

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání

Číslo 4

Ročník 16

2019



Budoucnost a staré zlaté časy

„Později jsem pochopil, že staré zlaté časy spadají do doby, kdy byl mlád ten, kdo o nich hovoří. To znamená, že naše generace prožívá zlaté časy právě nyní.“

Zdeněk Jirotka, Saturnin

*„Kdo ovládá minulost, ovládá budoucnost.
Kdo ovládá přítomnost, ovládá minulost.“*

George Orwell, kniha 1984

„Fašisté budoucnosti budou sami sebe nazývat antifašisty.“

Winston Churchill

„Budoucnost je vždy nejistá.“
můj tatínek



Někdy na podzim roku 1984, to jsem se prokousával svými gymnaziálními lety, přijela na chebské náměstí tradiční pouť se střelnicí, kolotoči a houpačkami. Už tehdy začínala vlna, inspirovaná závěry Římského klubu a hnutím Brontosaurus, kterou bychom dnes označili jako „ekologickou“, správněji jako hnutí za ochranu životního prostředí.

V praxi to znamenalo, že na stísněné maringotce s několika zuboženými krajty královskými, užovkou červenou a pár chlupatými pavouky byl obří sugestivní nápis „PŘEŽIJÍ ROK 2000?“. Pomínu podobnost s dnešním „ekologickým hnutím“, kdy se nám různí prodejci předražených elektronických smyslů a jiní grétové a šmejdi pokoušejí pod vnějším nátěrem ochrany přírody, zeměkoule a člověka prodat své výrobky, názory a příkazy, které v konečném důsledku naší planetě i našemu životu spíše uškodí – a prospějí pouze jejich kapse, egu nebo kariéře. A soustředím se na pouze na onen datum. Rok 2000.

Dodnes si živě vybavuji, jak mi tehdy proletěla hlavou představa roku 2000. Letopočtu z knih autorů literatury science fiction, Bradburyho, Asimova, Lema či Strugackých. Tedy pro mne nereálně vzdálená budoucnost. Trochu se stydím přiznat, že dominovala ryze subjektivní myšlenka, že v té době mi bude už 32 let, a to má přeci běžný člověk už většinu života za sebou...

Dnes ráno jsem zapisoval do redakčního diáře úkoly s termínem splnění leden 2020. Minulá budoucnost je dnešní realitou. Čínská kosmická agentura provozuje vozítko na odvrácené straně Měsíce, sonda letící na Mars přistála po dvou letech letu se sedmiskundovým zpožděním (je vidět, že ji neprovozují České dráhy ani Česká pošta), moje dcera studuje na baskické univerzitě ve Vitorii, většina českých dětí už netuší, kdo to byl jakýsi Lenin, CT vyšetření nahlédne do každého záhybu našeho těla, naše mobilní telefony a internetové prohlížeče o nás vědí více, než si George Orwell dokázal kdy představit, a cesta na kongres do Třince je mnohdy složitější než výprava do Jeruzaléma.

Svět se za tu dobu změnil. Z gruntu. Já nikoliv (snad až na velmi intenzivní pocit, že věk 51 je přinejmenším stejně dobrý, ne-li lepší, než 16). A zjevně se nezměnili ani ostatní lidé. Pořád jsme stejní. Veselí a smutní, pracovití a líní, poctiví a šmejdi, chytří a hloupí, vyžírkové i altruisté. Potkáte-li své spolužáky ze základní školy, nejspíše mi to potvrdíte. Podle historiků a archeologů jsme se v podstatě, tedy ve své povaze, potřebách a vlastnostech, nezměnili už nejméně sto tisíc let. My biologové zase víme, že to co nám pomohlo přežít onen téměř milion let existence rodu Homo, je naše schopnost přizpůsobit se měnícímu se prostředí.

Budoucnost je vždy nejistá. Zřejmě jediná jistota, o kterou se můžeme opřít, pramení z vědomí toho, kdo jsme a jací jsme.

„Doktor Vlach vždycky říká, že nejtrestuhodnější formou roztržitosti je, když se lidé zapomínají radovat ze života. Když přijímají královské dary osudu s přesvědčením, že je to samozřejmé. Probudí-li se člověk ráno zdravý a svěží v čisté posteli s vědomím, že za chvíli dostane teplou snídani, je to pádný důvod k tomu, aby vstal a aby zazpíval píseň díky nebo napsal oslavnou báseň na krásu života.“

Zdeněk Jirotka, Saturnin

S přáním veselé mysli do pošmourných zimních dní

Karel Vízner
karelvizner@geum.org

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

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

Ročník 16.
Číslo 4
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 Krupicková
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 Semily, s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Fotografie na obálce
Shutterstock

Editorial	1
------------------------	---

Eva Vrbová, Martin Fuchs

Flykténová keratokonjunktivitida	7
---	---

Studie COSMEX

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu z dlouhodobého pohledu	9
--	---

Roman Klimčík, Peter Skyba, Pavol Pobeha

Nerozpoznaná aspirácia a jej následky	12
--	----

Karel Vízner

Jaký je IMPACT trojkombinační léčby u pacientů s CHOPN?	16
--	----

Lucie Štěpánková, Jan Baxa, Jan Pešek

Recidivující tromboembolie jako první projev plicního karcinomu – kazuistiky	19
---	----

Aktualita z klinických studií

Prevalence a incidence chronického kašle	
Analýzy z Rotterdamské studie	24

Příloha – 5. den lékové alergie

Lenka Sedláčková

Hypersenzitivní reakce na kontrastní látky – návrh doporučeného postupu	28
--	----

Sáva Pešák, Jitka Löscherová, Vojtěch Thon

Hypersenzitivní reakce na lokální anestetika – návrh doporučeného postupu	29
--	----

Bronislava Novotná, Libuše Procházková, Pavla Hradilová

Hypersenzitivní reakce na inhibitory cyklooxygenáz – návrh

doporučeného postupu 29

Peter Kopač

Drug desensitization 34

Jaromír Paukert

Alergie na betalaktamová antibiotika – návrh doporučeného postupu pro alergology

i nealergology 35

Adriana Šrotová, Irena Krčmová

„Perné chvílky na operačním sále“ – komplexní přístup alergologa k perioperační anafylaxi 39

Eva Daňková

Léky indukované autoimunitní reakce 41

Petr Kučera, Dana Prusíková, Milada Cvačková, Spiridon Galpakiotis

Alergie na penicilin a desenzitizace 42

Dalibor Jílek, Lenka Sedláčková, Jitka Pohořská

Syndrom mnohočetné lékové přecitlivělosti – jak s ním? 43

Kapitoly z historie

Josef Švejnoha

Antonín Fingerland 43

Flykténová keratokonjunktivitida

Eva Vrbová, Martin Fuchs

Immuno-Flow, Praha

Souhrn

Flykténová keratokonjunktivitida (phlyctenular keratoconjunctivitis) je neinfekční zá-
nětlivé onemocnění spojivky a rohovky zprostředkované imunopatologickou reakcí
IV. typu. Postihuje nejčastěji děti nebo mladé dospělé.

Summary

Phlyctenular keratoconjunctivitis

Phlyctenular keratoconjunctivitis is a non infective inflammatory disorder of conjunctiva
and cornea caused by type 4 immunopathological reactions. It mostly affects children
and young adults.

Vrbová, E., Fuchs, M. Flykténová keratokonjunktivitida. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL
16, 4: 7–8, 2019.

Klíčová slova

- flykténová
keratokonjunktivitida
- Staphylococcus aureus

Keywords

- phlyctenular
keratoconjunctivitis
- Staphylococcus aureus

Úvod

Flykténová keratokonjunktivitida je **neinfekční zánětlivé one-
mocnění spojivky a rohovky zapříčiněné imunopatologickou
reakcí IV. typu** (buněčná reakce oddáleného typu) **na přítom-
nost antigenu, kterým je zpravidla infekční agens**. Infekce
může být přítomna přímo v oku (nejčastěji *Staphylococcus au-
reus*, výjimečně *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,
Chlamydia trachomatis, vzácně mykotické infekce). Rozvojem
flykténové keratokonjunktivitidy však může organismus zare-
agovat i na infekční agens přítomné jinde v organismu, může
se jednat např. o střevní parazitární infekce (např. *Giardia in-
testinalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*) nebo
v endemických oblastech po infekci *Mycobacterium tuberculo-
sis*. Stěry z oka jsou v tomto případě negativní.

Jedná se o poměrně vzácné onemocnění. Jeho prevalence
v České republice není známa. Postihuje nejčastěji děti (s vrcho-
lem mezi třetím a sedmým rokem věku) a mladé dospělé (častěji
ženy).

**Klinicky se projevuje zarudnutím spojivky a tvorbou tzv.
flykténového uzlu** – šedorůžového lymfoidního folikulu **na
zevním okraji rohovky** (limbu) – v centru uzlu se může na-
cházet malá ulcerace. Rohovkové léze mohou být i velmi zá-
važné, mohou se šířit centrálním směrem s následnou neovas-
kularizací.

Léčba flykténové keratokonjunktivitidy je odvislá od příčiny.
Po antigenu infekčního původu je třeba aktivně pátrat – k zá-
kladnímu vyšetření patří stěry z oka (s nutností opakovaných
odběrů), včetně PCR vyšetření na chlamydie, a mykologické
kultivace. V případě negativy se pátrá po střevní parazitóze
(parazitologické vyšetření stolice), dle epidemiologických in-
dicií i po tuberkulóze (RTG snímek hrudníku, tuberkulinový
test, QuantiFERON). Při odhalení příčinného antigenu násle-
duje léčba infektu. **Nejčastějším spouštěčem je stafylokoková**

**blefaritida, která se léčí lokálně, popřípadě i celkově podá-
vaným antibiotikem.**

Po antibiotickém zásahu – vzhledem k hypersenzitivnímu
charakteru flykténových keratokonjunktivitid – většinou ná-
sleduje lokální imunosuprese k potlačení imunopatologické re-
akce IV. typu. Používají se **lokální kortikosteroidy** (dexame-
thason, prednisolon), nejčastěji ve formě oční masti. Pokud je
lokální terapie kortikosteroidy neúspěšná anebo se objeví kom-
plikace, přistupuje se k **lokální aplikaci cyklosporinu nebo ta-
krolimu** (pouze zahraniční zdroje) ve formě očních kapek.
V zahraniční literatuře je popisován případ refrakterní flykté-
nové keratokonjunktivitidy léčené **systémovou imunosupresí**
– kortikosteroidy a následně methotrexátem.

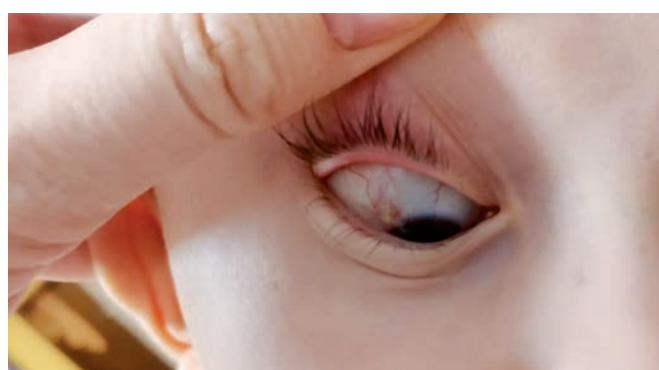
Kazuistika

Dosud zdravý pětiletý chlapec přišel do naší alergo-imunolo-
gické ambulance k celkovému dovyšetření pro suspektní aty-
pickou episkleritidu.

Pacientova osobní anamnéza je zcela bez pozoruhodností,
má pozitivní rodinnou anamnézu atopie u obou rodičů, v ro-
dině nejsou autoimunitní ani revmatologická onemocnění.

V předchorobí předcházela adenotomie s následnou auto-
vaginací a dovolená v Německu, kde mj. také plaval v místních
bazénech.

