované „vlastné" histomorfologické znaky aj imunofenotyp.[1] Oproti tomu zmiešaný (kompozitný) nádor pozostáva z dvoch (alebo viacerých) histogeneticky odlišných nádorových jednotiek (taktiež benígnych alebo malígnych), ktorých tkanivo je „zmiešané" v rôznom zastúpení a bez ostrého ohraničenia.[1] V dermatopatologickej praxi je

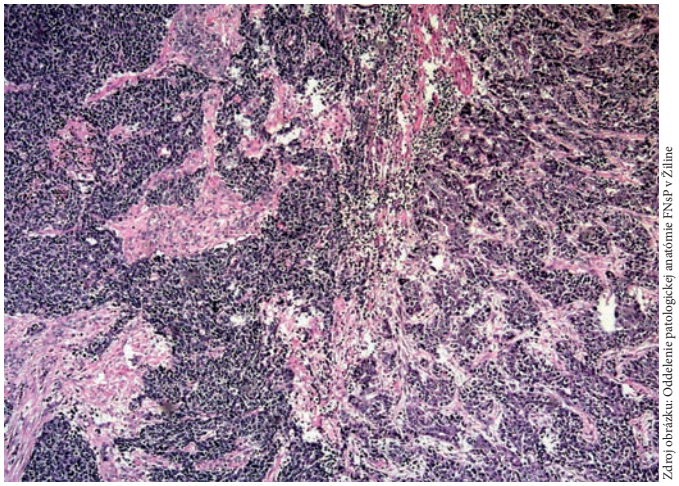
Merkel Friedrich Sigmund (1845–1919) – německý anatom a histopatolog. Narodil se v Norimberku, doktorát získal na univerzitě v Erlangenu. Byl profesorem na univerzitách v Rostocku, Königsbergu a Göttingenu. Vytvořil učebnici anatomie člověka, jeho barevné schéma pro tepny (červená), žíly (modrá) a nervy (žlutá barva) je stále používáno. Zdokonalil histologické barvicí techniky. S jeho jménem se pojí eponyma M. hmatová tělíska, M. buňky, M. nádor. (zdroj informací: archiv redakce)

nález kolíznych nádorov pomerne zriedkavý. V staršej štúdii[2] autori analyzovali súbor približne 40 000 kožných biopsií, v ktorých odhalili 69 kolíznych tumorov. Najčastejšie išlo o kombináciu bazocelulárneho karcinómu (BCC) s melanocytovým névom, BCC so seboroickou keratózou, melanocytového névu so seboroickou alebo aktinickou keratózou a BCC s neurofibrómom. Kolízne nádory kože tvorené dvomi malígnymi neopláziami odlišného typu sú raritným nálezom. V prezentovanej kazuistike opisujeme pacienta s kolíznym tumorom kože pozostávajúcim z karcinómu z Merkelových buniek a skvamocelulárneho karcinómu. Uvedený prípad sme už sčasti publikovali v našej predchádzajúcej práci v roku 2013[3], preto sa v tomto príspevku zameriame na doplnenie informácií týkajúcich sa ďalšieho priebehu ochorenia a klinického manažmentu pacienta.

Kazustika

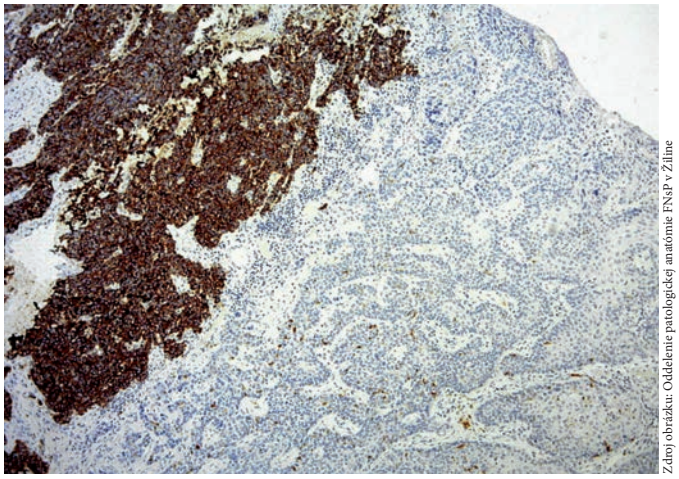
70-ročný muž s anamnézou viacpočetných bazocelulárnych a skvamocelulárnych karcinómov kože mal v roku 2013 diagnostikovanú nádorovú léziu kože v ľavej preaurikulárnej oblasti. Makroskopicky mal tumor vzhľad pomerne dobre ohraničeného ulcerovaného nodulu rozmerov 22 × 17 mm, hnedoružovej farby. Vykonaná bola jeho kompletná chirurgická excízia. Histologicky pozostával z karcinómu z Merkelových buniek (ďalej MCC) a invazívneho skvamocelulárneho karcinómu (ďalej SCC) (obr. 1). Väčšinu lézie predstavoval MCC, ktorý rástol prevažne solídne, na okrajoch s infiltratívnym charakterom rastu. Na spodine invadoval do podkožného tuku. Imunohistochemicky bol pozitívny na chromogranín A (obr. 2), pancytokeratíny (AE1/AE3), epitelový antigén (Ber-EP4), epitelový membránový antigén (EMA) a cytokeratín 20 (CK20) (obr. 3) a negatívny na cytokeratíny s vysokou molekulovou hmotnosťou (HMWCK) a tyreoidný transkripčný faktor 1 (TTF-1). Druhý nádor predstavoval stredne až nízko diferencovaný invazívny SCC s fokálne naznačenou keratinizáciou. Imunohistochemicky bol pozitívny na pancytokeratíny (AE1/AE3), HMWCK (obr. 4) a cytoplazma niektorých buniek aberantne exprimovala aj chromogranín A. Negatívny bol pri dôkaze CK20 a TTF-1. Obidve jednotky boli v priamom kontakte s ľahko rozpoznateľnou hranicou, ktorá sa dobre vizualizovala imunohistochemickým vyšetrením. Nádorové štruktúry nezasahovali do resekčných okrajov. Po stanovení diagnózy kolízneho karcinómu pacient pokračoval v onkodispenzárnej starostlivosti a absolvoval ďalšie vyšetrenia. Pri prvej kontrole krátko po operácii sa operačná rana hojila per primam intentionem bez známok recidívy. O dva mesiace si však všimol rast podkožnej hrčky v ľavej parotickej oblasti pod pooperačnou jazvou. Ultrasonografické (USG) vyšetrenie v danej loka-

Obr. 1: Detail na rozhranie obidvoch nádorových lézií. Vľavo MCC, vpravo SCC. (zväčšenie 200×, farbenie H&E, publikované aj v ref. 3)



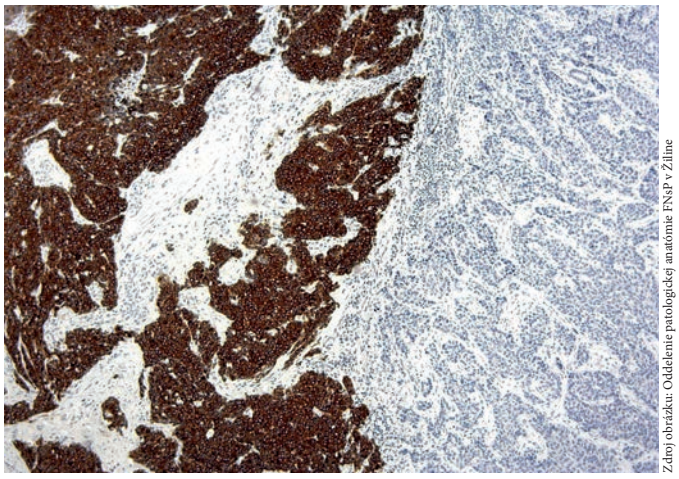
Zdroj obrázku: Oddelenie patologickej anatómie FNsP v Žiline

Obr. 2: Imunohistochemická expresia chromogranínu A. MCC (vľavo) je pozitívny, SCC (vpravo) je negatívny. (zväčšenie 200×, publikované aj v ref. 3)



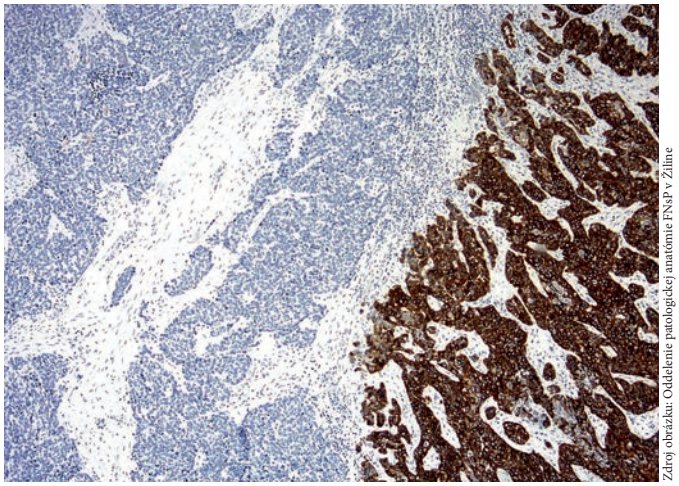
Zdroj obrázku: Oddelenie patologickej anatómie FNsP v Žiline

Obr. 3: Imunohistochemická expresia CK20. MCC (vľavo) je pozitívny, SCC (vpravo) je negatívny. (zväčšenie 200×, publikované aj v ref. 3)



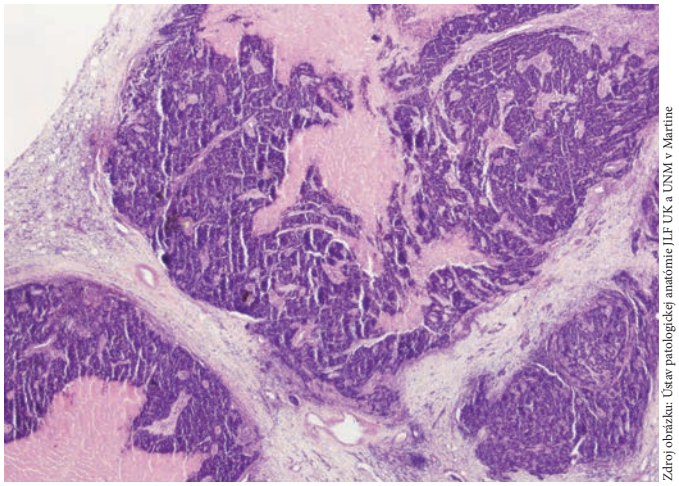
Zdroj obrázku: Oddelenie patologickej anatómie FNsP v Žiline