Po návratu se objevilo zarudnutí očí a „žlutý nebolelivý
uzlík“ na limbu pravého oka. Byl vyšetřen na očním oddělení,
kde byl diagnostikován **absces spojivky pravého oka**. Byla do-
poručena lokální antibiotika společně s lokálními kortikoste-
roidy. V průběhu terapie zmizelo zarudnutí spojivek, ale útvar
přetrvával a po vysazení terapie se dokonce zvětšil. Rodiče proto
opět vyhledali oftalmologa. Byly provedeny stěry z oka (kulti-
vační vyšetření i PCR vyšetření chlamydie) s negativním vý-
sledkem (stp. antibiotické terapie). Diagnosticky byla zvažována

Obr. 1 a,b: Klinický obraz flykténové keratokonjunktivitidy

Zdroj obrázků: archiv autorů

pozn.: Fotodokumentace je zapůjčena od matky pacienta a zveřejněna s jejím laskavým souhlasem.

netypická episkleritida, absces spojivky vpravo. Byly doporučeny lokální kortikosteroidy na 5 týdnů. Zároveň byl pacient odeslán k vyšetření revmatologickému, alergologickému a základnímu imunologickému.

V naší ambulanci alergologie a klinické imunologie bylo zajištěno základní biochemické vyšetření, krevní obraz, imunoglobuliny, autoprotilátky a alergologický screening. Vše bez pozoruhodností. Odhalili jsme jen drobné, s diagnózou nesouvisející odchylky – lehkou elevaci celkového IgE, slabou ANA pozitivitu a hraniční ASCA IgG protilátky.

Po pětitédenní terapii lokálními kortikosteroidy oční nález zmizel, avšak za čtrnáct dnů po vysazení došlo k recidivě. Pacient byl opět vyšetřen v oční ambulanci – byly zvažovány diagnózy jako cysta spojivky, neznámá infekce apod. Opět byly ordinovány lokální kortikosteroidy. V této době byl stav nakonec uzavírán jako **flykténová keratokonjunktivitida**. Opět byly provedeny stěry, kde byl poprvé **kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus***. Pacient byl znovu přeléčen lokálním antibiotikem (jeden týden) i lokálním kortikosteroidem (pět týdnů). Přesto po vysazení terapie došlo k návratu obtíží, a to celkem třikrát. Po domluvě byl chlapec předán k dlouhodobé dispen-

zarizaci a dořešení stavu do péče oční kliniky FN Motol v Praze. T.č. je chlapec po několikátýdenní terapii lokálními kortikosteroidy zatím bez recidivy flyktény. K systémové imunoprese nedošlo.

Diskuse

Náš pacient spadá do věkové kategorie, která je pro flykténovou keratokonjunktivitidu typická. Typická je rovněž stafylokoková oční infekce, která je v evropských podmínkách nejčastěji udávaným spouštěčem imunopatologické reakce IV. typu, tj. pravé příčiny flyktény. Cesta k diagnóze a k ústupu obtíží byla u našeho pacienta více než „trnitá“, docházelo k opakovaným recidivám. Stav byl přesto, nebo právě proto, řešen výhradně lokálními imunopresivními (kortikosteroidními) terapii, celková imunoprese použita nebyla.

Závěr

Diagnostika a terapie flykténové keratokonjunktivitidy patří do rukou oftalmologa. Nicméně se jedná o diagnózu s imunopatologickou podstatou, proto se dá předpokládat určitý mezioborový překryv a pacient s flykténovou keratokonjunktivitidou se tak může objevit i v ambulanci alergologa a klinického imunologa. Ač se jedná o diagnózu nepříliš častou, vzhledem k jejímu typickému klinickému obrazu by neměla zůstat přehlédnuta.

Literatura

1. Valadares, J. V. S., Bastos-Carvalho, A., Franco, J. M. P. et al. Phlyctenular keratoconjunctivitis – an atypically severe case treated with systemic biologic immunosuppressive therapy. *GMS Ophthalmol Cases* 4, 2014.
2. Gautam, P., Shrestha, G. S., Sharma, A. K. Phlyctenular keratoconjunctivitis among children in the tertiary eye hospital of Kathmandu, Nepal. *Oman J Ophthalmol* 8, 3: 147–150, 2015.
3. Kymionis, G. D., Kankariya, V. P., Kontadakis, G. A. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea* 31, 8: 950–952, 2012.
4. Phlyctenular Keratoconjunctivitis. Digital Reference of Ophthalmology. Columbia University, Department of Ophthalmology. (online: www.columbiaeye.org)
5. Choroby rohovky u dětí – dětská oftalmologie. (online: <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detske-ocni-lekarstvi/res/f/rohovka>)

MUDr. Eva Vrbová
Immuno-Flow
Rychnovská 651
199 00 Praha 9 – Letňany
e-mail: evrb@centrum.cz

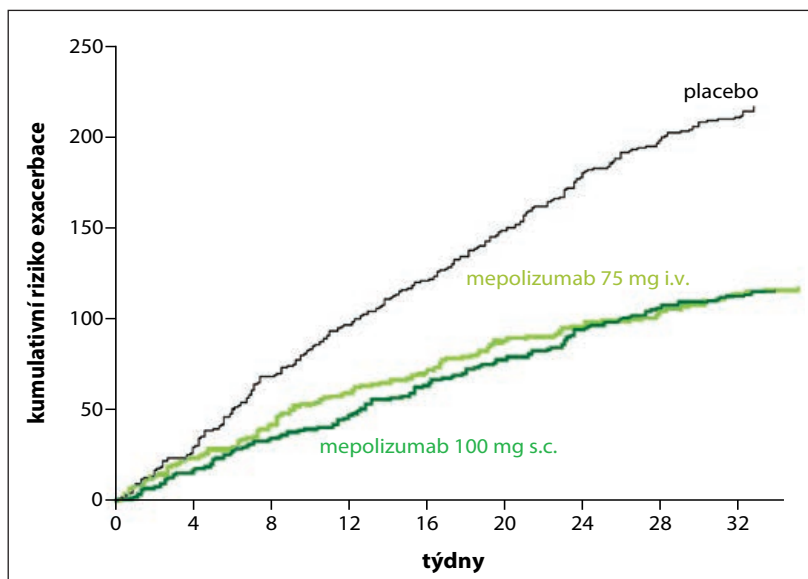
Studie COSMEX

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu z dlouhodobého pohledu

Mepolizumab (Nucala) je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, která je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od 6 let.¹⁻³ Vzhledem k schopnosti redukovat eozinofilní zánět, je užíván především u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu s častými exacerbacemi. Na stránkách našeho časopisu jsme se teoretickým i praktickým aspektům léčby mepolizumabem, vč. vymezení úhrady, a výsledkům klinických studií s ním opakovaně věnovali.⁴⁻⁶

Studie MENSA testovala účinnost a bezpečnost mepolizumabu v léčbě těžkého eozinofilního astmatu. Ve 32týdenním sledování prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a další kontrolní medikací dle GINA krok 5, je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací, zlepšit kvalitu života a véde k lepší kontrole astmatu. Ve skupině pacientů léčených subkutánně podávaným mepolizumabem bylo zaznamenáno průměrně 0,83 exacerbací astmatu/osobu/rok (oproti 1,74 exacerbací/osobu/rok u placebo), tedy relativní redukce počtu exacerbací 53 % ($p < 0,001$). Užití s.c. mepolizumabu vedlo také ke snížení rizika exacerbací, které vedly k hospitalizaci, o 69 %. Měření FEV₁, vyhodnocené ve 32. týdnu studie, ukázalo nárůst prebronchodilatačního FEV₁ o 98 ml (s.c. mepolizumab, $p = 0,03$) oproti placebo. Dále bylo prokázáno zlepšení kvality života (SGRQ) a kontroly astmatu (ACQ-5).^{4,7}

Obr. 1: Studie MENSA – počet exacerbací^{4,7}



Studie SIRIUS sledovala, zda a v jaké míře je užití mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, který vyžaduje léčbu perorálními kortikosteroidy, schopno snížit potřebu těchto systémových kortikosteroidů. Do sledování byli zařazeni pacienti, jejichž astma vyžadovalo v posledních šesti měsících podávání systémových kortikosteroidů (ekvivalentní dávce 5–35 mg prednisonu denně) a kteří měli hodnotu 150 eozinofilů/μl krve při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/μl v období 12 měsíců před zařazením do studie. Během 24 týdnů studie dosáhlo redukci dávky orálních kortikosteroidů o 90–100 % – 23 % pacientů léčených mepolizumabem a 11 % na placebo, redukci dávky o 75–90 % dosáhlo 17 % pacientů na mepolizumabu a 8 % na placebo, žádná redukce dávky nebyla zaznamenána u 36 % pacientů na mepolizumabu a u 56 % na placebo. To znamenalo celkové OR (poměr šancí) pro redukci dávky glukokortikoidů v případě mepolizumabu 2,39 (95% CI 1,25–4,56, $p = 0,008$). Průměrné snížení dávky oproti výchozí hodnotě bylo ve skupině s mepolizumabem 50 %, zatímco ve skupině s placebem 0 %. Navzdory snížení dávky systémových kortikosteroidů bylo u pacientů léčených mepolizumabem dosaženo oproti placebo snížení rizika exacerbací o 32 % a zlepšení kontroly astmatu.^{5,8}

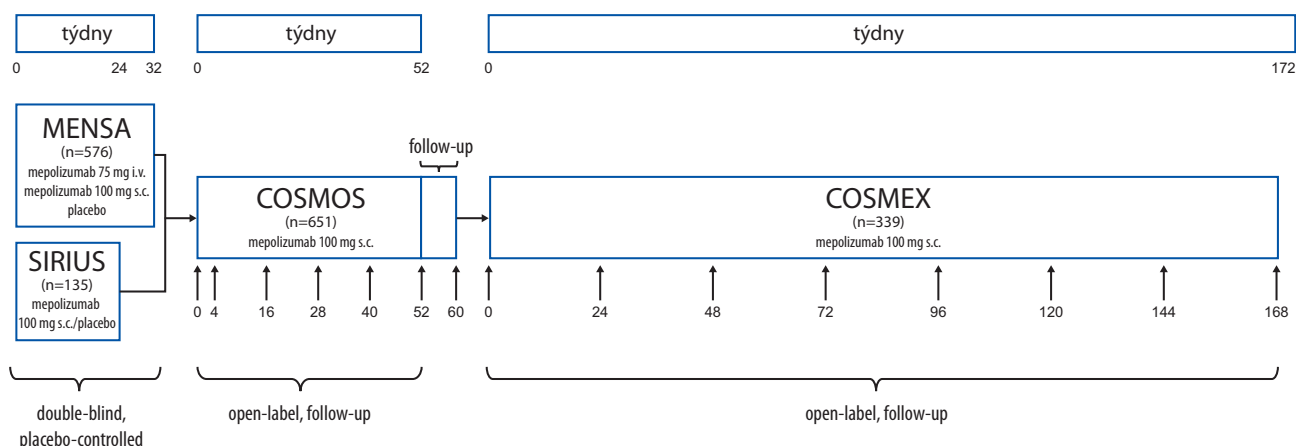
Excelentní výsledky mepolizumabu v klinických studiích byly dosaženy v rámci sledovacího času obvyklého pro fáze II–III klinických studií, zahrnujícího řádově desítky týdnů. Regulérně tedy musí být nastolena otázka, zda uvedené pozitivní účinky přetrvávají v čase nebo zda dlouhodobá léčba neodhalí skrytá rizika léčby. První dlouhodobé výsledky léčby mepolizumabem již přinesla **studie COLUMBA**, která byla otevřenou bezpečnostní studií navazující na studii fáze IIb/III – DREAM. Výsledky byly publikovány v letošním roce a přinesly prodloužení sledování pacientů léčených mepolizumabem na období průměrně 3,5 roku. Výsledky potvrdily i v dlouhodobé perspektivě bezpečnost a účinnost pro redukci exacerbací astmatu u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem.^{6,9}

Zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost mepolizumabu si vzala za cíl také **studie COSMEX**. Do studie byli zařazeni pacienti ze studií MENSA a SIRIUS, kteří následně pokračovali v léčbě ve studii COSMOS. 339 z těchto pacientů bylo po průměrnou dobu 2,2 roku dále sledováno ve studii COSMEX. Tím byly získány zkušenosti z až 4,8letého sledování léčby mepolizumabem.