Obr. 4: Imunohistochemická expresia HMWCK. MCC (vľavo) je negatívny, SCC (vpravo) je pozitívny. (zväčšenie 200×, publikované aj v ref. 3)



Zdroj obrázku: Oddelenie patologickej anatómie FNsP v Žiline

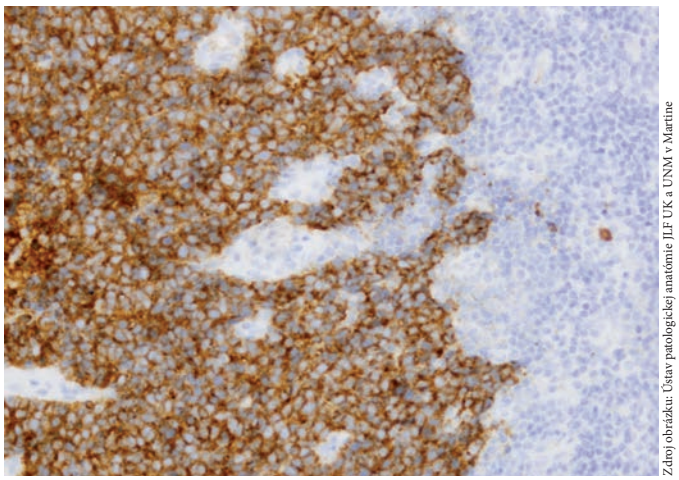
Obr. 5: Lymfatická uzlina takmer kompletne spotrebovaná metastázou nekroticky zmeneného neuroendokrinného karcinómu. (zväčšenie 40×, farbenie H&E)



Zdroj obrázku: Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine

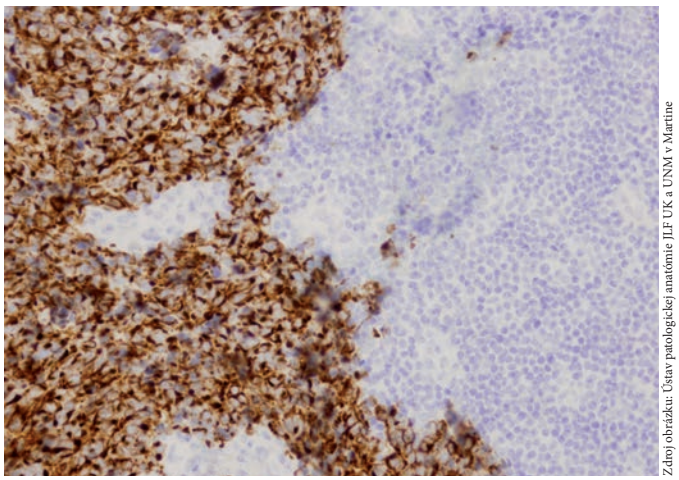
lite zobrazilo ohraničený nodózny útvar vzhľadu lymfatickej uzliny rozmerov 19,2 × 13,8 mm s nepravidelne zhrubnutou hypoechogénnou kôrou a akcentovanou centrálnou vaskularizáciou. Do úvahy pripadalo metastatické nádorové postihnutie. Okrem toho sa aj v ľavej infraaurikulárnej oblasti zobrazilo niekoľko menších lymfatických uzlín najväčších rozmerov 4,3 × 5,2 mm, bez patologickej vaskularizácie. Krčné lymfatické uzliny neboli zväčšené. Štítna žľaza, ako aj príušné a submandibulárne slinné žľazy mali obojstranne primeranú echoštruktúru bez ložiskových zmien. Pacient bol následne vyšetrený a operovaný na klinickom pracovisku v inej nemocnici v inom meste. Z nodóznej rezistencie z ľavej preaurikulárnej oblasti bola najprv vykonaná rýchla peroperačná biopsia, ktorá potvrdila malignitu. Následne bola realizovaná jej totálna chirurgická exstirpácia. Mikroskopické vyšetrenie potvrdilo solídne rastúci, mitoticky aktívny a nekroticky zmenený tumor z „malých modrých buniek" (obr. 5). Na jeho periférii sa ojedinele vyskytovali aj zvyšky pôvodného parenchýmu lymfatickej uzliny. Nádorové štruktúry boli imunohistochemicky pozitívne pri dôkaze cytokeratínu 8/18, EMA, CD56, synaptofyzínu (obr. 6), chromogranínu A a negatívne pri dôkaze CD45 a TTF-1. Keďže v sprievodnom liste k zásielke bioptického materiálu, resp. v klinickej správe absentovala zmienka o predchádzajúcej diagnóze MCC (čo bol pravdepodobne dôsledok interregionálneho manažmentu pacienta), patológ záveroval nález ako metastázu „high-grade" neuroendokrinného karcinómu neznámeho origa v lymfatickej uzline. Až dodatočne sme zo vzorky vykonali aj imunohistochemické vyšetrenie na CK20, ktoré potvrdilo silnú expresiu v nádorovom tkanive (obr. 7). Na základe imunofenotypu a najmä v kontexte s klinickými súvislosťami bolo možné takmer s istotou považovať nález za metastázu MCC. Pacient následne absolvoval PET/CT vyšetrenie (pozitrónová emisná tomografia a počítačová tomografia), ktoré zobrazilo patologicky zvýšený metabolizmus glukózy na ľavej strane krku za uhlom sánky. Na predchádzajúcom klinickom pracovisku mal opäť

Obr. 6: Imunohistochemická expresia synaptofyzínu v nádorovej metastáze (vľavo). Vpravo je zvyšok tkaniva lymfatickej uzliny. (zväčšenie 300×)



Zdroj obrázku: Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine

Obr. 7: Imunohistochemická expresia CK20 v nádorovej metastáze (vľavo). Vpravo je zvyšok tkaniva lymfatickej uzliny. (zväčšenie 300×)



Zdroj obrázku: Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine

vykonanú chirurgickú exstirpáciu patologického ložiska. Získaný bioptický materiál pozostával zo štyroch lymfatických uzlín, z ktorých tri boli takmer kompletne infiltrované metastázou neuroendokrinného karcinómu identického vzhľadu, ako v predchádzajúcej biopsii. Pacient následne absolvoval cyklus systémovej chemoterapie. Po jej skončení mal realizovanú počítačovú tomografiu (CT) hrudnej a brušnej dutiny, ktorá nepotvrdila prítomnosť metastáz. Ani opakované PET/CT vyšetrenie nezobrazilo ložiská suspektné z nádorovej metastázy. Opakované USG vyšetrenia krku nepotvrdili krčnú lymfadenopatiu. Pacient bol naďalej dôkladne klinicky sledovaný a pravidelne absolvoval vyšetrenia u dermatológa. V mieste excízie kolízneho karcinómu ani v mieste metastaticky postihnutých lymfatických uzlín nedošlo k lokoregionálnej recidíve, ale pacient mal v ďalších rokoch diagnostikovaný malígny melanóm na chrbáte. Do obdobia spracovania tohto príspevku (viac ako šesť rokov od stanovenia diagnózy kolízneho karcinómu) už nemal diagnostikované ďalšie nádorové metastázy.

Diskusia

Karcinómy kože vyrastajúce na hlave a krku sú v otorinolaryngologickej praxi rutínnou diagnózou. V rámci tejto kategórie, zjednodušene označovanej ako tzv. nemelanómová rakovina kože, je najčastejší bazocelulárny karcinóm a po ňom skvamocelulárny karcinóm.[4] MCC je zriedkavý malígny nádor kože histogeneticky charakteristický epitelovou a neuroendokrinnou diferenciáciou.[5–8] V kaukazskej populácii sa odhaduje ročná incidencia 0,23 prípadov na 100 000 obyvateľov.[8] Najčastejšie vzniká u starých ľudí okolo 7. dekády života na slnkom exponovaných častiach tela, najmä v oblasti hlavy a krku. Osoby s poruchou imunity sú postihnuté omnoho častejšie.[5,7,8] Aj u nášho pacienta možno predpokladať oslabenú imunitu kože, nakoľko sa u neho vyvíjali viacpočetné kožné malignity rôzneho typu. Z histopatologického hľadiska sa MCC zaraďuje k tzv. nádorom z malých modrých buniek.[5,6,8] Pozostáva z menších, pomerne uniformných, fenotypovo primitívnych buniek s chudobnou bazofilnou cytoplazmou a vezikulárnymi jadrami. Nápadná je vysoká mitotická aktivita vrátane atypických mitóz.[5,6,8] Imunohistochemicky je MCC pozitívny pri dôkaze polyklonových cytokeratínov, CK20, EMA, CD56 a variabilne pozitívny na chromogranín A, neurofilamenty, synaptofyzín a neuron špecifickú enolázu. Negatívny je dôkaz cytokeratínu 7, vimentínu a TTF-1 a prevažná väčšina prípadov je negatívna aj na proteín S-100 a CD99.[5,6,8,9] Zaujímavý fenomén MCC je jeho relatívne častá asociácia s inými zhubnými nádormi kože v rámci jednej lézie.[10] Najmä koexistencia MCC a SCC kože je pomerne dlho známa, hoci tento vzťah nebol dodnes jednoznačne objasnený. V staršej práci Gomez et al.[11] pozorovali v súbore 32 MCC u dvoch pacientov (6,2 %) kolíziu MCC a SCC v rámci jednej lézie. V novšej štúdii[10] bolo dokonca až 37,9 % všetkých hodnotených MCC kombinovaných s ďalšími karcinómami kože alebo ich prekancerózami. Tento fenomén podnecuje otázky o etiopatogenetickej súvislosti a vzájomných molekulovo-genetických interakciách kožných malignít a môže byť sľubnou témou pre ďalšie výskumy.

Záver

MCC patrí k agresívnym a prognosticky nepriaznivým neoplá-ziám, čo dokazuje aj naša kazuistika. Literárne zdroje uvádzajú[8], že k lokálnym recidívam dochádza u 40 % pacientov, k metastázam do regionálnych lymfatických uzlín u 55 % pacientov a k vzdialeným metastázam u 35 % pacientov. Obdobie jedného, dvoch a troch rokov od stanovenia diagnózy prežíva 88 %, 72 % a 55 % postihnutých osôb.[8] Pravdepodobnosť 5-ročného prežívania je pri lokalizovanom štádiu ochorenia 75 %, pri regionálnych metastázach 59 % a pri vzdialených metastázach iba 25 % prípadov.[8] Uvedené údaje zdôrazňujú potrebu dôkladného a dlhodobého „follow-up" pacientov s touto diagnózou, a to aj v prípade, že predstavuje zložku kolízneho nádoru.