COSMEX byla otevřená, multicentrická studie fáze IIb realizovaná v 116 centrech 18 zemí.

Mepolizumab byl pacientům podáván s.c. v dávce 100 mg každé čtyři týdny po celkem 172 týdnů současně se standardní antiastmatickou terapií. Zahrnuti byli pacienti s těžkým eozinofilním astmatem, kteří jevíli prospěch z léčby mepolizumabem

Obr. 2: Ukotvení studie COSMEX v schématu klinického sledování mepolizumabu¹⁰



v předchozích studiích. Ve všech případech se jednalo o těžké astma, bylo potřeba splnit alespoň jedno z následujících kritérií: alespoň jednou v životě nutnost intubace, anamnéza alespoň jedné hospitalizace pro astma během posledního roku před vstupem do studie MENSA či SIRIUS, tři nebo více exacerbací v období 12 měsíců před vstupem do studie MENSA, dávka perorálních kortikosteroidů ekvivalentní 10 mg prednisonu před vstupem do studie SIRIUS, hodnota FEV_1 50 % n.h. a méně při randomizaci do studií MENSA nebo SIRIUS a současně ACQ-5 3 body a více nebo SGRQ 60 bodů a více. Při vstupu do studie COSMEX byli pacienti léčeni inhalačními kortikosteroidy v dávce odpovídající přinejmenším 500 µg flutikason propionátu na den. Vysoké zastoupení eozinofilů v krvi bylo podmínkou pro vstup do předchozích studií (150 eozinofilů/µl krve při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/µl v období 12 měsíců před zařazením do studie).

Primárním sledovaným cílem studie byla frekvence nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků zvláštního zájmu, dále pak roční četnost exacerbací. Sekundární sledované cíle zahrnovaly počet přerušení léčby pro nežádoucí účinky či neúčinnost léčby, výskyt protilátek, hodnocení kontroly astmatu (ACQ-5) a hodnoty prebronchodilatační FEV_1 .

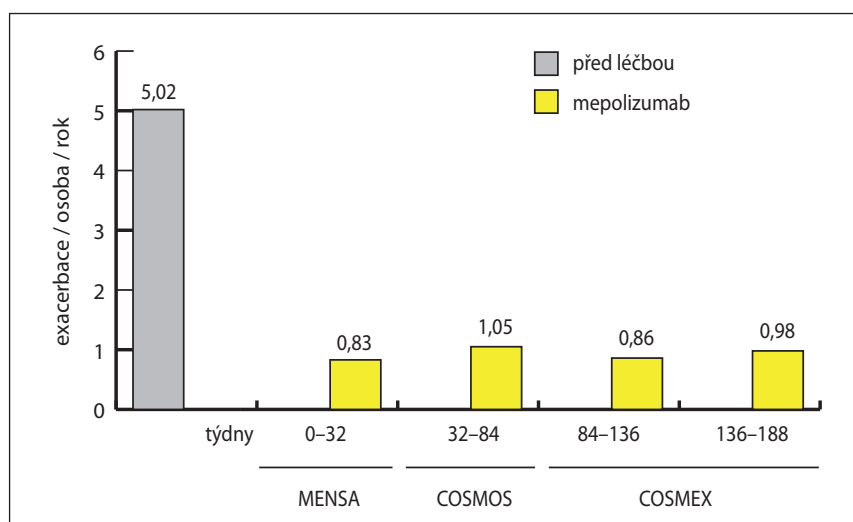
Za exacerbaci byla považováno zhoršení astmatu vyžadující užití systémových kortikosteroidů (alespoň třídenní) nebo zdvojnásobení jejich dávky (pokud je pacienti užívali), hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti.

Z celkem 339 pacientů 63 % (215 osob) prodělalo celkem 658 exacerbací astmatu. Průměrná četnost exacerbací tak ve studii dosáhla 0,93 (0,81–1,06) osobu/rok. Roční míra exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti činila 0,13 (0,1–0,18) osobu/rok a exacerbací, které vedly k hospitalizaci pak 0,07 (0,05–0,1) osobu/rok. **Riziko exacerbací tak zůstává sníženo i za dlouhodobé léčby mepolizumabem.**

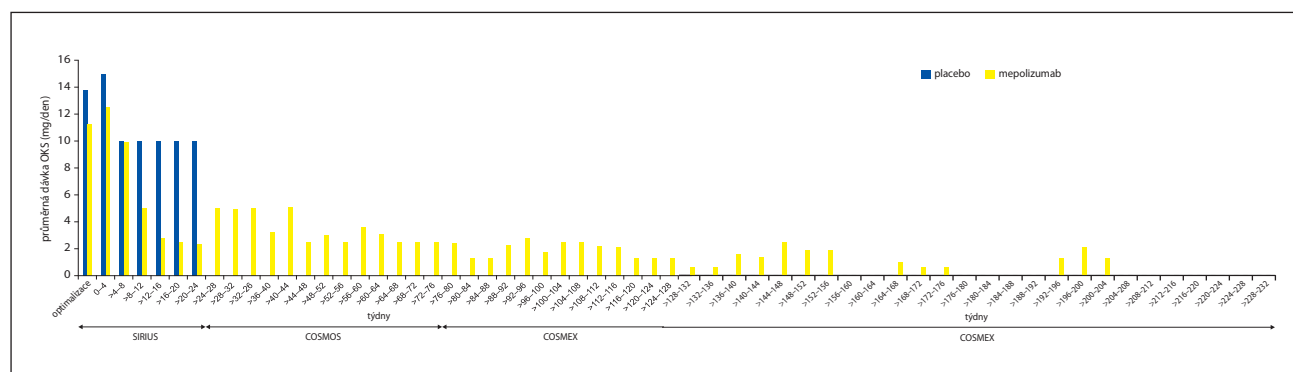
I v dlouhodobé léčbě prokázal mepolizumab schopnost udržet dosaženou kontrolu příznaků astmatu (ACQ-5 skóre), dosažené zvýšení hodnoty FEV_1 a snížené hodnoty eozinofilů v krvi. Kortikoidy šetřící efekt přetrvával (viz obr. 3). Pacienti, jejichž léčba vyžadovala léčbu systémovými kortikosteroidy po celou dobu léčby, mohli být léčeni středními dávkami reprezentovanými ekvivalentem 1,3–2,8 mg prednisonu. I v extenzi léčby – studii COSMEX – dále klesl podíl osob, které potřebovaly léčbu systémovými kortikosteroidy.¹⁰

Celkem 315 (93 %) pacientů hlásilo nežádoucí účinky, 51 (15 %) bylo spojeno s léčbou. 4 pacienti (1 %) ukončili léčbu pro výskyt nežádoucích účinků, dva pacienti ukončili léčbu pro nedostatečnou účinnost. 25 % pacientů hlásilo závažný nežádoucí účinek, jen u 3 pacientů (0,9 %) byl tento účinek spojen s léčbou. Mepolizumab i v dlouhodobém použití vykázal vysokou bezpečnost léčby, studie neukázala žádné neočekávané výsledky z hlediska bezpečnosti léčby.

Obr. 3: Riziko exacerbací^{4,7,10}



Obr. 4: Kortikoidy šetřící efekt terapie mepolizumabem^{10,11}



Literatura

1. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku.
2. 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>)
3. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.
4. 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.
5. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 27–28, 2019.
6. Studie COLUMBA. Mepolizumab potvrdil i v dlouhodobé perspektivě efektivitu i bezpečnost doloženou ve studii DREAM. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 3: 29–30, 2019.
7. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. GSK Data on file. SE-GBL-MPL-ABST-180003.



**LÁZEŇNÉ LÁZNĚ
LÁZNĚ KYNŽVART**

*Vážení pediatři, děkujeme za Vaši spolupráci,
přejeme Vám krásné Vánoce a vše nejlepší do roku 2020.*

Dovolujeme si Vám tímto oznámit změnu v termínu konání každoročního odborného semináře v Lázeňských lázních Lázně Kynžvart:

**22. pracovní setkání lékařů a zdravotnických pracovníků
„Zdravý životní styl a terapie chronicky nemocného dítěte“
se bude konat 18. 9. – 20. 9. 2020**

Podrobný odborný program bude zveřejněn na oficiálních webových stránkách www.lazne-kynzvart.cz do konce března 2020.

I nadále léčíme nemoci trávicího, pohybového, močového ústrojí, nemoci látkové výměny, žlázy s vnitřní sekrecí a obezitu, netuberkulózní nemoci dýchacího ústrojí a nemoci kožní.

Lázeňská 295, 354 91 Lázně Kynžvart | +420 354 672 111 | recepce@lazne-kynzvart.cz



Nerozpoznaná aspirácia a jej následky

Roman Klimčík, Peter Skyba, Pavol Pobeha

Klinika pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku pacienta s mentálnou retardáciou, u ktorého sa v dôsledku nerozpoznej aspirácie kosti v domácich podmienkach rozvinula rozsiahla pravostranná postobštrukčná pneumónia s empyémom hrudníka a sepsou, s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie, bronchoskopickej extrakcie aspirovanej kosti, následnej drenáže, dekortikácie pľúc, dočasnej tracheostómie a dlhodobej kombinovanej antibiotickej (ATB) liečby. Vedľajším nálezom bol benígny tumor pľúc – fibrohamartóm.

Summary

Unrecognized aspiration and its consequences

The authors present the case report of a patient with intellectual disability and extensive post-obstructive right-sided pneumonia with thoracic empyema and sepsis, as a consequence of the unrecognized aspiration of bone. The case report describes the necessary treatment including invasive ventilation, extraction of aspirated bone via bronchoscopy, thoracic drainage, lung decortication, temporary tracheostomy and administration of combined antibiotic therapy. There was also an accidental finding of a benign lung tumour – fibrohamartoma in the patient during hospitalisation.

Klimčík, R., Skyba, P., Pobeha, P. Nerozpoznaná aspirácia a jej následky. Kazuistiky v alergológii, pneumológii a ORL 16, 4: 12–15, 2019.

Kľúčové slová

- aspirácia
- postobštrukčná pneumónia
- empyém hrudníka
- sepsa

Keywords

- aspiration
- post-obstructive pneumonia
- thoracic empyema
- sepsis

Úvod

Aspirácia cudzieho telesa je akútnym stavom, s ktorým sa v praxi najčastejšie stretávajú pediatri, pneumológovia, otorinolaryngológovia (ORL), anesteziológovia, geriatri a neurológovia. Najčastejšie ide o aspiráciu kúskov potravy – rizikové sú hlavne potraviny ako rôzne druhy orechov, hrach, kukurica, ryža, drobné kosti, nastrúhaná mrkva, jablko. Výskyt aspirácií je najčastejší u detí do 4 rokov a u dospelých predovšetkým u starších pacientov nad 65 rokov, najmä s pridruženými ochoreniami ako demencia, neuromuskulárne choroby, tiež pri intoxikácii alkoholom, drogami, hypnotikami. Početnou skupinou sú takisto intubovaní pacienti – či už ide o perioperačné stavy, alebo o pacientov napojených dlhodobo na umelú pľúcnu ventiláciu.

Aspirácia môže prebiehať dramaticky pod obrazom akútnej dýchavice, dráždivého kašľa až vracania, stridorózneho dýchania, dysfónie, cyanózy, prípadne bezvedomia. Najmä u starších pacientov však aspirácia nemusí mať vôbec dramatický klinický obraz, môže prebiehať skôr ako dlhodobý suchý, neskôr vlhký kašeľ, pomaly progredujúca dýchavica, celkové zhoršenie stavu, zmätenosť, nechutenstvo, kachektizácia. Komplikácie aspirácie sú akútne stavy (vyššie uvedené) a chronické, ktoré závisia hlavne od charakteru aspirovaného cudzieho telesa, jeho veľkosti, dĺžky prítomnosti cudzieho telesa v dýchacích cestách a imunitného stavu jedinca. Pri dlhodobej obštrukcii dýchacích ciest sa môže vyvinúť atelektáza príslušnej časti pľúcneho pa-

renchýmu, aspiračná, resp. postobštrukčná pneumónia, absces pľúc, empyém hrudníka, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), perforácia steny bronchu, mediastinitída.