Literatúra

1. Sung, C. T., Shetty, A., Menias, C. O. et al. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. Abdom Radiol 42, 12: 2909–2926, 2017.
2. Boyd, A. S., Rapini, R. P. Cutaneous collision tumors. An analysis of 69 cases and review of the literature. Am J Dermatopathol 16, 3: 253–257, 1994.
3. Bartoš, V., Zacharová, O., Doboszová, J., Kullová, M. Kolízny nádor kože pozostávajúci z karcinómu z Merkelových buniek a invazívneho skvamocelulárneho karcinómu – opis zriedkavého prípadu. Derma 13, 3: 8–12, 2013.
4. Porceddu, S. V., Veness, M. J., Guminski, A. Nonmelanoma cutaneous head and neck cancer and Merkel cell carcinoma: current concepts, advances, and controversies. J Clin Oncol 33, 29: 3338–3345, 2015.
5. Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Šingliar, A., Maretta, I. Histopatologické nálezy pri diagnostike karcinómu z Merkelových buniek. Derma 10, 1: 3–6, 2010.
6. Jirásek, T., Matěj, R., Pock, L. et al. Karcinom z Merkelových buněk – imunohistologická studie v souboru 11 pacientů. Čes-slov Patol 45, 1: 9–13, 2009.
7. Vantuchová, Y. Karcinom z Merkelových buněk. Dermatol prax 1, 3–4: 137–139, 2007.
8. Calonje, J. E., Brenn, T., Lazar, A., McKee, P. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. Elsevier: Saunders, 2012.
9. Krejčí, K., Zadražil, J., Tichý, T. et al. Kožní karcinom z Merkelových buněk. Klin Onkol 23, 4: 210–217, 2010.
10. Walsh, N. M. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. Hum Pathol 32, 7: 680–689, 2001.
11. Gomez, L. G., DiMaio, S., Silva, E. G., Mackay, B. Association between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma and squamous carcinoma of the skin. Am J Surg Pathol 7, 2: 171–177, 1983.

Poďakovanie

Autori ďakujú všetkým lekárom FNsP v Žiline a UNM v Martine, ktorí sa podieľali na diagnosticko-terapeutickom procese prezentovaného pacienta.

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH
Martinské bioptické centrum, s.r.o.
Prieložtek 1
036 01 Martin
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Úspěšné vynechání glukokortikoidní terapie u pacienta s těžkým asthma bronchiale po zavedení léčby mepolizumabem a využití testu ACTH ke kontrole adrenální rezervy sekrece kortizolu

Alexander Kreze[1], Katarína Sedláková[2], Kristína Klemperová[3], Kristýna Tresnerová[1], Jana Roulová[1]

[1]Interní oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha
[2]Pneumologická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha
[3]Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Mnoho pacientů s asthma bronchiale potřebuje pravidelnou léčbu s perorálním užíváním glukokortikoidů. Pravidelné systémové užívání glukokortikoidů ale může vyústit k jejím závažným nežádoucím účinkům. Mepolizumab je monoklonální protilátka, která se váže na interleukin-5 a inaktivuje jej, což se ukázalo, že redukuje terapeutickou dávku glukokortikoidů, až s možností úplného vynechání.

Klíčová slova

- asthma bronchiale
- glukokortikoidy
- mepolizumab

Summary

A successful withdrawal of glucocorticoid treatment in a patient with a severe bronchial asthma after the initiation of treatment with mepolizumab and the utility of ACTH test in a monitoring of adrenal reserve function of cortisol secretion

Many patients with bronchial asthma require regular treatment with oral glucocorticoids. Nevertheless, regular systemic use of glucocorticoids may result in severe adverse reactions. Mepolizumab is a monoclonal antibody that binds to interleukin-5 and inactivates it, and it has been proven that the dose of glucocorticoids could be subsequently reduced or even tapered off.

Keywords

- asthma bronchiale
- glucocorticoids
- mepolizumab

Kazuistika

Prezentujeme 28letého pacienta s diagnózou asthma bronchiale (AB) hypereozinofilního typu. Anamnesticky je léčen pro generalizovaný atopický ekzém a arteriální hypertenzi. V terapii užívá: denní dávka: methylprednisolon 17 let 8/16 mg (podle stavu), ostatní aktuální terapie: cyklosporin 75 mg, bilastin 10 mg, montelukast 10 mg, verapamil 120 mg + inhalační addikční kontroléry (tiotropium, salmeterol/flutikason). Mepolizumab byl podáván 11 měsíců v dávce 100 mg subkutánně každé 4 týdny.

Po optimalizaci p.o. dávky glukokortikoidů (GK) a léčby s mepolizumabem jsme methylprednisolon nahradili v ekvivalentní dávce hydrokortisonem s postupnou redukcí na 20–10–0 mg/denně. Na této terapii jsme testovali bazální sekreci kortizolu a ACTH, po dvou týdnech testovali adrenální rezervu s krátkým ACTH testem (1 µg i.v.) se sledováním reakce kortizolu po 30. minutě od aplikace ACTH.

Sérový ranní kortizol a ACTH jsou definovány jako vzorky odebrané mezi 6–8 hod, sérové bazální a stimulované vzorky kortizolu byly odebrány před (0. minuta) a 30 minut po aplikaci ACTH (30. minuta). ACTH 1 µg bylo připraveno: 250 µg ampule ACTH byla naředěna do 250 ml fyziologického roztoku za sterilních kautel a pro test se aplikoval 1 ml připraveného roztoku.

Testování adrenální rezervy sekrece kortizolu pomocí ACTH testu vyloučilo supresi hypotalamo-adrenokortikální osy a bylo možné úplné vynechání i glukokortikoidní substituce.

V průběhu redukce dávky methylprednisolonu a jeho náhrady hydrokortisonem nedošlo k zhoršení nebo exacerbaci

Tab. 1: Hodnoty bazálních koncentrací ACTH a kortizolu na léčbě 30 mg hydrokortisonu/den a výsledky ACTH testu

substituce		ACTH 1 μg	
kortizol	ACTH	kortizol bazál	kortizol stimulovaný
N: 263–724 nmol/l	N: 7,3–63,3 pg/ml		N<500 nmol/l
61	2,3	50,4	711

astmatu, takže nebylo potřeba překrýt pomocí kortikoidů „zátěžovou situaci", podobně ani v čase od úplného vynechání kortikoidů až do sepsání této práce, což představuje asi dva měsíce.

Diskuse

Pacienti s těžkým asthma bronchiale vyžadují ve 30–40 % pravidelné perorální užívání GK ke kontrole jejich astmatu, mechanismem suprese alergické reakce a inflamace. Taková terapie může způsobit závažné nežádoucí účinky. Spektrum těchto konsekvencí je veliké, postihující prakticky každý orgánový systém a metabolický proces v organismu.[1] Mepolizumab je monoklonální protilátka, která váže a inaktivuje interleukin-5 (což je cytokin, který podporuje perzistenci a aktivaci eozinofilů) a redukuje frekvenci astmatických exacerbací. „Glukokortikoidy-šetřící efekt (glucocorticoid sparing effect)" při léčbě mepolizumabem byl popsán v roce 2009.[2]

Následně logicky vznikla myšlenka nejen redukce, ale i možnosti úplného a dlouhodobého vynechání GK v léčbě bronchiálního astmatu.[3] Se zavedením novějších biologických agens se ukázalo, že omalizumab neumožnil redukovat GK v léčbě AB, redukování GK bylo úspěšnější s mepolizumabem, benralizumabem a dupilumabem – s možností kompletního přerušení GK léčby.[4,5] Dnes jsou ještě limitované zkušenosti s vynecháním GK bez exacerbace AB pro relativně krátký čas sledování. Druhá, zatím teoretická úvaha je léčba středně těžkého asthma bronchiale pomocí biologické léčby s cílem zúžit až eliminovat užití GK pro zlepšení kvality života z hlediska nežádoucích účinků GK. Neposlední aspekt je i ověření možných a ještě přijatelných nežádoucích účinků dlouhodobé biologické léčby.[6]

U našeho pacienta se nám ukázalo velice prospěšné ověřit si sekreci kortizolu a podle její verifikace postupovat v redukci až postupného vynechání GK v léčbě bronchiálního astmatu.

Závěr

GK jsou klíčové léky v managementu asthma bronchiale. Jejich užití je nezbytné až u 30 % populace astmatiků navzdory známým nežádoucím účinkům. Biologická léčba asthma bronchiale otevírá možnosti redukce a nabízí se i nahrazení GK. K objasnění optimalizace balance léčby astmatu jsou potřebné další explorativní práce. V překlenovací době redukce/vynechání GK se nám osvědčil ACTH test.

Literatura

1. Wiliams, D. M. Clinical pharmacology of corticosteroids. Respir Care 63, 6: 655–670, 2018.
2. Nair, P., Pizzichini, M. M., Kjarsgaard, M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 360, 10: 985–993, 2009.
3. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic astma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
4. Ramsahai, J. M., Wark, P. A. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. Med J Aust 209, Supl. 2: S18–S21, 2018.
5. Busse, W. W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. Allergol Int 68, 2: 158–166, 2019.
6. Rogliani, P., Calzetta, L., Matera, M. G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. Pulm Ther, 2019.

Poděkování
Autoři děkují všem recenzentům za cenné připomínky k publikaci.

MUDr. Alexander Kreze
Interní oddělení, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8 – Libeň

Alergie na chlorhexidin jako příčina perioperační anafylaxe

Lenka Sedláčková[1,2], Martin Kolář[3], Miloslav Smilek[3], Vladimír Baláž[4], Vlastimil Kempe[4]

[1]Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
[2]Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
[3]Anesteziologické a resuscitační oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha
[4]Gynekologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Perioperační anafylaxe je vzácná, ale závažná komplikace chirurgických zákroků prováděných v celkové nebo lokální anestezii. Nejčastějšími spouštěči jsou periferní myorelaxancia a antibiotika. Příčinou perioperační anafylaxe však nemusí být jen léky, ale také tzv. skryté alergeny jako latex nebo chlorhexidin. Autoři představují kazuistiku pacientky, u které se anafylaxe rozvinula krátce po úvodu do celkové anestezie u elektivní hysterektomie pro karcinom endometria. Alergologické vyšetření odhalilo pomocí laboratorních a kožních testů překvapivě hned několik suspektních příčin. Před novou operací bylo nutno provokačním testem vyloučit alergii na periferní myorelaxans. Skutečnou příčinou reakce byla silná alergie na dezinfekční přípravek chlorhexidin.