V diagnostickom procese je najdôležitejšie na možnosť aspirácie myslieť a v prípade klinických príznakov svedčiacich pre prítomnosť cudzieho telesa v dýchacích cestách aj napriek negatívemu RTG nálezu zrealizovať bronchoskopické vyšetrenie. V prípade rozvinutých chronických komplikácií je takisto nutné čo najskôr cudzie teleso z dýchacích ciest odstrániť a súbežne liečiť komplikácie.

Kazuistika

57-ročný pacient s mentálnou retardáciou, v dokumentácii uvádzanou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc – avšak bez akejkoľvek liečby, aktívny fajčiar do 6 cigariet denne, rozvedený, žijúci v byte s matkou, invalidný dôchodca pre psychiatrickú diagnózu, v minulosti pracoval v kotolni. Bol akútne prijatý na hospitalizáciu na internú kliniku pre niekoľko týždňov progredujúce dyspnoe. V objektívnom náleze pri prijatí bol pacient orientovaný, subfebrilný, hemodynamicky stabilný, auskultačne na pľúcach boli prítomné „spastické a bronchitické fenomény“, na RTG hrudníka bol v dokumentácii nález zhodnotený „bez pneumonického korelátu“. Laboratorne bola dokumentovaná elevácia zápalovej aktivity (CRP – 141 mg/l; leukocyty – 10,8 tis.; hemoglobín – 121 g/l; trombocyty – 387 tis.), sklon k hyperkaliémii (K – 5,6 mmol/l), hyperkapnická respiračná insuficiencia

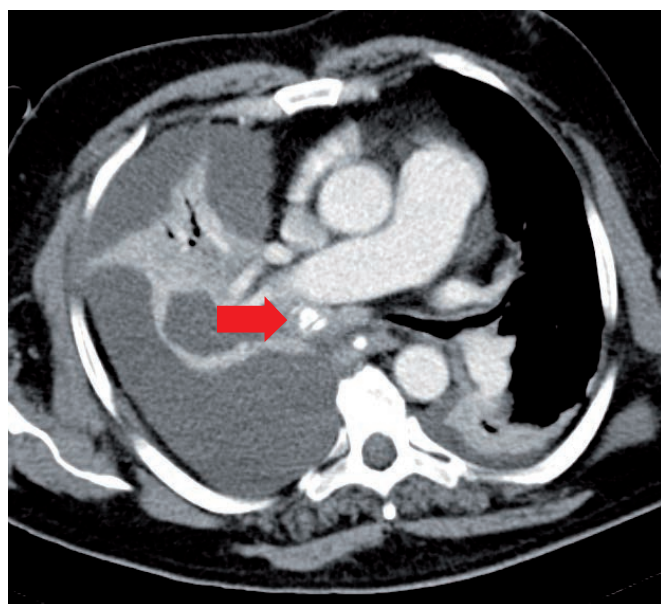
s respiračnou acidózou (pO_2 – 12,90 kPa; pCO_2 – 10,60 kPa; pH – 7,287). Pacientovi bola okamžite aplikovaná kontrolovaná oxygenoterapia, parenterálne bronchodilatancia a antibiotická liečba. Pre progresívne zhoršovanie stavu bol pacient preložený na druhý deň na JIS internej kliniky za účelom iniciácie neinvazívnej ventilácie (NIV), avšak napriek NIV došlo k prehlbovaniu hyperkapnickej respiračnej insuficiencie a respiračnej acidózy (pO_2 – 5,59 kPa; pCO_2 – 14,50 kPa; pH – 7,172) s rozvojom kvantitatívnej poruchy vedomia, preto bol pacient preložený na Kliniku anestéziológie a intenzívnej medicíny (KAIM).

Pri prijatí na KAIM bol pacient intubovaný a napojený na umelú pľúcnu ventiláciu (UPV). Na kontrolnom RTG hrudníka po zavedení centrálného venózneho katétra sa vizualizoval nález homogénneho zatienenia pravostranného hemitoraxu bez presunu stredočiarových štruktúr, preto bolo indikované a neodkladne realizované bronchoskopické vyšetrenie (FBS), pri ktorom bol zistený v.s. exofyticky rastúci tumor s takmer úplnou obštrukciou pravého hlavného bronchu a hlienohnisavá sekrécia obojstranne. U pacienta bolo následne doplnené CT vyšetrenie, na ktorom bola rádiológom popísaná pri odstupe pravého hlavného bronchu ovoidná mäkkotkanivová, postkontrastne naznačená kokardovitá formácia o veľkosti cca 27×11 mm, ktorá prominovala intraluminálne do hlavného bronchu a na jej úrovni bol lúmen bronchu redukovaný až nediferencovateľný, za formáciou prítomná výrazná redukcia lúmenu. Pravé pľúcne krídlo bolo kompletne skolažované, nevzdušné – hodnotené ako atelektáza a pneumónia za obštrukciou, prítomný bol aj objemný fluidotorax vpravo (obr. 1, 2). Pri opakovanom FBS vyšetrení sme vizualizovali aspirované cudzie teleso v pravom spojnóm bronchu, obklopené masami krvácavého granulačného tkaniva. Pokus o odstránenie cudzieho telesa bronchoskopicky klieštikmi a ex-

trakčnou slučkou bol neúspešný, rovnako aj následný pokus o extrakciu rigidným bronchoskopom na ORL pracovisku – aj vzhľadom na neprehľadnosť terénu pri krvácavom granulačnom tkanive a nemožnosť dostatočne ventilovať pacienta počas výkonu. Daný patový stav bol prehodnotený konzíliom bronchológov a lekárov KAIM a bolo rozhodnuté pre pokus o extrakciu cudzieho telesa bronchoskopicky pri kombinovanej UPV – cez orotracheálnu (OT) kanylu a zároveň cestou vysokofrekvenčnej dýzovej ventilácie (VFDV) cez dočasne zavedený jet-katéter do priedušnice (obr. 3). Pri takto realizovanom FBS vyšetrení bola extrahovaná z pravého hlavného bronchu aspirovaná kosť pomocou klieští „rat tooth“ (obr. 4, 5). Pri dodatočnom upresnení anamnézy od matky pacienta bolo zistené, že pravdepodobne aspiroval pri jedle cca mesiac pred hospitalizáciou, no na vyšetrení nikde nebol.

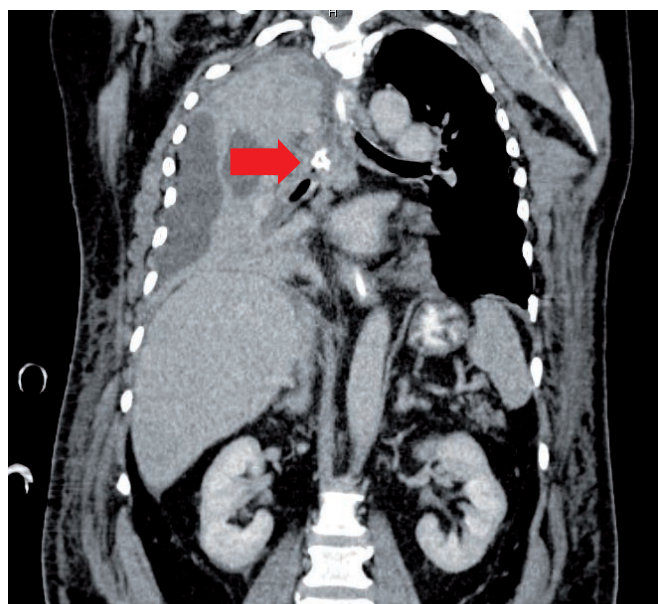
Pri následnej toalete dolných dýchacích ciest bol vizualizovaný náhodný nález tuhého pendulujúceho tumoru v pravom dolnom lobárnom bronchu, čiastočne obturujúcom ústie B9 a B10 vpravo, histologicky sa jednalo o pľúcny hamartóm. Pre pravostranný fluidotorax bola prevedená drenáž pravej pleurálnej dutiny s čiastočnou evakuáciou výpotku charakteru empyému, na kontrolnom CT vyšetrení hrudníka pretrvával ešte nevzdušný kondenzovaný pľúcny parenchým v dorzálnych segmentoch pravého pľúcneho krídla (S2, S6, S9, S10). Okrem vyššie uvedených výkonov bola u pacienta nutná agresívna ventilácia a analgosedácia, bronchodilatačná liečba, cirkuláciu pacienta bolo nutné udržiavať vazopresormi a celkový stav bol hodnotený ako sepsa pri postobštrukčnej pravostrannej pneumónii a empyéme hrudníka. Od začiatku hospitalizácie na KAIM bola nasadená empirická kombinovaná ATB liečba – avšak bez dosiahnutia poklesu zápalových parametrov (CRP – 157,86 ... 264,08 mg/l, Leu – 10,64 ... 9,38 tis.), pacient bol enterálne i parenterálne vyživovaný. Pre klinický, labora-

Obr. 1: Vstupné CT hrudníka (šípkou vyznačená aspirovaná kosť)



Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 2: Vstupné CT hrudníka (šípkou vyznačená aspirovaná kosť)



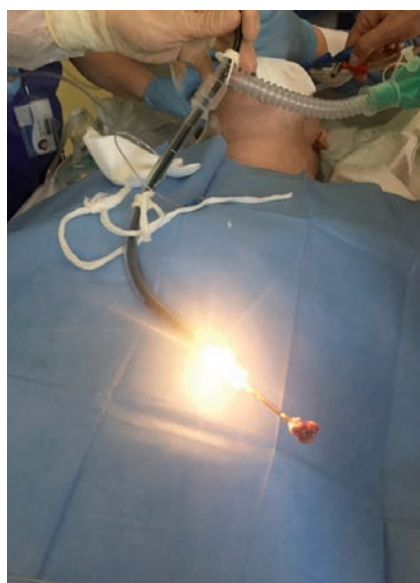
Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 3: Pacient intubovaný zároveň OT kanylou aj jet-katétrom s VFDV



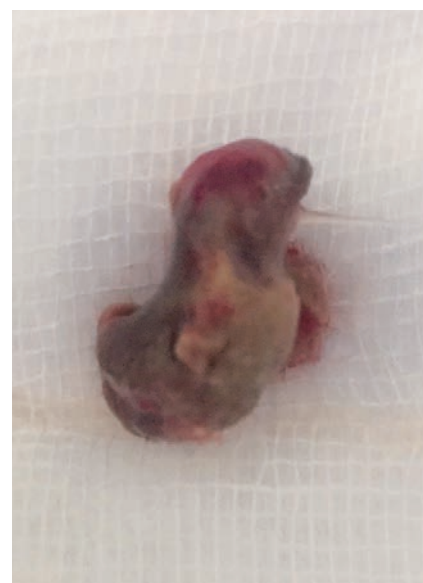
Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 4: Extrakcia aspirovaného cudzieho telesa spolu s OT kanylou



Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 5: Extrahované cudzie teleso – kuračí stavec



Zdroj obrázku: archív autorů

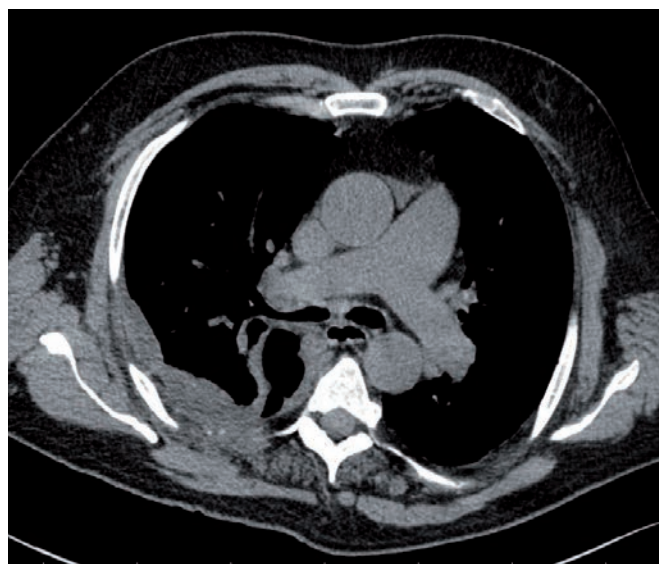
tórny a CT nález nedostatočného efektu drenáže pravostranného empyému s pretrváváním v.s. okapsulovaného výpotku a pretrvávanie nevzdušných dorzálnych partií pravého pľúcneho krídla bola následne indikovaná dekortikácia pľúc.