Klíčová slova

- alergie
- perioperační anafylaxe
- chlorhexidin
- periferní myorelaxancia
- lékový provokační test

Summary

Chlorhexidine allergy as a cause of perioperative anaphylaxis

Perioperative anaphylaxis is a rare but serious complication of surgical procedures performed under general or local anaesthesia. The most common triggers are neuromuscular blocking agents and antibiotics. However, not only a drug but also a hidden allergen such as latex or chlorhexidine can be the cause of perioperative anaphylaxis. Authors present a case report of a patient with anaphylaxis that emerged shortly after a general anaesthesia induction in elective hysterectomy for an endometrial carcinoma. Allergy testing by laboratory and skin tests surprisingly revealed several suspected causes. A provocation test with an alternative neuromuscular blocking agent was necessary before the surgery. The real cause of the index reaction was a strong allergy to the disinfectant chlorhexidine.

Keywords

- allergy
- perioperative anaphylaxis
- chlorhexidine
- neuromuscular blocking agents
- drug provocation test

Úvod

Perioperační anafylaxe je vzácnou závažnou komplikací chirurgické léčby a celkové či regionální anestezie. Jde o rychle se rozvíjející stav, který může progredovat do život ohrožujícího anafylaktického šoku během minut. Pro účinnou léčbu je zásadní rychlé rozpoznání. Zpětně je pro diferenciální diagnostiku užitečná dynamika tryptázy odebraná v akutním stadiu a znovu druhý den. Úkolem alergologického vyšetření je určení příčiny reakce a výběr bezpečné náhrady pro budoucí operace. Tato v podstatě detektivní práce vyžaduje těsnou spolupráci alergologa a anesteziologa. Empirický odhad příčiny je v drtivé většině případů chybný. Nutný je úplný chronologický přehled úkonů a léků podaných před začátkem reakce. Testují se pak všechny léky, které reakci předcházely, a tzv. skryté alergeny, zejména latex a chlorhexidin.[1] Vzhledem ke konzumpci IgE protilátek během reakce a též vlivu farmak použitých k léčbě je optimální načasování testů čtyři týdny po reakci. Pokud se ze závažných klinických důvodů provádějí testy dříve, nejsou považovány za dostatečně spolehlivé a po čtyřech týdnech se opakují. Alergologické vyšetření zahrnuje laboratorní testy (specifické IgE, testy aktivace bazofilů) a kožní testy s originálními léky a skrytými alergeny. Ve specifických případech může být nutný i provokační test, jak dokládá prezentovaná kazuistika.

Kazuistika

Popisujeme případ 52leté pacientky s adenokarcinomem endometria indikované k roboticky asistované laparoskopické hysterektomii s adnexektomií, jejíž operační zákrok nemohl být dokončen pro rozvoj anafylaktické reakce po úvodu do celkové anestezie.

Rodinná anamnéza pacientky vykazuje onkologickou zátěž, karcinom jater u otce. V osobní anamnéze má jen hepatitidu A ve 12 letech. V její gynekologické anamnéze je nepravidelný cyklus, tři gravidity, dvakrát zakončené spontánním porodem a jedenkrát umělým přerušením a čtyři další gynekologické operační zákroky. V roce 2011 podstoupila laparoskopickou pravostrannou salpingektomii pro hemoragickou cystu, k anestezii použit sevofluran, cisatrakurium, sufentanil a morfin, bez komplikací. Dále podstoupila tři diagnostické hysteroskopie s kyretáží v letech 2013, 2015 a v září 2018. K anestezii byl použit propofol a alfentanyl, vždy bez komplikací. Histologický nález ze září 2018 odhalil dobře diferencovaný endometroidní adenokarcinom tubulopapilární úpravy s vyznačenou mucinózní diferenciací. Pacientka neužívá žádné léky, pracuje v administrativě a je nekuřačka. Alergická anamnéza obsahuje jen jednu epizodu nespecifické reakce po žihadle čmeláka před 20 lety, s brněním končetin, slabostí a dechovým diskomfortem, která odezněla bez léčby.

Gynekologická operace byla naplánována na pátek 12. října 2018. K premedikaci byl použit p.o. midazolam (7,5 mg). Na operačním sále byl v 9.30 před úvodem do anestezie aplikován v rámci ATB profylaxe cefazolin (3 g) v krátké infuzi. V 9.40 byla celková anestezie zahájena i.v. úvodem sufentanil (10 μg) a propofol (180 mg), relaxace rocuronium (40 mg) a po intubaci vedena inhalačně sevofluranem s řízenou ventilací. Po nekomplikované orotracheální intubaci gynekolog vydezinfikoval kůži a pochvu a zarouškoval operační pole. Po zavedení kapnoperitonea v 9.55 byl zaznamenán zvýšený odpor dýchacích cest, anesteziolog pacientku převedl na manuální ventilaci, v 9.57 se objevila tachykardie 127/min., poklesl krevní tlak (TK systolický 60 mmHg) a saturace O_2 (92 %). Hodnota etCO_2 mezi 2,2–2,4 mmHg vedla k podezření z embolie CO_2 při zaváděném kapnoperitoneu. Byla zahájena ventilace čistým kyslíkem, bylo podáno 100 mg hydrokortizonu i.v., 50 mg efedrinu frakcionovaně i.v., dále podpora oběhu noradrenalinem (v dávce 0,025–0,05 μg/kg/min). Byl zaveden centrální žilní katetr. V 10.47 byl oběh stabilizován bez podpory sympatomimetiky. Pacientka byla sedována midazolamen (5 mg i.v.) a transportována v sedaci a za umělé plicní ventilace na ARO k další péči.

Zde byl při příjmu zaznamenán růžový raš a opuchlá zhrubělá „sloní" kůže. V 11.30 byl proveden první odběr na hladinu tryptázy. V 17.00 aplikováno 0,3 mg adrenalinu pomalu i.v., pro výsev na kůži, s promptním efektem. Další den (13. října) proveden druhý odběr na hladinu tryptázy. V 9.45 podán paracetamol i.v. pro bolest, o hodinu později výsev urtikárie, proto aplikován ještě bisulepin 1 mg i.v., s efektem. Žádné další alergické projevy nevznikly.

Nejbližší pracovní den (pondělí 15. října) bylo vyžádáno alergologické konzilium. S anesteziologem probrán detailně průběh a doplněna informace stran expozice skrytým alergenům: na sále byly použity latexové rukavice a k dezinfekci povrchu kůže i sliznice pochvy chlorhexidin. Vzhledem k neprovedené operaci pro onkologické onemocnění byla velká snaha určit příčinu reakce a umožnit novou operaci co nejdříve. Hladina tryptázy typickou dynamikou (akutní 16,7 μg/l, bazální 2,92 μg/l) potvrdila diagnózu anafylaxe. Pátý den (16. října) byly provedeny laboratorní odběry a kožní testy s léky podanými na operačním sále. Prick testy i intradermální testy s cefazolinem, propofolem, rocuroniem a sufentanilem byly negativní. Při tak krátkém intervalu od proběhlé anafylaxe nebylo možné vyloučit falešnou negativitu testů na podkladě konzumpce IgE protilátek při reakci spolu s přetrvávajícím negativním vlivem léčby antihistaminiky a systémovými kortikosteroidy na kožní reaktivitu. Výsledky laboratorních testů se daly očekávat v horizontu několika dní, jejich senzitivita je však nižší než senzitivita kožních testů a též mohou být zkresleny stejnými vlivy. Spolu s ošetřujícím gynekologem tedy bylo rozhodnuto o odkladu operace o čtyři týdny, po zopakování alergologických testů v optimálním odstupu od reakce.

Pacientka byla rehospitalizována 11. listopadu. Laboratorní testy provedené v říjnu pět dní po reakci vykazovaly suspektní alergii na chlorhexidin, hladina specifických IgE protilátek byla 9,78 kUA/l (hranice pozitivity je 0,35 kUA/l). Nebyla zachycena senzibilizace na latex či penicilinová antibiotika (specifické IgE na latexový extrakt, peniciloyl V, peniciloyl G, ampiciloyl a amoxiciloyl metodou fluorenzymoimunoeseje negativní). Negativní byly též výsledky testu aktivace bazofilů s cefazolinem, propofolem, rocuroniem a sufentanilem. Testy byly opakovány se stejnými výsledky, jen specifické IgE na chlorhexidin ještě stouply (14,3 kUA/l). Kožní testy byly provedeny 12. listopadu za monitorace vitálních funkcí na lůžku oddělení ARO. Potvrdily silnou senzibilizaci na chlorhexidin: prick test v koncentraci 5 mg/ml vyvolal pupen o průměru 6 mm a erytém o průměru 12 mm; intradermální test v koncentraci 0,002 mg/ml vyvolal pupen o průměru 11 mm a erytém o průměru 30 mm. Kromě potvrzení alergie na dezinfekční prostředek chlorhexidin však kožní testy ukazovaly též na senzibilizaci dalšími použitými léky: všechny prick testy s léky byly negativní, ale v intradermálních testech byl pozitivní také midazolam (pupen 8 mm, erytém 15 mm), a hraniční rocuronium (pupen 2 mm, skvrnitý erytém 18 mm). Periferní myorelaxancia jsou nejčastější příčinou perioperačních anafylaxí a vykazují různě širokou zkříženou reaktivitu. Byly proto doplněny kožní testy se všemi ostatními dostupnými periferními myorelaxancii, prick testy s nimi byly negativní, ale překvapivě u všech byl výsledek intradermálního testu buď také pozitivní nebo hraniční (v mm pupen/erytém): atrakurium 7/15, cisatrakurium 6/12, mivakurium 5/12, pipekuronium 5/7, succinylcholin 5/8.

V této fázi vyšetření bylo tedy pořadí možných příčin reakce a lékových alergií následující: 1) chlorhexidin, potvrzeno všemi provedenými testy, ale nemusel být jedinou příčinou; 2) rocuronium, jeho postavení statisticky nejčastější příčiny podpořeno velmi suspektní senzibilizací dle intradermálních testů, navíc se suspektní úplnou zkříženou reaktivitou celé skupiny periferních myorelaxancií; 3) midazolam, u kterého byla klinická suspekce sice velmi slabá, neboť byl podán s dlouhým předstihem před začátkem reakce a znovu při léčbě reakce bez zhoršení stavu, ale vykazoval pozitivní intradermální test; 4) paracetamol, po kterém vznikla urtikariální reakce den po anafylaxi, laboratorní i kožní testy u hypersenzitivity na nesteroidní antirevmatika mají díky odlišnému patogenetickému mechanismu okrajový význam, tedy zatím neprováděny.

Prioritou bylo provést bezpečně hysterektomii, nejlepší cestou je eliminace suspektních příčin. Dezinfekci chlorhexidinem lze nahradit jodovaným povidonem, midazolam ani paracetamol není nutno použít. Hlavním problémem byla volba myorelaxancia. Byl znovu zvažován podíl a pravděpodobnost jednotlivých příčin v kontextu časového průběhu iniciální reakce. Masivní expozice chlorhexidinu aplikovaného nejen na kůži, ale též na sliznici pochvy výplachem časově předcházela vzniku reakce a probíhala minimálně několik minut. Dynamika perioperačních anafylaxí vyvolaných chlorhexidinem může být pomalá se vznikem po desítkách minut při vstřebávání kůží, ale též promptní při intravaskulární expozici např. chlorhexidinem potaženým katetrem. U naší pacientky byl tedy průběh kompatibilní s reakcí na chlorhexidin. Periferní myorelaxancia spouští perioperační anafylaxi obvykle během prvních minut od podání. Mohou ji vyvolat mechanismem IgE mediované alergie nebo přímou aktivací žírných buněk a bazofilů. Tento histaminoliberační potenciál je též zodpovědný za možnou falešnou pozitivitu v intradermálním testu, pokud jsou použity příliš vysoké koncentrace. Použité koncentrace v našem případě vycházely z evropských doporučení publikovaných v roce 2013.[2] Doporučení se tvoří na podkladě testů provedených obvykle na několika desítkách zdravých dobrovolníků, interindividuální reaktivita kůže však může být širší a zobecnění na celou populaci může být v individuálních případech zavádějící. Suverénním nástrojem k průkazu nebo vyloučení lékové alergie proto není kožní test, ale lékový provokační test. Běžně se používá u hypersenzitivity na nesteroidní antirevmatika, betalaktamová antibiotika, lokální anestetika. Vzhledem k farmakologickému efektu je není možné rutinně používat u celkových anestetik a periferních myorelaxancií, avšak ve sporných případech bývají na některých zahraničních pracovištích používány v dílčí dávce a pozitivní zkušenosti již byly publikovány.[1,3] U naší pacientky předcházelo rocuronium reakci o 15 min, interval byl tedy o něco delší, než bývá typické. S úvahou o možné falešné pozitivitě intradermálních testů s periferními myorelaxancii byl proto naplánován provokační test na lůžku oddělení ARO. Bylo vybráno cisatrakurium, považované anesteziologem za relativně nejbezpečnější, pacientka jej již v minulosti dobře tolerovala, a především bylo odlišné od rocuronia použitého u epizody anafylaxe. Pacientka s provokačním testem souhlasila. Za monitorace vitálních funkcí bylo 13. listopadu přistoupeno k testu. Již při punkci i.v. kanyly měla pacientka lehké zarudnutí v obličeji a na trupu, přechodné svědění patra a pochvy, hyperventilovala a udávala brnění rukou. Po zklidnění vše odeznělo a bylo přistoupeno k testu. Nejprve podáno cisatrakurium v ředění 1 : 1 000 (0,008 mg) i.v., po 7 minutách pacientka opět hyperventilovala, cítila nauzeu a brnění rukou, při normálním pulsu i saturaci O_2 a fyziologickém poslechovém nálezu. Do 5 minut symptomy spontánně odezněly. Po 30 minutách dávka opakována, bez jakékoli reakce. O hodinu později podáno cisatrakurium 1 : 100 (0,08 mg), bez nežádoucí reakce během dalších 30 minut. Provokační test hodnocen jako negativní, přechodné příznaky při psychické nadstavbě se při pokračování testu již neopakovaly.

Operace byla úspěšně provedena 14. listopadu 2018. Pro zkrácení operačního času byla indikace modifikována na laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii, u které je délka anestezie kratší než při robotickém výkonu. Chlorhexidin byl nahrazen jodovaným povidonem (Braunol) na kůži a také v ředěné formě intravaginálně. Pacientka byla premedikována 200 mg hydrokortizonu a 1 mg bisulepinu i.v. Nebylo použito žádné antibiotikum, vynechán i midazolam. Anesteziolog s nemocnou aktivně komunikoval za účelem odpoutání její pozornosti a snížení anxiety. Iniciálně bylo podáno cisatrakurium v dávce 4 mg i.v. (desetina plánované dávky, přičemž pacientka nepociťovala snížení svalové síly) a teprve po 5 minutách, kdy byl stav zcela stabilní, bylo přistoupeno k i.v. úvodu do celkové anestezie (sufentanil 10 μg, propofol 200 mg, cisatrakurium 40 mg). Anestezie byla vedena obvyklým způsobem. Operační i pooperační průběh byl nekomplikovaný.

Měsíc po úspěšné operaci jsme zopakovali kožní testy s midazolamem a periferními myorelaxancii, s výsledky velmi podobnými předchozím, tj. negativní výsledky prick testů, u intradermálních testů slabě pozitivní nebo hraniční nálezy pro midazolam, rocuronium, atrakurium, cisatrakurium, negativní pro mivakurium a succinylcholin. Na jaře 2019 bylo publikováno evropské doporučení pro vyšetřování perioperačních reakcí,[1] kde je neiritační koncentrace midazolamu pro intradermální test desetkrát nižší než ve starších publikacích.[2] Doplnili jsme proto kožní test s midazolamem v nově doporučené nižší koncentraci, s negativním nálezem. Jak se dalo předpokládat podle absence klinické relevance, pro naši pacientku byla původní koncentrace příliš vysoká a měla velmi pravděpodobně iritační účinek. V některých národních doporučeních (např. z USA) jsou i u periferních myorelaxancií doporučeny nižší koncentrace než v Evropě. Další kožní testy s touto skupinou jsme však již nedoplňovali, u pacientky byla prokázána tolerance cisatrakuria, ten je pro ni bezpečnou první volbou pro budoucí použití. Jako vysvětlení urtikariální reakce vzniklé do hodiny po infuzi paracetamolu den po anafylaxi na oddělení ARO se nabízela kontaminace infuze stopami chlorhexidinu používaného k dezinfekci infuzní lahve. Dodatečně proto doplněn provokační test s orální formou paracetamolu, výsledek byl negativní. Alergie na paracetamol byla tedy vyloučena, pacientka jej od té doby též opakovaně dobře toleruje.

Příčinou perioperační anafylaxe naší pacientky byla bezpochyby silná alergie na chlorhexidin. Další suspektní příčiny či lékové alergie byly následným vyšetřovacím postupem buď vyloučeny (cisatrakurium, paracetamol) nebo silně zpochybněny (midazolam, ostatní periferní myorelaxancia). Pacientka byla vybavena podrobnou zprávou, kartičkou alergika a písemným plánem eliminačních opatření zaměřených na dezinfekční prostředek chlorhexidin (viz tabulka 1).

Diskuse

Určení příčiny perioperační anafylaxe je náročná detektivní práce, vyžadující těsnou týmovou spolupráci a často až nadstandardní zapojení všech zúčastněných – alergologa, anesteziologa, chirurga. Na podkladě detailního rozboru průběhu,

Tab. 1: Leták pro pacienty s alergií na chlorhexidin

Chlorhexidin je syntetický dezinfekční prostředek s vysokou účinností, bohužel však může ve vzácných případech vyvolávat alergické projevy, včetně život ohrožujících případů anafylaxe. Při prokázané alergii je nutné důsledně se kontaktu s chlorhexidinem vyhýbat.
S chlorhexidinem je možné se setkat v rámci zdravotní péče i v běžném životě. Příklady přípravků a pomůcek, obsahujících chlorhexidin:
• roztoky k dezinfekci kůže (Chlorhexidin, Citroclorex, Cyteal), sliznic (Skinsept Mucosa), přípravky k ošetření drobných ran
• gely s lubrikačním či kombinovaným účinkem (kluzný, dezinfekční, anestetický) – např. Instillagel – používá se k zavádění katetrů, sond, endoskopů, intubace
• katetry (centrální žilní katetry, uretrální katetry) mohou být již napuštěné (impregnované) chlorhexidinem, stejně tak další pomůcky jako polštářky a tampony, které tyto vstupy kryjí
• sterilní krytí ran (Bactigras, Tegaderm CHG)
• kloktadla a ústní vody (GUM Paroex, Corsodyl), zubní pasty (Curasept)
• pastilky pro léčbu zánětů v dutině ústní a hltanu (pastilky Drill)
• oční kapky (Vasopos N, Benoxi), roztoky k ošetření kontaktních čoček
• masti, krémy (Bepanthen plus, Excipial, Ovestin vaginální krém)
• antiseptické obličení
• kosmetické přípravky

podaných léků, expozice skrytým alergenům a zvážení všech dalších okolností se spouští vlastní vyšetřovací program. Již v akutní fázi, co nejdříve po stabilizaci stavu pacienta je třeba provést odběr krve na hladinu tryptázy a druhý odběr pak o den později. Typická dynamika tryptázy s iniciální elevací a následným poklesem podporuje diagnózu anafylaxe, případně absencí dynamiky navede k bližšímu zkoumání diferenciální diagnózy a pátrání po jiných příčinách reakce. Elevace tryptázy nemusí být přítomna u lehčích stupňů anafylaxe např. s izolovaně kožními projevy, ale bývá typicky přítomna při reakcích provázených alterací oběhu.