Pred operáciou bola u pacienta nutná opakovaná bronchoskopická toaleta dýchacích ciest s odsávaním hnisavého spúta, postupne sa darilo znižovať inspiračnú frakciu kyslíka (FiO_2) aj inspiračné tlaky pri UPV. Následne bola úspešne vykonaná torakotómia vpravo, evakuácia výpotku, dekortikácia a drenáž pleurálnej dutiny. Keďže u pacienta bol reálny predpoklad dlhotrvajúcej UPV, bola u neho vykonaná perkutánná dilatačná tracheostómia (TS). Po postupnom zlepšení a stabilizácii stavu

bol pacient odtlmený, pri kontrolných CT vyšetreniach hrudníka sme dokumentovali zmenšovanie reziduálneho ložiska tekutiny v pleurálnej dutine (obr. 6, 7).

Pacient bol postupne odpojený od ventilácie, spontánne dýchajúci, zavedená mu bola fonačná TS kanyla, ktorá po ďalšom zlepšení stavu bola zrušená. Rana po tracheostómii sa hojila bez komplikácií, pacient bol preložený na JIS chirurgickej kliniky a následne na pľúcnu kliniku, kde sa pokračovalo v komplexnej liečbe a rehabilitácii, na kontrolnom RTG hrudníka bol dokumentovaný stav po dekortikácii vpravo s tvorbou pleurálnych adhezívnych zmien. Rana po tracheostómii sa zhojila per primam, došlo k poklesu zápalových parametrov ($\text{CRP} = 20,04$

Obr. 6: CT po dekortikácii vpravo (reziduálny pleurálny výpotok a pleurálne adhézie vpravo)



Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 7: CT po dekortikácii vpravo (reziduálny pleurálny výpotok a pleurálne adhézie vpravo)



Zdroj obrázku: archív autorů

mg/l, Leu – 5,20 tis.), následne bol pacient prepustený do ambulantnej starostlivosti.

Hospitalizovaný bol celkovo 57 dní postupne na internej klinike, klinike anesteziológie a intenzívnej medicíny, oddelení anesteziológie a intenzívnej medicíny, chirurgickej klinike a klinike pneumológie a ftizeológie. Počas tejto doby boli nutné tieto liečebné výkony: bronchoskopická extrakcia aspirovaného cudzieho telesa, opakovaná bronchoskopická toaleta dýchacích ciest, dekortikácia pľúc, umelá pľúcna ventilácia so zavedením tracheostomickej kanyly, zvládnutie septického šoku a ostatná komplexná starostlivosť. Celkovo bolo podávaných 11 rôznych antibiotík, antimykotík a takisto bolo nutné podanie transfúzie 3 erytrocytárnych koncentrátov. Pri ambulantnej kontrole mesiaca po prepustení do domácej starostlivosti sa pacient cítil dobre, nemal žiadne dýchacie ťažkosti, kontrolný RTG hrudníka dokumentoval len obraz minimálnych adhezívnych zmien vpravo po dekortikácii.

Diskusia

V prezentovanej kazuistike sme chceli poukázať na niekoľko podstatných skutočností:

1. V prípade aspirácie sa nemožno spoliehať len na anamnézu odobratú od psychiatrického pacienta, vždy je vhodné ju doplniť anamnestickými údajmi od príbuzných, ošetrovateľského personálu, z elektronickej dokumentácie a pod. V prípade insuficientnej anamnézy má o to väčší význam dôkladné klinické vyšetrenie a zhodnotenie pomocných zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení. Najdôležitejšie je na možnosť aspirácie v rámci diferenciálnej diagnostiky myslieť.
2. Cudzie teleso v dýchacích cestách nemusí byť vždy vizualizované aj napriek použitiu sofistikovaných vyšetrovacích metód. Príčinou môžu byť rozsiahle granulácie v dýchacích cestách, výrazné deformity bronchiálneho stromu, krvácanosť a tumoriformný vzhľad granulačného tkaniva.
3. Ak je prvý pokus o extrakciu cudzieho telesa neúspešný, treba ho zopakovať. Vždy treba hľadať možnosti, ako pacientovi pomôcť. U daného pacienta bola neúspešná extrakcia klasickými biopsickými kliešťami, rigidným inštrumentárium aj extrakčným košíčkom, úspešné bolo až použitie klieštikov „rat tooth“.
4. V prípade neefektívnej ventilácie počas pokusu o extrakciu cudzieho telesa bronchoskopicky je niekedy nutné improvizovať – napr. aplikovať duálnu ventiláciu pacienta – t. j. klasický ventilačný režim cez OT kanylu a zároveň VFDV cez jet-katéter.

5. Pri postupnom zvládaní komplikácií je nevyhnutná dobrá medziodborová spolupráca, v našom prípade išlo najmä o spoluprácu medzi anesteziológmi, pneumológmi a hrudníkovými chirurgmi.

6. Aj rozsiahle poškodenie dýchacích orgánov môže byť liečebne veľmi dobre zvládnuté a zhojené prakticky ad integrum.

Záver

Aspirácia cudzieho telesa je medicínsky závažný stav nielen svojimi akútnymi prejavmi, ale aj chronickými komplikáciami – zvlášť pri dlhodobom pôsobení cudzieho telesa v dýchacích cestách. Najdôležitejšie je na možnosť aspirácie myslieť – najmä u starších, polymorbídnych a psychiatrických pacientov, kde je anamnéza často nedostatočná. Aj v prípade negatívneho RTG nálezu je pri klinickom podozrení nutné zrealizovať čo najskôr bronchoskopické vyšetrenie s pokusom o extrakciu cudzieho telesa. Z medicínskeho hľadiska je veľmi dôležitá dobrá medziodborová spolupráca pri riešení akútnych aj chronických komplikácií aspirácie.

Literatúra

1. Kašák, V., Koblížek, V. et al. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2009.
2. Kolec, V., Kašák, V. et al. Pneumologie. Vybrané kapitoly pri praxi. Praha: Maxdorf, 2010.
3. Fuchsová, J. Cizí těleso v dýchacích cestách u dětí. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 2: 24–26, 2018.
4. Homolová, M., Jovankovičová, A., Šebová, I. Aspirácia perforovaného uzáveru pera. Pediatria pre prax 18, 5: 205–206, 2017.

MUDr. Roman Klimčík
Klinika pneumológie a ftizeológie
Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach
Rastislavova 43
041 90 Košice
e-mail: romanklimcik@azet.sk



INSPIRACE PRO VÍNOMILCE

- NEJVĚTŠÍ DATABÁZE ČESKÝCH A MORAVSKÝCH VÍN A JEJICH HODNOCENÍ
- TIPY A ZAJÍMAVOSTI Z VINAŘSKÉHO SVĚTA
- LAHVOTÉKA – VÝHODNÉ NÁKUPY VÍN PŘÍMO U VINAŘŮ

mojelahve.cz

Jaký je IMPACT trojkombinační léčby u pacientů s CHOPN?

Na letošním výročním kongresu České pneumologické a ftizeologické společnosti v Olomouci jsme měli možnost navštívit symposium společnosti Berlin-Chemie věnované postavení trojkombinační léčby v terapii CHOPN. Přední čeští pneumologové, prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc. a doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D. přiblížili posluchačům postavení fixní trojkombinace flutikason furoát, vilanterol a umeklidinium v léčbě pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a uvedli ji do souvislostí jak s aktuálními guidelines, tak s výsledky mezinárodní klinické studie IMPACT.

Co je triple terapie pro léčbu CHOPN

Triple terapie u CHOPN je definována jako kombinovaná léčba současně třemi účinnými látkami, zahrnující dlouze působící agonisty beta-adrenergických receptorů (LABA), dlouze působící antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) a zástupce třídy inhalačních kortikosteroidů (IKS). Může být podávána ve volné kombinaci samostatnými inhalacemi nebo ve fixní kombinaci podávané v jediném inhalátoru. Triple terapie přináší v léčbě CHOPN řadu benefitů a její úspěšnost závisí na dobrém výběru pacientů. Příkladem triple terapie v jediném dávkovači je přípravek Trelegy Ellipta obsahující umeklidinium, vilanterol a flutikason furoát.

Umeklidinium

Umeklidinium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (LAMA), který vykazuje bronchodilatační aktivitu díky kompetitivní inhibici vazby acetylcholinu s muskarinovými cholinergními receptory v hladké svalovině dýchacích cest. Má pomalou reverzibilitu na M3 podtypu muskarinových receptorů u člověka in vitro a dlouhodobý účinek in vivo, což zajišťuje dlouhodobé působení.²

V registračních studiích fáze III bylo umeklidinium testováno u pacientů s CHOPN proti placebo a vykazovalo významné zlepšení plicních funkcí (102 ml v trough FEV₁, p<0,001) i symptomů (dušnost, kvalita života v souvislosti se zdravím, exacerbace CHOPN, nutnost použití záchranné medikace).²

Efektivita samotného umeklidinia na ovlivnění plicních funkcí u pacientů s CHOPN byla sledována i ve srovnávací studii s tiotropiem – ve 12týdenní mezinárodní, randomizované a zaslepené studii bylo pacientům s CHOPN podáváno buď 62,5 µg umeklidinia nebo 18 µg tiotropia, umeklidinium vykazovalo vyšší efektivitu pro zlepšení plicních funkcí reprezentovaných pre- i postbronchodilatační hodnotou FEV₁ při obdobném bezpečnostním profilu. Hodnota prebronchodilatační (trough) FEV₁ v 85. dni studie byla u pacientů léčených umeklidiniem vyšší o 59 ml (95% CI 29–88, p<0,001) a vážené průměrné FEV₁ během 12–24 hodin po dávce bylo v případě umeklidinia vyšší o 70 ml (p=0,015).³

Vilanterol

Vilanterol je selektivní dlouhodobě působící (24 hodin) agonista β₂-adrenergických receptorů. Účinky jsou alespoň zčásti způsobené stimulací intracelulární adenylátcyklázy (enzym, který katalyzuje ATP na cAMP). Zvýšení hladin cAMP vede k relaxaci hladké svaloviny bronchiolů a inhibici uvolňování mediátorů okamžité hypersenzitivity z buněk, zejména z mastocytů.^{4,5}

Selektivita k beta₂-receptorům je u vilanterolu vyšší než u salbutamolu, formoterolu či indakaterolu.^{1,4} β₂-agonistická po-

tence je u vilanterolu 10× vyšší než u indakaterolu (U-LABA) a 40× vyšší než u salbutamolu (SABA).^{1,6} Nástup účinku (5 minut) je rychlejší než v případě salmeterolu.^{1,6} Mimořádná selektivita k beta₂-receptoru a výhodné farmakokinetické vlastnosti (velmi rychlá eliminace játry, biotransformace na metabolity s minimální farmakologickou aktivitou, krátký eliminační poločas a velmi nízká perorální biologická dostupnost) se společně podílejí na příznivém bezpečnostním profilu vilanterolu.⁷

Flutikason furoát

Inhalační kortikosteroidy jsou lipofilní molekuly, které difundují cytoplazmatickou membránou do buňky a vážou se na cytoplazmatický glukokortikoidní receptor. Glukokortikoidy aktivovaný receptor se přesouvá do buněčného jádra, kde ovlivňuje transkripci některých genů. Mimo jiné se jedná o genovou transkripci a syntézu interleukinů, interferonu gamma, TNF-alfa ad. Výsledkem je obecně zvýšená syntéza protizánětlivých molekul a důsledkem protizánětlivé aktivity kortikosteroidů.

Flutikason furoát je kortikosteroid se silnou protizánětlivou aktivitou. Má vysokou afinitu vazby k cytoplazmatickému glukokortikoidnímu receptoru, vyšší než všechny ostatní moderní inhalační kortikosteroidy (flutikason propionát, mometason, budesonid, ciklesonid).⁷ V preklinických hodnoceních prokázal silnější a déletrvající účinek než flutikason propionát. Inhalaované částice flutikason furoátu se velmi pomalu rozpouštějí a umožňují tak inhalaci pouze jednou denně. Zpomalená absorpce do krevního oběhu vede k nízké koncentraci v krvi.^{1,7}

Vhodný výběr pacientů klíčem k úspěšnosti léčby triple terapií

U stabilní CHOPN je farmakoterapie užívána k redukci symptomů, snížení četnosti a závažnosti exacerbací a zlepšení kvality života. Strategie diagnostiky a léčby stabilní CHOPN – GOLD 2019, konstatuje na základě důkazů, že LABA a LAMA mají schopnost signifikantně zlepšit plicní funkce, dušnost, zdravotní stav a četnost exacerbací CHOPN. Kombinace LABA a LAMA je účinnější než léčba monoterapií pro zvýšení FEV₁, potlačení symptomů i redukci počtu exacerbací.¹²

Inhalační kortikosteroidy mají v léčbě CHOPN specifické postavení jako součást kombinované bronchodilatační terapie. Jejich protizánětlivé působení a synergie s LABA je využíváno u dvou fenotypů astmatu – u pacientů s opakovanými exacerbacemi a u pacientů s překryvem astmatu a CHOPN (ACO).^{1,9,12} Samostatně, v monoterapii, by v léčbě CHOPN neměly být využívány.

Triple terapie kombinací IKS/LABA/LAMA dle doporučení GOLD 2019 zlepšuje plicní funkce, symptomy CHOPN, kvalitu

života i četnost exacerbací oproti dvojkombinaci IKS/LABA nebo LABA/LAMA. Toto tvrzení je z kategorie důkazů A, tedy podložené výsledky randomizovaných klinických studií.¹²

Studie FULFIL srovnávala účinnost a bezpečnost jednou denně podávané triple terapie flutikason furoát/umeclidinium/vilanterol v jediném dávkovači (Ellipta) vůči dvakrát denně podávané terapii kombinací budesonid/formoterol (IKS/LABA). Tato multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie zahrnuje pacienty s CHOPN (skupina D) ve věku nad 40 let, kteří měli FEV₁ pod 50 % n.h. a skóre v COPD Assessment Test (CAT) nad 10, nebo pacienty s FEV₁ do 80 % n.h., CAP nad 10 a nejméně dvěma středně závažnými nebo jednou závažnou exacerbací CHOPN v posledním roce. Studie prokázala u takto selektované populace statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) mezi skupinami v parametru FEV₁ i ve skóre SGRQ. Skupina užívající triple terapii měla po 24 týdnech studie trough FEV₁ vyšší o 142 ml (95% CI 126–158), ve skupině užívající kombinaci IKS/LABA došlo ke snížení průměrného trough FEV₁ o 29 ml. Rozdíl v trough FEV₁ tak mezi skupinami činil průměrně 171 ml. Obě skupiny pacientů vykázaly snížení skóre SGRQ, v případě triple terapie došlo ke zlepšení tohoto skóre kvality života o 6,6 bodů a pro terapii kombinací BUD/FOR pak o zlepšení o 4,3 bodu. Rozdíl mezi skupinami ve prospěch triple terapie (o 2,2 bodu) byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Z vedlejších cílů studie prokázala kombinace FF/U/VI 35% redukcí rizika středně závažné až závažné exacerbace CHOPN.¹⁰

Stejně tak v případě srovnání léčby duální bronchodilatací pomocí LABA/LAMA (indacaterol/glycopyrronium) s triple terapií IKS/LABA/LAMA (beclometason dipropionát/formoterol/glycopyrronium) ve studii TRIBUTE byla prokázána vyšší efektivita trojkombinace na redukcí počtu exacerbací. Podstatný byl výběr pacientů v klinické studii, jejíž zařazovací kritéria zahrnovala pacienty se symptomatickou CHOPN, s těžkým až velmi těžkým omezením plicních funkcí, přinejmenším jednou středně těžkou až těžkou exacerbací CHOPN v posledním roce.¹¹

Řada aktuálních studií ukazuje, že množství eozinofilů v krvi je prediktorem účinku inhalačních kortikosteroidů u CHOPN. Modely naznačují, že hladina eozinofilů, při které se dá očekávat účinek inhalačních kortikosteroidů, je 100 buněk/μl. Efekt režimu obsahujících IKS je také vyšší u pacientů s vyšším rizikem exacerbací.¹² Data z observačních real-life studií ukazují, že efektivita triple terapie (srovnávané s kombinací LABA/LABA) na snížení rizika budoucích exacerbací je tím vyšší, čím vyšší byl počet předchozích exacerbací.^{14,15} Studie kalkulující ekonomické náklady na exacerbace ukazují, že časné nasazení triple terapie u indikovaných pacientů s častými exacerbacemi může vést k úsporám finančních nákladů ve zdravotnictví.¹⁶

Výsledky studie IMPACT

IMPACT byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická a mezinárodní klinická studie. Primárním cílem studie bylo srovnat efekt jednou denně podávané triple terapie flutikason furoát/umeclidinium/vilanterol (FF/U/VI) v dávce

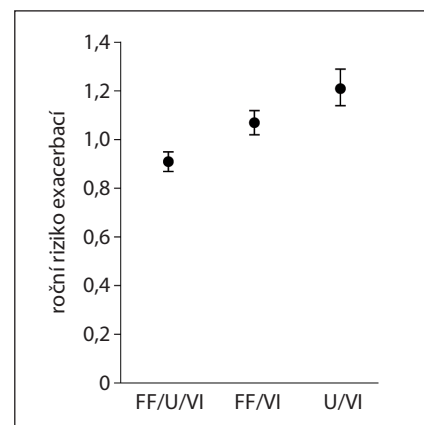
100 μg/62,5 μg/25 μg s terapeutickou kombinací IKS/LABA (100 μg flutikason furoát + 25 μg vilanterol) nebo duální bronchodilatací LABA/LABA (62,5 μg umeclidinium + 25 μg vilanterol) na roční četnost středně závažných a závažných exacerbací CHOPN. Terapie byla podávána ve všech sledovaných skupinách v jediném dávkovači pomocí inhalátoru Ellipta.¹⁷

Mezi sekundární cíle byla zahrnuta hodnota prebronchodilatační (trough) FEV₁, změna se zdravím spojené kvality života pacientů (St. George Respiratory Questionnaire – SGRQ skóre, škála 0–100, nižší skóre značí lepší kvalitu života, za významnou byla považována změna o 4 body), čas do první středně závažné a závažné exacerbace a řada dalších specifických hodnocení. Mezi sledované parametry patřila i roční míra výskytu středně těžkých a těžkých exacerbací u podskupiny pacientů s počtem eozinofilů nad 150 buněk/μl.^{13,17}

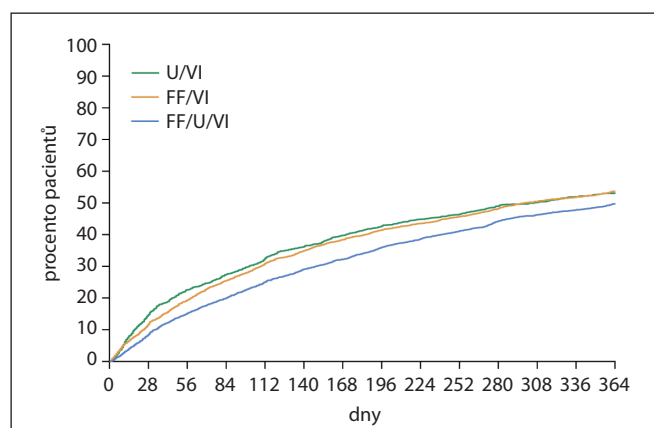
Pacienti zahrnutí do studie byli starší 40 let a měli symptomatickou CHOPN (skóre v COPD Assessment Test – CAT – nad 10). Podmínkou zařazení bylo FEV₁ pod 50 % n.h. a nejméně jedna středně závažná nebo závažná exacerbace CHOPN za poslední rok, nebo FEV₁ v rozmezí 50–80 % n.h. a přinejmenším dvě středně závažné nebo jedna závažná exacerbace CHOPN v posledním roce.^{13,17}

Jako středně závažná exacerbace byla označena ta, při které bylo potřeba nasadit antibiotika nebo systémové kortikosteroidy a jako závažná pak taková, která vedla k hospitalizaci či úmrtí. Pacienti mohli mít ve své anamnéze astma, diabetes nebo kardiovaskulární onemocnění.¹³

Obr. 1: IMPACT – roční riziko středně závažné nebo závažné exacerbace



Obr. 2: IMPACT – čas do první středně závažné nebo závažné exacerbace



Celkem 10 355 pacientů bylo začleněno do studie. Léčbu pomocí triple terapie obdrželo 4 151 pacientů, kombinaci flutikason furoát/vilanterol (IKS/LABA) 4 134 pacientů a umeklidinium/vilanterol (LAMA/LABA) 2 070 pacientů (před studií bylo 38 % pacientů na terapii IKS/LABA/LAMA, 29 % IKS/LABA, 8 % LABA/LAMA). Průměrný věk pacientů činil 65,3±8,3 roku, průměrné BMI činilo 26,6 kg/m², 34 % byly ženy, 65 % bylo bývalých kuřáků. 45 % pacientů mělo jednu středně závažnou nebo závažnou exacerbaci, 43 % dvě, 11 % více než tři. Postbronchodilatační FEV₁ činila v průměru 45,5±14,8 % n.h. Průměrné skóre CAT činilo 20,1±6,1 bodu. 43 % pacientů mělo hladinu eozinofilů v krvi nižší než 150 buněk/μl.

Pacienti léčení triple terapií měli signifikantně nejnižší roční míru exacerbací ze všech sledovaných skupin. Roční míra exacerbací pacientů léčených FF/U/VI byla o 15 % nižší oproti skupině léčené FF/VI a o 25 % nižší oproti skupině U/VI ($p<0,001$).^{13,17}

Roční míra výskytu středně těžkých a těžkých exacerbací byla nižší v případě triple terapie oproti dvojkombinacím bez ohledu na hladinu eozinofilů. Vyššího snížení četnosti exacerbací však bylo dosaženo u pacientů s hladinou eozinofilů nad 150 buněk/μl.¹³

Triple terapie IKS/LAMA/LABA prokazuje u indikovaných pacientů ve srovnání s duální terapií, ať již LABA/LABA nebo LABA/IKS, signifikantní snížení četnosti středně těžkých a těžkých exacerbací i zlepšení plicních funkcí a kvality života. Výhodná může být pro pacienty s CHOPN a četnými exacerbacemi nebo pacienty s překryvem astmatu a CHOPN (ACO). V případě exacerbací je vhodné časné nasazení léčby, které přináší profit jak medicínský, tak i ekonomický pro zdravotní systém.