Léčba perioperační anafylaxe se v zásadě neliší od léčby anafylaxe z jiných příčin. Specifickým problémem je včasné rozpoznání, jelikož kožní změny jsou skryty rouškami a pacient nemůže avizovat iniciální subjektivní symptomy, které by v bdělém stavu cítil a hlásil (svědění, dušnost, slabost atd.). Rozvoj perioperační anafylaxe bývá vlivem intravenózní aplikace příčinných léků velmi prudký, což dále zkracuje čas pro úspěšnou léčbu. Na druhé straně je výhodou plná monitorace pacienta a přítomnost anesteziologa i kompletního resuscitačního vybavení. Lékem první volby je adrenalin. V případě naší pacientky ke zvládnutí stavu použit nebyl, jelikož anesteziolog předpokládal jinou komplikaci (embolii CO_2), je však velmi pravděpodobné, že při použití adrenalinu by byla stabilizace pacientky rychlejší. Při léčbě anafylaxe v terénu se upřednostňuje intramuskulární podání adrenalinu, pro obvykle dostačující účinnost a snadnou aplikaci jak laikem, tak i zdravotníkem bez intenzivistické erudice a bez vybavení ke sledování vitálních funkcí. U refrakterní anafylaxe a anafylaktického šoku je s výhodou frakcionované či kontinuální podání ředěného adrenalinu intravenózně, za kontinuální monitorace EKG, saturace O_2 a krevního tlaku. Do druhé linie léčby anafylaxe se řadí oxygenoterapie, volumová resuscitace oběhu krystaloidy, případně nebulizačně podaná beta-mimetika a adrenalin. Systémové kortikosteroidy a antihistaminika patří až do třetí linie léčby, účinek je pomalejší, příznivě ovlivňují zejména kožní projevy a riziko pozdní fáze respirační reakce.[4]

Při vyšetřování příčiny perioperační anafylaxe je důležité správné načasování, ideální je provádět laboratorní a kožní testy v odstupu 4–6 týdnů od reakce. Pokud je nutné provádět testy dříve, je nutné mít na paměti sníženou vypovídací schopnost testů a po měsíci je zopakovat. Spektrum testů musí zahrnovat všechny léky použité před rozvojem reakce a též skryté alergeny, z nich vždy alespoň latex a chlorhexidin.[1] Optimální výsledky mají centra specializovaná na lékovou alergii, za přiměřenou erudici je považováno alespoň 20 případů perioperačních anafylaxí ročně. Takový obrat v současné době žádné české pracoviště nemá, ale složitější případy můžeme alespoň konzultovat s odborníky ze zahraničních center s dostatečnou zkušeností a jako nezbytné se též ukazuje sledování novinek v této oblasti, v případě naší pacientky např. změn v doporučených koncentracích pro kožní testy. Jako nejdůležitější se v naší kazuistice ukázala ochota lékařů využít všechny prostředky k nalezení použitelné alternativy, a to včetně provedení provokačního testu s dílčí dávkou periferního myorelaxancia, podle povědomí autorů se jednalo nejspíše o první použití provokačního testu s touto skupinou léků v ČR, nebo přinejmenším o první publikované použití.

Chlorhexidin je v současné době nejúčinnější dezinfekční prostředek a v posledních letech v operativě převážně nahradil jodové dezinfekční prostředky. U menší části exponovaných osob může vyvolat senzibilizaci a různě silné projevy alergie. Riziko alergie stoupá s mírou expozice, vyšší je tedy u zdravotníků a pacientů s opakovanými zákroky. Škála projevů je od lokálních (svědění, erytém, dermatitida) po systémové včetně fatálních anafylaxí. V Dánsku je chlorhexidin druhou nejčastější

příčinou perioperační anafylaxe, v Británii je na třetím místě.[5] Použití v medicíně je velmi široké, kromě roztoků pro dezinfekci kůže a sliznic je využíván též jako integrální součást určitých materiálů. Chlorhexidinem jsou napuštěné některé typy centrálních katetrů, uretrálních katetrů, sterilní polštářky ke krytí invazí, obsahují jej gely používané k zavádění katetrů apod. V nižších koncentracích jej obsahují prostředky běžné denní potřeby – některé ústní vody, zubní pasty, čistící ubrousky, pastilky proti nachlazení. Kromě šíření povědomí o jeho alergizujícím potenciálu je nutné mít připravené i bezpečné náhrady pro pacienty alergické na chlorhexidin. V operační a ošetřovatelské dokumentaci je žádoucí nejen zaznamenávat použité dezinfekční prostředky, ale též rozlišovat, zda použité pomůcky (katétry, gely, sterilní krytí) obsahují či neobsahují chlorhexidin. Nemocnice by měly mít připravený náhradní dezinfekční program pro pacienty alergické na chlorhexidin. Obvykle je bezpečný jodovaný povidon rozpuštěný v alkoholu nebo u velmi rizikových jedinců čistě alkoholový dezinfekční prostředek.

Závěr

Uvedená kazuistika reprezentuje složitý případ perioperační anafylaxe. Alergologické vyšetření ukázalo několik možných příčin. K nalezení bezpečné medikace a provedení onkogynekologické operace bylo nutno využít provokační test s periferním myorelaxanciem, pravděpodobně poprvé v ČR. Příčinou anafylaktické reakce se ukázal být chlorhexidin, dezinfekční prostředek s výbornou účinností, ale též alergizujícím potenciálem, řazený spolu s latexem mezi tzv. skryté příčiny perioperačních reakcí.

Literatura

1. Garvey, L. H., Ebo, D. G., Mertes, P. M. et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy 74, 10: 1872–1884, 2019.
2. Brockow, K., Garvey, L. H., Aberer, W. et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 68, 6: 702–712, 2013.
3. Schulberg, E. M., Webb, A. R., Kolawole, H. Early skin and challenge testing after rocuronium anaphylaxis. Anaesth Intensive Care 44, 3: 425–427, 2016.
4. Muraro, A., Roberts, G., Worm, M. et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 69, 8: 1026–1045, 2014.
5. Garcez, T. Chlorhexidine. In: Cook, T. M., Harper, N. J. N. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions. Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative anaphylaxis 2018. London: Royal College of Anaesthetists, 2018. (s. 197–202)

MUDr. Lenka Sedláčková
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 37
150 00 Praha 5
e-mail: sedlackova.len@email.cz

Mepolizumab u těžkého eozinofilního astmatu – vliv na kvalitu života spojenou se zdravím

Výsledky studie MUSCA

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka anti-IL-5. Je indikován jako přídatná terapie pro léčbu pacientů s těžkým eozinofilním astmatem ve věku od 6 let.[2,3] V klinických studiích prokázal mepolizumab schopnost redukovat četnost exacerbací astmatu a zlepšit kontrolu astmatu (MENSA, DREAM).[4,5,12] Dále u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem prokázal také schopnost redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu (SIRIUS).[6,7] Tato efektivita (a bezpečnost léku) byla prokázána i v dlouhodobé perspektivě (COLUMBA, COSMEX).[8,9]

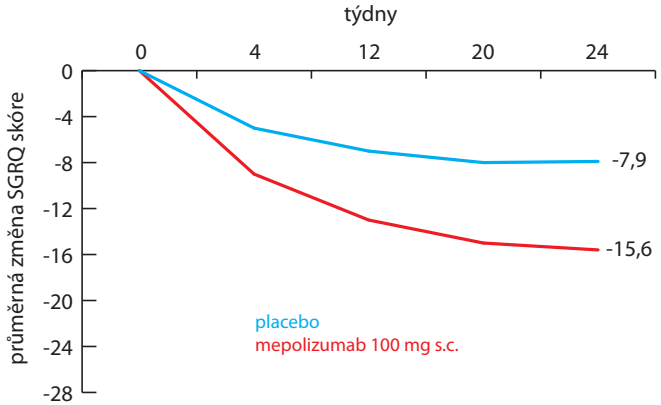
Cílem studie MUSCA[1] bylo zhodnotit vliv mepolizumabu na kvalitu života spojenou se zdravím u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem.

MUSCA byla randomizovaná, multicentrická a mezinárodní, dvojitě zaslepená klinická studie fáze 3b. Zahrnula pacienty od 12 let s těžkým eozinofilním astmatem, kteří měli v anamnéze rok před vstupem do studie minimálně dvě léčbu vyžadující exacerbace astmatu navzdory léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a další přídatné terapii. 24 % pacientů užívalo systémové kortikosteroidy. Zahrnuti do studie nebyli kuřáci a bývalí kuřáci s náloží více než 10 balíčko-roků. Po randomizaci nakonec studijní populace zahrnula 274 pacientů, kterým byl ke standardní léčbě přidán mepolizumab v dávce 100 mg každé 4 týdny (po dobu 24 týdnů) a 277 pacientů, kteří obdrželi placebo.

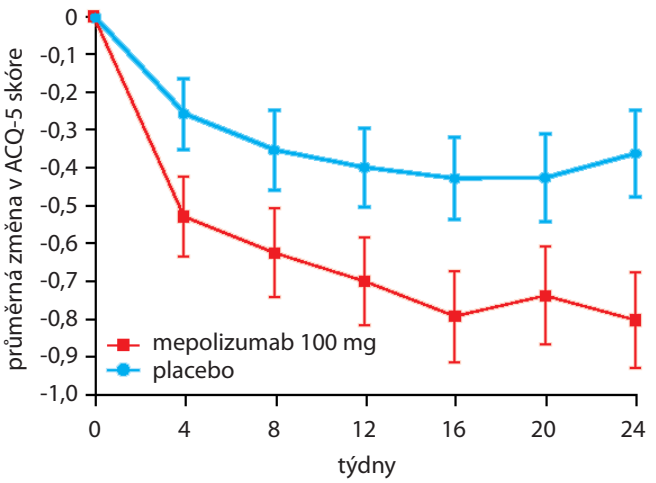
Primárním cílem studie byla průměrná změna se zdravím spojené kvality života měřená pomocí dotazníku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ve 24. týdnu studie. Hodnocena byla také bezpečnost léčby a nežádoucí účinky.

Mepolizumab prokázal v této studii signifikantní zlepšení celkového skóre kvality života v SGRQ oproti placebu. Pacienti

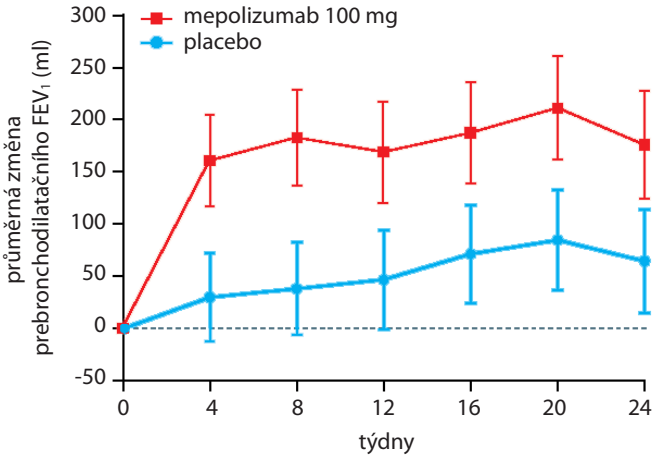
Obr. 1: Průměrná změna kvality života (SGRQ skóre) ve studii MUSCA[1]



Obr. 2: Průměrná změna v ACQ-5 skóre hodnocení kontroly astmatu (sekundární cíl)[1]



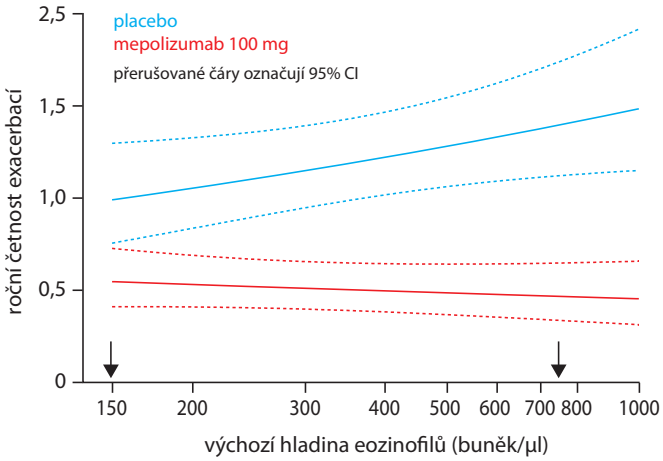
Obr. 3: Průměrná změna prebronchodilatační FEV_1 (ml) (sekundární cíl)[1]



na mepolizumabu se zlepšili o 15,6 bodu oproti 7,9 bodu na placebu. Rozdíl tak činil 7,7 bodu (95% CI -10,5 až -4,9, p<0,0001), což je klinicky významný rozdíl. Prokázáno bylo i významné zlepšení prebronchodilatačního FEV_1 ve skupině pacientů s mepolizumabem (obr. 3) a významná změna četnosti exacerbací (obr. 4).

Bezpečnostní profil mepolizumabu byl podobný placebu. Celkem 192 (70 %) pacientů léčených mepolizumabem a 207 (74 %) na placebu hlásilo nějaký nežádoucí účinek spojený s léč-

Obr. 4: Snížení četnosti exacerbací u pacientů na mepolizumabu ve studii MUSCA[1]



bou, nejčastěji se jednalo o bolest hlavy a nazofaryngitidu (v obou případech častější u placeba). Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 5 % pacientů na mepolizumabu a u 8 % pacientů na placebu.

Literatura

1. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 5, 5: 390–400, 2017.
2. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 17. 3. 2020]
3. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices) [cit. 17. 3. 2020]
4. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
5. Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 22–23, 2019.
6. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
7. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 27–28, 2019.
8. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 143, 5: 1742–1751, 2019.
9. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 41, 10: 2041–2056, 2019.
10. Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control. NCT02281318. ClinicalTrials.gov (online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281318) [cit. 17.3.2020]
11. Ortega, H., Menzies-Gow, A., Llanos, J. P. et al. Rapid and consistent improvements in morning PEF in patients with severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab. Adv Ther 35, 7: 1059–1068, 2018.
12. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 380, 9842: 651–659, 2012.

Přímé srovnání účinnosti dvou různých fixních kombinací LAMA/LABA v léčbě CHOPN

Aktualita z klinických studií

Kombinační léčba fixní kombinací dlouze působících beta-agonistů (LABA) a dlouze působících anticholinergik (LAMA) je dnes standardní součástí paušální farmakologické léčby stabilní CHOPN.[2] Kombinace obou typů bronchodilatancií přináší výraznější benefit než prosté zvyšování dávek jednoho typu léku. Fixní kombinace pak jsou indikovány u každého pacienta s CHOPN a zjevnými symptomy. Jejich časné nasazení prokazatelně redukuje projevy nemoci, snižuje výskyt exacerbací, zvyšuje toleranci námahy a ovlivňuje negativní zdravotní dopady nemoci.[2]

Studie přímo srovnávající dvě fixní kombinace LAMA/LABA byla publikována v odborném časopise Advances in Therapy Gregory J. Feldmanem a jeho týmem. Randomizovaná, multicentrická, otevřená a dvojitě překřížená otevřená studie si vzala za cíl porovnání účinnosti a bezpečnosti kombinace umeclidinium/vilanterol (UME/VI) s kombinací tiotropium/olodaterol (TIO/OLO) u pacientů s CHOPN.[1]

Studie testovala pacienty s CHOPN ve věku nad 40 let, současné a bývalé kuřáky s nálož nejméně 10 balíčko-roků a postbronchodilatačním FEV_1 v rozmezí 50–70 % n.h., s poměrem FEV_1/FVC pod 0,70 a alespoň 2 body v modifikované škále dušnosti (mMRC) při vstupu do studie.[1] Vyloučeni byli pacienti, kteří 30 dní před vstupem do studie měli jiné plicní onemocnění než CHOPN, užívali inhalační kortikosteroidy nebo kteří v průběhu run-in periody studie prodělali infekci dýchacích cest či středně závažnou nebo závažnou exacerbaci CHOPN.

Během studie nebylo povoleno užití jiných léků na CHOPN než studijní medikace. Ta zahrnovala buď kombinaci 62,5/25 µg umeclidinia/vilanterolu podávaného jednou denně inhalátorem Ellipta, nebo 5/6 µg tiotropia/olodaterolu podávaného jednou denně aplikátorem Respimat. Po osmi týdnech užívání studiové medikace následovala dvoutýdenní wash-out perioda a následně výměna medikace v obou ramenech studie na zbývajících osm týdnů studie.

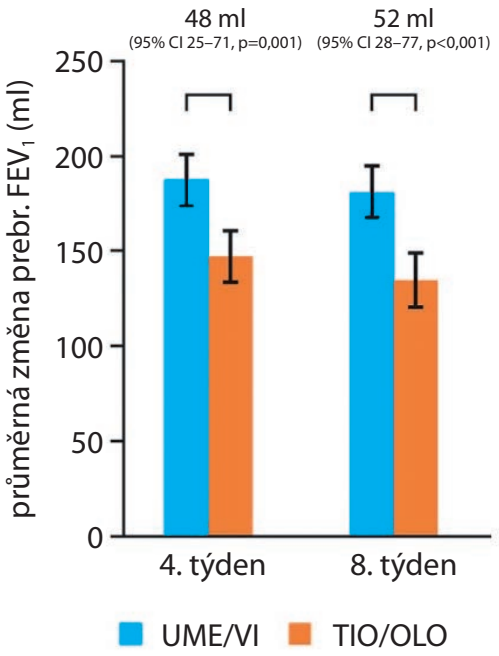
Primárním cílem studie byla změna prebronchodilatačního FEV_1 po osmi týdnech sledování. Mezi další sledované cíle patřil podíl respondérů (definovaných jako změna FEV_1 alespoň o 100 ml), FVC, IC, vyhodnocení symptomů a další. Bezpečnostní sledování zahrnulo nežádoucí účinky léčby (včetně závažných) a exacerbace CHOPN.

Průměrný věk sledovaných pacientů činil 64,4 let, 60 % byli muži. 53 % pacientů kouřilo, 47 % byli bývalí kuřáci. Postbronchodilatační FEV_1 při vstupu do studie byl v průměru 59,6 % n.h. 66 % pacientů mělo hodnotu mMRC 2, 30 % pacientů 3 body a 4 % pacientů 4 body. Studii ukončilo 225 pacientů.

Průměrný prebronchodilatační FEV_1 na počátku studie činil 1 539 (SD 457) ml ve skupině UME/VI a 1 603 (450) ml ve skupině TIO/OLO. Obě sledované medikace zlepšily plicní funkce pacientů s CHOPN. Statisticky signifikantní nárůst FEV_1 po 8 týdnech studie naplnil predikovanou noninferioritu (175 ml vs. 122 ml). Ve studované populaci kombinace umeclidinium/vilanterol prokázala vyšší efektivitu na zvýšení prebronchodilatačního FEV_1 než kombinace tiotropium/olodaterol. Průměrný rozdíl činil 52 ml (98% CI 28–77 ml, p<0,001). Také podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky signifikantní změny prebronchodilatačního FEV_1 (definované jako nárůst o minimálně 100 ml) byl vyšší ve skupině užívající UME/VI. 52 % pacientů dosáhlo klinicky významného zvýšení FEV_1 oproti výchozí hodnotě při užití UME/VI ve srovnání s TIO/OLO, 19 % pacientů s TIO/OLO oproti UME/VI a 29 % pacientů prokázalo podobný klinický přínos pro oba typy léčby (rozdíl menší než 100 ml).

Průměrná četnost užití záchranné medikace (albuterol) během 8 týdnů studie byla 1,51 (SD 0,08) vstřiků v případě UME/VI a 1,77 (0,08) při užívání TIO/OLO. Pacienti na kombinaci UME/VI užívali statisticky signifikantně méně často záchrannou medikaci (-0,25, p<0,001).

Obr. 1: Průměrná změna prebronchodilatačního FEV_1 po 8 týdnech studie[1]



Rozdíly v CAT skóre mezi skupinami byly statisticky signifikantní pouze ve 4. týdnu studie (p=0,042), ale nikoliv v 8. týdnu studie. Statisticky signifikantní nebyl ani rozdíl v počtu respondérů z hlediska CAT skóre.

Incidence i četnost nežádoucích účinků léčby byla podobná pro obě sledované medikace, nejčastěji byla hlášena infekce horních cest dýchacích, kašel a průjem. Incidence exacerbací CHOPN byla v obou skupinách nízká a srovnatelná.

Literatura

1. Feldman, G. J., Sousa, A. R., Lipson, D. A. et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. Adv Ther 34, 11: 2518–2533, 2017.
2. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 24. 3. 2020]
3. An efficacy study of umeclidinium/vilanterol with tiotropium/olodaterol in COPD patients. NCT02799784. ClinicalTrials.gov (online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799784) [cit. 24. 3. 2020]

zpráva

29. kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie

6. prosince 2019, Lékařský dům, Praha

Pod odborným vedením prof. MUDr. Jiřího Homolky, DrSc. prezentovalo 18 pneumologů kazuistiky ze své praxe na odborné pracovní schůzi České pneumologické a ftizeologické společnosti. Dlouhá tradice schůzí věnovaných kazuistikám ukazuje atraktivitu této formy odborného sdělení. Pro mnohé začínající pneumology je to často první příležitost veřejně vystoupit na odborném fóru. Nutno dodat, že v drtivé většině účastníci prezentovali zajímavé případy, dobře dokumentované a dostatečně doložené. Přísné a často nekompromisní odborné vedení pracovní schůze profesorem Homolkou a otevřená a kritická diskuse je pro mladé lékaře často velmi užitečnou a cennou zkušeností.