Literatura

1. Vašáková, M. Profil jednotlivých komponent trojkombinace. Přednáška na sympoziu Trojkombinační léčba FF/VI/UME u pacientů s CHOPN. XXI. kongres ČPFS 24.–26. 10. 2019, Olomouc.
2. Incruse Ellipta 55 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 29. 10. 2019]
3. Feldman, G., Maltais, F., Khindri, S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of meclidinium 62,5 μg compared with tiotropium 18 μg in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11, 719–730, 2016.
4. Slack, R. J., Barrett, V. J., Morrison, V. S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting B₂-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 344, 1: 218–230, 2013.
5. Anoro Ellipta 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 29. 10. 2019]
6. Kašák, V. Fluticason furoát/vilanterol trifenatát – nová fixní kombinace v léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia* 25, 4: 319–322, 2015.
7. Chládek, J. V čem spočívá přínos nové kombinace flutikason-furoát/vilanterol z pohledu farmakologických vlastností? *Alergie* 17, 2: 114–120, 2015.
8. Trelegy Ellipta 92 mikrogramů/55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 29. 10. 2019]
9. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 29. 10. 2019]
10. Lipson, D. A., Barnacle, H., Birk, R. et al. FULFIL trial: Once-daily triple therapy for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 4: 438–446, 2017.
11. Papi, A., Vestbo, J., Fabbri, L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 391, 10125: 1076–1084, 2018.
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report (GOLD 2019). (online: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>) [cit. 29. 10. 2019]
13. Kolek, V. IMPACT fixní trojkombinace. Přednáška na sympoziu Trojkombinační léčba FF/VI/UME u pacientů s CHOPN. XXI. kongres ČPFS 24.–26. 10. 2019, Olomouc.
14. Koblížek, V. Pozice trojkombinace ve světle GOLD. Přednáška na sympoziu Trojkombinační léčba FF/VI/UME u pacientů s CHOPN. XXI. kongres ČPFS 24.–26. 10. 2019, Olomouc.
15. Voorham, J., Corradi, M., Papi, A. et al. Comparative effectiveness of triple therapy versus dual bronchodilation in COPD. *ERJ Open Res* 5, 3, 2019.
16. Sicras Mainar, A., Huerta, A., Navarro Artieda, R. et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 2121–2129, 2019.
17. Lipson, D. A., Bernhart, F., Brealey, N. et al.; IMPACT Investigators. Once-daily single inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 378, 18: 1671–1680, 2018.

Karel Vízner



Recidivující tromboembolie jako první projev plicního karcinomu – kazuistiky

Lucie Štěpánková¹, Jan Baxa², Jan Pešek³

¹1. interní klinika, FN Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň

³Kardiologické oddělení, FN Plzeň

Souhrn

Je známo, že tromboembolická nemoc se může vyskytovat současně s nádorovým onemocněním, často ho také může předcházet, a to i o několik měsíců. Z tohoto důvodu jsou při zjištění žilní trombózy nebo plicní embolie často prováděna vyšetření k vyloučení konkomitantní neoplazie. Na otázku, kdy a v jakém rozsahu onkoscreening provádět, stále neexistuje jednoznačná odpověď. Jsou však situace, kdy by podrobnější vyšetření mělo být provedeno. Jednou z nich je případ recidivujících tromboembolických příhod v krátkém časovém odstupu a při účinné antikoagulační léčbě.

Autoři prezentují dvě kazuistiky. První je případ 59letého muže, který byl vyšetřován pro recidivující povrchní a hluboké žilní trombózy a plicní embolii při účinné antikoagulační léčbě. Stav byl poté komplikován opakovanou myokardiální ischemií (STEMI spodní stěny) na podkladě trombotického uzávěru koronárních tepen. V rámci další diagnostiky byl prokázán uzlinový syndrom. Bylo uvažováno o hematoonkologickém stonání, nakonec se potvrdil plicní tumor s metastázami do uzlin, mozku, mozečku a skeletu. Stav rychle progredoval a nemocný zemřel. Druhou nemocnou byla 46letá žena s opakovanými žilními trombózami i přes účinnou léčbu. Dodatečně byl prokázán plicní nádor s metastázami do uzlin a skeletu. Krátce po stanovení diagnózy pacientka zemřela na masivní plicní embolii při účinné antikoagulační léčbě.

Summary

Recurrent thromboembolism as the first manifestation of pulmonary carcinoma – case reports

It is well known that thromboembolic disease can occur concurrently with a malignancy, often it can also precede tumour even of a number of months. For this reason, when venous thrombosis or pulmonary embolism is detected, examinations to exclude concomitant neoplasia are often indicated. There are different opinions on the benefits of a routine cancer screening. However, there are situations where a more detailed examination should be done. One of these is the case of recurrent thromboembolic events within a short period of time, despite an effective anticoagulant therapy.

The authors present two case reports. The first case is a 59-year-old man who had been examined for recurrent superficial and deep vein thrombosis and pulmonary embolism despite an effective treatment with warfarin (coumarin anticoagulant). The health condition was then complicated by recurrent myocardial ischemia (STEMI of the diaphragmatic wall) on the basis of thrombotic occlusion of the coronary artery. In pursuance of the next diagnostics the nodal syndrome was detected. A haematological malignancy was considered at first and finally the lung tumour with metastases to the nodes, brain, cerebellum and skeleton was confirmed. The patient's condition quickly progressed, and he died. The second patient was a 46-year-old woman with recurrent venous thrombosis despite an effective anticoagulant therapy. Subsequently a lung tumour with metastases to the nodes and skeleton was proven. Shortly after the diagnosis, the woman died of a massive pulmonary embolism, although according to laboratory tests she had been adequately treated.

Štěpánková, L., Baxa, J., Pešek, J. Recidivující tromboembolie jako první projev plicního karcinomu – kazuistiky. *Kazuistiky v angilogii* 5, 3–4: 30–34, 2018.

Klíčová slova

- tromboembolická nemoc
- trombóza
- plicní embolie
- antikoagulační léčba
- onkoscreening
- plicní karcinom

Keywords

- thromboembolic disease
- thrombosis
- pulmonary embolism
- anticoagulant therapy
- cancer screening
- lung carcinoma

Úvod

Nádorová onemocnění patří mezi významné rizikové faktory tromboembolické nemoci. Hluboká žilní trombóza a plicní embolie mohou být dokonce první manifestací maligního nádoru. Často ho tak mohou předcházet i o řadu měsíců. Z tohoto důvodu jsou při zjištění žilní trombózy nebo plicní embolie často prováděna vyšetření k vyloučení konkomitanti neoplazie. Na otázku, kdy a v jakém rozsahu onkoscreening provádět, stále neexistuje jednoznačná odpověď.

Jsou však situace, kdy by podrobnější vyšetření mělo být provedeno. Jednou z nich je případ recidivujících tromboembolických příhod v krátkém časovém odstupu a při účinné antikoagulační léčbě.

Autoři prezentují dvě kazuistiky, v obou případech tromboembolická nemoc předcházela diagnózu zhoubného plicního nádoru, a i přes adekvátní terapii docházelo u obou nemocných k opakovaným závažným tromboembolickým komplikacím.

Významná trombofilie zapříčiněná tumorem tak představovala i problém při volbě vhodné antikoagulační léčby.

Kazuistika 1

Prvním pacientem byl 58letý muž, s léčenou arteriální hypertenzí, jinak dosud vážněji nestonajícím, kuřák.

V září 2016 byl vyšetřen spádovým internistou pro bolestivý otok pravé dolní končetiny. Sonograficky byla prokázána popliteo-krurální trombóza, přičemž jasný vyvolávající faktor nebyl zjištěn. Byla zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem (Fraxiparine) s následným převodem na perorální léčbu warfarinem (Warfarin Orion). Po nastavení účinné hodnoty INR byl Fraxiparine vysazen a bylo pokračováno ve warfarinizaci. Po celou dobu léčby byly dokumentovány hodnoty INR v terapeutickém rozmezí. V úvodu léčby byl doplněn základní onkoscreening zahrnující základní laboratorní vyšetření (krevní obraz, glykemie, jaterní testy, renální parametry a ionty), RTG srdce a plic, sonografické vyšetření břicha a pánve a test stolice na přítomnost okultního krvácení. Všechny nálezy byly v mezích normy.

12. října 2016 se u nemocného objevily známky tromboflebitidy v oblasti pravé kuby a současně v povodí velké safény na obou dolních končetinách. Nebyl přítomen žádný provokující moment a INR v té době bylo v účinných hodnotách. Pacient byl z warfarinu převeden zpět na nízkomolekulární heparin a byla mu rozplánována další vyšetření k vyloučení sekundární etiologie tromboembolické nemoci, a sice CT plic, břicha a pánve a koloskopie.

Následující den, tj. 13. října se však u nemocného nově objevily bolesti na hrudi a dušnost. Byla provedena CT angiografie plic s průkazem oboustranné plicní embolie s plicními infarkty, bez známek *cor pulmonale*. Vedlejším nálezem na CT byly incidentální obou nadledvin a dále nejasný útvar v mezogastriu, který byl hodnocen jako patologická uzlina.

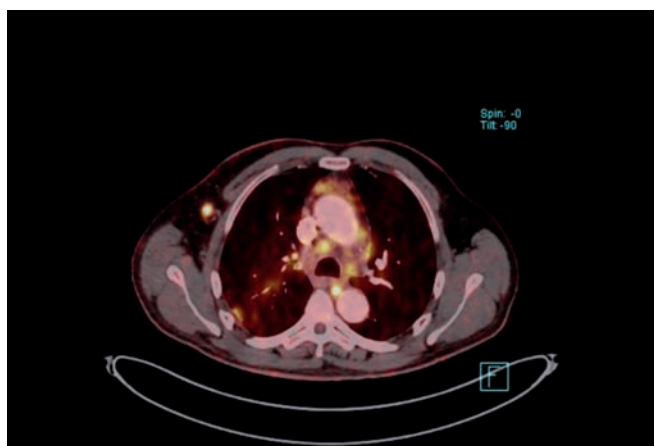
Pro uzlinový syndrom v oblasti krku bylo doplněno sonografické vyšetření štítné žlázy s nálezem solitárního uzlu pravého laloku, cytologicky vysloveno podezření na folikulární či

Obr. 1: Kazuistika 1 – CTAG plic se známkami plicní embolie



Zdroj obrázku: doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.

Obr. 2: Kazuistika 1 – PET/CT s průkazem uzlinového syndromu v oblasti mediastina



Zdroj obrázku: doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.

medulární karcinom, nález však nebyl jednoznačný.

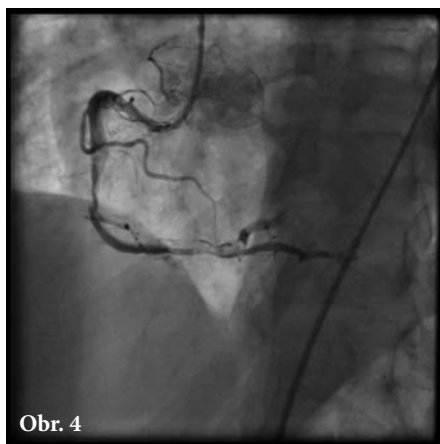
V mezidobí byly vyšetřeny trombofilní stavy s průkazem mutace v genu pro methylentetrahydrofolát reduktázu C677T v heterozygotní formě a mutace inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1 v homozygotním stavu. Echokardiografické vyšetření s nevýznamným perikardiálním výpotkem, bez přítomnosti známek *cor pulmonale* či jiné patologie.

Dále bylo provedeno rovněž vyšetření nádorových markerů se zaměřením na plíce, prostatu a trávicí trakt s negativním nálezem.

Vzhledem k nálezům na CT a na štítné žláze bylo vysloveno podezření na konkomitanti nádorové onemocnění, a proto bylo indikováno provedení PET/CT vyšetření s průkazem mnohočetných, vysoce metabolicky aktivních uzlin na krku, v pravé axile, mediastinu a pravém plicním hilu, dva fokusy zvýšené akumulace rovněž v hrudní páteři. Na základě tohoto nálezů bylo vysloveno podezření na lymfom. Naplánován byl odběr uzliny na histologické vyšetření.