Věřím, že řada prezentovaných kazuistik si zaslouží také publikaci v odborném tisku. Určitě některé z nich přineseme v budoucnu i na stránkách našeho časopisu.

Zemřel pan profesor MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

(7. 9. 1953 – 30. 1. 2020)

Ve věku 66 let nás náhle a nečekaně navždy opustil pan profesor Vítězslav Kolek, přednosta Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc. Je jen těžko uvěřitelné, že ten energický, nesmírně pracovitý a optimismem hýřící člověk už tady s námi není. Tím více, že ještě den předtím normálně fungoval, pracoval, koordinoval a plánoval další aktivity.

V pneumologické, alergologicko imunologické, ale i otolaryngologické obci je asi jen málokdo, kdo by pana profesora Kolka vůbec neznal, nikdy nepotkal, neviděl. Stejně tak byl ale známý i mezi pneumoonkology, hrudními chirurgy, internisty, infekcionisty, praktickými lékaři a všemi, kteří se jakkoliv dotýkali plicní problematiky.

Byl členem mnoha odborných společností v České republice i v zahraničí. Byl dlouholetým členem výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS), jeho předsedou v letech 2010–2018 a v současnosti jeho druhým místopředsedou. Byl dlouhodobě aktivní v mnoha odborných sekcích nejen ve výboru ČPFS. Rozsah jeho odborné angažovanosti byl velice obšírný. V minulosti byl například národním delegátem ČR v Evropské respirační společnosti (ERS), členem Vědecké rady Ministerstva zdravotnictví, členem panelu expertů České agentury zdravotnického výzkumu, členem Centrální koordinační skupiny pro národní antibiotický program při SZÚ. V současnosti byl stále členem Akreditační komise oboru pneumologie a ftizeologie, členem Atestační komise, členem Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP a mnoho dalšího. Byl zakladatelem a předsedou České asociace pro chronická respirační onemocnění (ČARO), členem ČARO a ČIPA.

Na své životní dráze lékaře, vysokoškolského učitele, autora i recenzenta odborných článků, monografií i skript, organizátora pravidelných celostátních a mezinárodních odborných setkání (jako jsou Moravskoslezské dny pneumologie, Dny RAPPL v Karlově Studánce, Mezikrajské pneumologické dny, Tománkovy bronchologické dny a bronchologické workshopy, kongresy ČPFS a společné kongresy ČPFS a SPFS) pozitivně ovlivnil nepřeberné množství studentů, začínajících lékařů i zkušených pneumologů. A nejen to. Jeho rozsah pracovních interakcí zahrnoval ohromné množství špičkových specialistů spolupracujících oborů (jak již zmíněno výše), pedagogů, organizátorů zdravotnictví, organizátorů a koordinátorů vzdělávacích akcí, redakčních rad odborných časopisů i nakladatelství zdravotnické literatury, zástupců zdravotnických firem nejrůznějších úrovní, se kterými všemi koordinoval edukační a výzkumné aktivity, a především včasný průnik nejnovějších poznatků, léčiv i moderních přístrojů směrem k lékařům a pacientům. Léčba a dobro pacienta pro něj byly vždy nejvyšší prioritou.



Typické pro něj bylo, že vždy viděl pacienta, medicínu a vlastní, milovaný obor – pneumologii, ve všech souvislostech. Že všechno souvisí se vším a nelze dělat dobře jedno bez znalosti druhého. Nenechal se omezit hranicemi jednoho jediného segmentu medicíny. Rozsah jeho znalostí, dovedností a působnosti daleko přesahoval obvykle nastavené hranice. Realizoval se postupem času na špičkové úrovni v oblasti sarkoidózy, intersticiálních plicních procesů, v diagnostické i intervenční bronchologii, pneumologické cytologii, v pneumoonkologii. Také v oblasti tuberkulózy, zápalů plic, zánětů průdušek, CHOPN, asthma bronchiale, v boji proti kouření a všeho mezi tím. Všemožně podporoval rozvoj intenzivní pneumologie na jednotkách intenzivní respirační péče, rehabilitaci, spánkovou medicínu i péči o pacienty s cystickou fibrózou a péči o nemocné před a po transplantacích plic. Podporoval činnost pacientských organizací.

Nebyl to jen suchý teoretik. Naprostou většinu toho, co přednášel a publikoval, osobně znal a realizoval v praxi. Což mu dávalo tu nejlepší zpětnou vazbu a reálnou představu i podněty pro další přemýšlení a projekty.

Dokázal a měl tu schopnost smysluplně propojovat nejmodernější poznatky jednotlivých oborů a využívat je ve prospěch pacienta a pneumologie jako celku. Vždy bojoval v dobrém slova smyslu za svůj obor na nejrůznějších úrovních

a poukazoval nejen na jeho potřebnost a společenskou závažnost diagnóz, které řeší, ale především rozmanitost, rozsah a obrovský vývoj, který v posledních desetiletích prodělal. Že už zdaleka nejde jen o „tuberkulózu, kuřácké bronchitidy a rakovinu plic, kterou stejně nemá ani smysl léčit". Své argumenty vždy opíral o jasná a nezvratitelná fakta, mezinárodně uznávaná doporučení renomovaných odborných společností i Světové zdravotnické organizace (WHO). Vždy neúnavně bojoval proti tmářství a rigiditě zaběhnutého myšlení ve vlastních řadách pneumologů. Byl to mezinárodně aktivní a uznávaný odborník, který se snažil zpřístupňovat nejnovější a nejdůležitější poznatky českým kolegům nejen osobně, ale i prostřednictvím svých kontaktů na úrovni věhlasných odborníků, které zval na naše kongresy, i navazováním spolupráce celých organizací, jako například s ERS. Směrem do zahraničí naopak ukazoval, že česká medicína není o nic horší než ta západní, i když nemá ani zdaleka takové zdroje a možnosti.

Jeho publikační a přednášková činnost byla ohromující. Byl autorem 30 monografií, 36 kapitol v monografiích, 3 učebních textů. Byl autorem nebo spoluautorem 504 odborných publikací, 1 574 přednášek doma i v zahraničí (1 772 citací ve WOS, H-index 25).

Pan profesor Kolek byl hrdý „Olomoučák". Zde se narodil, studoval, absolvoval Lékařskou fakultu Univerzity Palackého a po promoci nastoupil do zdejší fakultní nemocnice na tehdejší Kliniku plicních nemocí a tuberkulózy, které zůstal věrný po celý život. Tak jako celou svou bytostí bojoval za samostatný obor pneumologie a ftizeologie, jeho dobro a rozvoj, stejně tak vždy intenzivně pracoval ve prospěch svého mateřského pracoviště. Jako řadový lékař i pozdější přednosta vždy hrdě prezentoval výsledky práce své kliniky, všemožně ji propagoval, podporoval a rozvíjel. Svou nezměrnou pracovitostí, houževnatostí a odbornými i manažerskými schopnostmi postupně vybudoval moderní, komplexní, špičkově vybavené a personálně zajištěné a respektované pracoviště.

Byl autoritou a příkladem, který vždy dokázal motivovat ostatní k podání maximálního výkonu. Dokázal vysvětlovat souvislosti, přesvědčovat jasnými argumenty, komunikovat a řešit problémy s odborníky i laiky pacienty, jednat s vedením nemocnice, univerzity, politiky, obchodníky i reportéry. Přitom všem dokázal být až neuvěřitelně lidský a k problémům ostatních vnímavý člověk. Snažil se pomáhat kdykoliv a kdekoliv mohl. Nejen na vlastním pracovišti, ale i mimo. Byl nesmírně společenský a nezkazil žádnou zábavu. Propojoval smysluplně znalosti i lidi napříč obory a pracovišti. Dokázal formovat velké mezioborové projekty a směrovat celé pracovní týmy. Současně dokázal přicházet s naprosto novými nápady a neustále něčím překvapovat, udivovat a být o krok i dva napřed.

Žádná meta mu nebyla dostatečně vysoká a nepřekonatelná. Možná i proto, že byl opravdu velkým a všestranným sportovcem. V mládí se věnoval především šermu. Jako junior reprezentoval Československo, čímž si splnil, jak říkával, „svůj mušketýrský sen". Snažil se spojovat sportovní a odborné aktivity pořádáním tenisových a golfových utkání v rámci odborných kongresových akcí a vždy se aktivně a s plným nasazením i zapojoval. Vzpomínal na výjezdní akce plicní kliniky na kolech po jižní Moravě. Vždy rád běhal, jezdil na kole, lyžoval, hrál tenis i golf a také chodil na procházky se svým psem. I když v posledních letech zpomalil a tvrdil, že vše už vše bere jen jako „antiageingovou" aktivitu, byl stále určitě akčnější než většina mnohem mladších kolegů. Velmi rád poznával cizí a málo známé země, vysoké hory i prales s gorilami. Na cestách rád a pěkně fotil. Kalendářem z fotek pak dělal radost kolegům i známým. Byl také hudebně nadaný a doma si rád zahrál na klavír.

Cenil si rodinného zázemí, i když byl často nucen pracovně pobývat mimo domov. I přes své vytížení dokázali se svou manželkou, rovněž lékařkou, koordinovat aktivity a dobře vychovat dvě děti, na které byl po právu pyšný. Byl i hrdým dědečkem pečlivě sledujícím pokroky svých tří vnoučat.

Spolupracovníkům a kolegům byl vždy oporou a příkladem. Každou funkci, kterou zastával, vykonával s plným nasazením a někam dále posouval. Přes svou obdivuhodnost a výjimečnost byl současně nesmírně skromný člověk. Neměl potřebu vystavovat své osobní úspěchy na odiv. Také neměl ve zvyku nikoho zatěžovat svým soukromím nebo zdravotními problémy.

Odešel skvělý lékař, pedagog, vědec, organizátor, autor odborných přednášek a publikací, kolega, kamarád a rodinou milovaný člověk. Vykonal mnoho pro dobro nás všech. Byla to veliká osobnost medicíny.

Víťo, děkujeme ti.

Za celý kolektiv pracoviště
Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc

MUDr. Stanislav Losse