31. října 2016 se však stav nemocného komplikoval akutním infarktem myokardu v oblasti spodní stěny. Byla doplněna koronarografie s nálezem trombózy pravé koronární tepny, těsné stenózy proximálního *ramus posterolateralis dexter* a nasedající

Obr. 3–5: Kazuistika 1 – koronarografie s nálezy trombózy ACD, stenózy RPLD a nasedajícími tromby v RIA



Zdroj obrázků: MUDr. Jan Pešek

trombózy ve středním *ramus interventricularis anterior*. Postupováno bylo konzervativně, nemocný léčen duální antiagregací (kyselina acetylsalicylová + klopidoogrel) v kombinaci s nízkomolekulárním heparinem. Vzhledem k nutnosti duální antiagregační léčby spolu s antikoagulační a s ohledem na charakter uzlinového syndromu, kdy byla zvažována indolentní forma lymfomu, bylo hematologem doporučeno s odběrem uzliny na histologické vyšetření vyčkat a pacienta dále dispenzarizovat.

Při ambulantní kontrole v angiologické ambulanci v polovině prosince byl pacient v dobrém stavu, bez známek recidivy tromboembolické nemoci, bez krvácivých projevů.

Počátkem ledna 2017 byl nemocný vyšetřen na interní a následně neurologické ambulanci pro bolesti zad, na základě nálezu na PET/CT byly potíže hodnoceny jako projev metastatického rozsevu do páteře, nadále postupováno symptomaticky (analgetická léčba).

26. ledna 2017 při kontrole na hematologii doplněno CT, kde byla popsána progresie uzlinového postižení mediastinu a hilů, nově s infiltrací v oblasti thymu, přetrvávající perikardiální výpotek a rovněž progresie infiltrace skeletu s kompresí těla Th5. Doporučena co nejrychlejší histologická verifikace (dle kardiologa bylo možné krátkodobé přerušení duální antiagregace). Kontrolní ECHO bez podstatných změn. Týž den odpoledne se u pacienta nově objevil pokles levého ústního koutku, fatická porucha, porucha vizu a brnění levé horní končetiny. Dle CT a následně MR verifikováno mnohočetné ložiskové postižení mozku. Nemocný byl přijat na hematologii, kde byla za hospitalizace ukončena antiagregační léčba a za pokračování antikoagulační léčby přistoupeno k exstirpaci lymfatické uzliny. Vzhledem k získanému materiálu nebyla indikována trepanobiopsie a pro suspekci na non-hodgkinský lymfom bylo zahájeno podání 1. cyklu chemoterapie včetně intratekálního podání s ohledem na infiltraci CNS.

17. února 2017 však u pacienta došlo k recidivě akutního infarktu myokardu spodní stěny, koronarograficky prokázaný proximální uzávěr pravé věnčité tepny byl řešen primární PCI s implantací konvenčního stentu a podáním abcximab. Za hospitalizace na kardiologii získán výsledek histologie z uzliny, kde byla popsána infiltrace uzliny desmoplastickou metastázou

vzhledu adenokarcinomu, origo nejpravděpodobněji v plíci, méně pravděpodobný uroteliální původ.

Osloven onkolog, který stav uzavřel jako generalizovaný adenokarcinom nejasného origa, pravděpodobně plicní, a indikoval paliativní ozáření krania s dalším postupem dle vývoje stavu. Nemocný byl zařazen na čekací listinu.

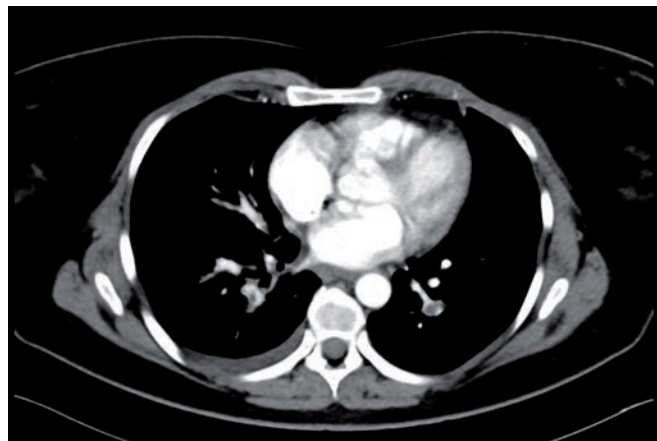
Ještě před zahájením radioterapie došlo u nemocného na počátku března k rozvoji těžké levostranné hemiparézy s deviací hlavy a bulbů doprava a poruchou řeči. Byl přijat na neurologii, kde mu byla podávána antiedematózní léčba s následným zlepšením stavu.

O několik dnů později však došlo k další progresi stavu s nemožností vyloučit epileptický paroxysmus. V kontextu průběhu stonání byla prognóza nemocného hodnocena jako infaustní, nadále postupováno symptomaticky. Nemocný následně předán k další péči do hospice, kde v krátkém časovém odstupu zemřel.

Kazuistika 2

Druhou nemocnou byla 46letá žena, v minulosti po operaci pro mimoděložní těhotenství, alergická na penicilin, jinak vážněji nestonající, kuřačka.

Obr. 6: Kazuistika 2 – CTAG plic s obrazem plicní embolie a plicního tumoru



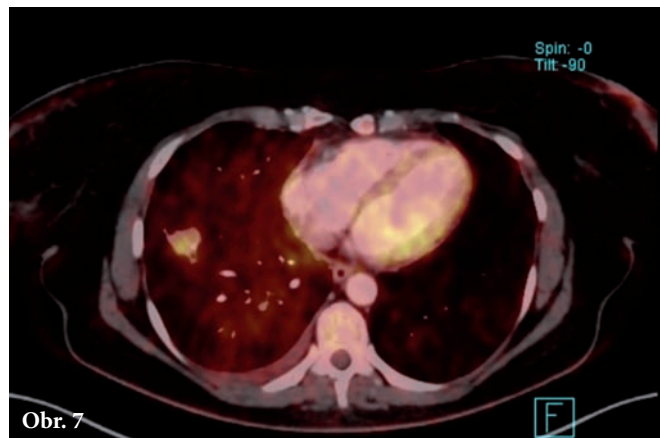
Zdroj obrázků: doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.

V prosinci 2016 u ní byla diagnostikována bérková trombóza pravé dolní končetiny (PDK) s postižením zadního tibiálního a fibulárního svazku. Zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem s následným převodem na warfarin (Warfarin Orion). Pro alergickou reakci na warfarin (celotělový otok) následně převedena na rivaroxaban (Xarelto). Pro metroragii při korpórálním polypu se však opětovně vrátila k terapii nízkomolekulárním heparinem, ve které bylo pokračováno po dobu tří měsíců. Poté byla antikoagulační léčba při kompletní rekanalizaci ukončena (15. 3. 2017).

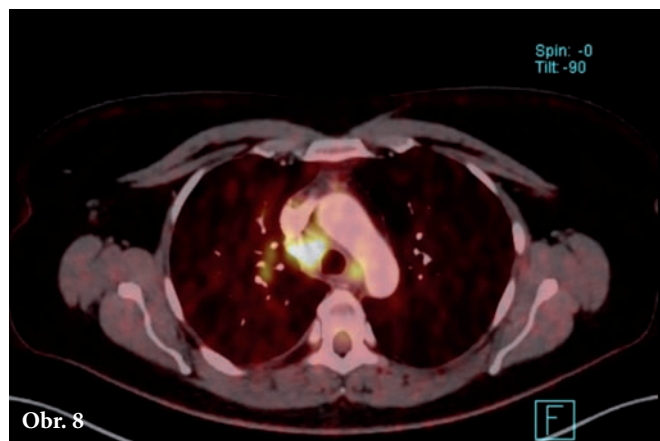
Krátce po ukončení antikoagulační léčby (17. 3. 2017) se u nemocné objevila flebitida na levé horní končetině a záhy (23. 3. 2017) i recidiva bérkové trombózy levé dolní končetiny (LDK) (fibulární a přední tibiální svazek). Opět léčena nízkomolekulárním heparinem. Bylo provedeno genetické vyšetření na trombofilní stavy s negativním nálezem.

16. června 2017 při pokračující léčbě nízkomolekulárním heparinem došlo k progresi trombózy LDK do zadního tibiálního svazku a nově se objevila tromboflebitida v. basilica pravé horní končetiny (PDK). Pacientka byla převedena na dabigatran za kontroly účinnosti dTT. Laboratorně byla přítomna trombocytopenie, dále nejasné ložisko na RTG plic vpravo bazálně.

Obr. 7–8: Kazuistika 2 – PET/CT s nálezem periferního plicního tumoru s hilovou a mediastinální lymfadenopatií a fluidotoraxem vpravo



Zdroj obrázku: doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.



Zdroj obrázku: doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.

Ostatní provedená vyšetření (SONO břicha, gynekologické vyšetření, mamografie) byla bez patologického nálezu. Bylo doplněno CT hrudníku a břicha a následně PET/CT s průkazem oboustranné plicní embolie a dále periferního plicního tumoru s mediastinální a hilovou lymfadenopatií a pravostranný fluidotorax. Rovněž nádorové markery pro plicní tumor byly zvýšeny (CYFRA, neuronspecifická enoláza, CA 125, monototal, thymidinkináza).

Po domluvě s hematologem byla pacientka ponechána na léčbě dabigatranem (Pradaxa) a byla naplánována bronchoskopie s odběrem materiálu z lymfatické uzliny za účelem histologické verifikace. Ještě než bylo možné vyšetření realizovat, byla nemocná přijata na spádové interní oddělení a následně na plicní kliniku pro bolest na hrudi s progredující dušností a respiračním selháním. Dle kontrolního CT plic popsána progresse oboustranné plicní embolie s *cor pulmonale acutum* a pravostranný fluidotorax. Byla zahájena neinvazivní ventilace, opět převedena zpět na nízkomolekulární heparin. I přes uvedená opatření postupně progredovalo respirační selhání. S ohledem na nález na PET/CT a neovlivnitelnou progresi plicní embolie nebylo indikováno další navyšování léčby a pacientka následně zemřela.

Diskuse

Přestože rutinní onkoscreening zahrnující i CT, respektive PET/CT vyšetření není obecně doporučován, je na místě jej doplnit u pacientů s neprovokovanou tromboembolickou nemocí a „varovnými“ známkami ukazujícími na mimořádnou trombofilii. Jak je uvedeno ve výše uvedených kazuistikách, měli bychom „zbystřit“ zejména u nemocných s velmi časnými recidivami neprovokované žilní trombózy či plicní embolie, a to zejména jsou-li účinně antikoagulováni. Problémem u těchto nemocných je i volba vhodného antikoagulancia, protože k recidivám, jak ukazují kazuistiky, docházelo i při laboratorně účinné léčbě jak nízkomolekulárním heparinem, tak kumariny, ale i přímými orálními antikoagulancii. Otázkou tedy zůstává, jakým způsobem tyto nemocné léčit a zda by v uvedených případech měl smysl například kavální filtr, nebo by naopak zvýšil riziko indukované trombózy dolní duté žíly. Za této situace je zřejmě jediným řešením snaha o co nejrychlejší detekci příčiny extrémní trombogenity se snahou o její kauzální ovlivnění, tj. v případě konkomitantní neoplazie snaha o časnou detekci a pokud možno léčbu okultního nádorového onemocnění.

Závěr

Vztah mezi tromboembolickou nemocí a zhoubnými nádory je všeobecně znám. Maligní onemocnění je spojeno se zvýšeným rizikem tromboembolie (především žilní, ale jak ukazují výše uvedené příklady, tak i tepenné) a na druhou stranu tato významně zvyšuje morbiditu i mortalitu onkologicky nemocných. Rovněž antikoagulační léčba může ovlivňovat prognózu nemocného s ohledem na zvýšené riziko krvácení a z toho vyplývající komplikace či interakce s protinádorovou terapií. V ně-

kterých případech je trombogenita nádoru taková, že i přes laboratorně účinnou antikoagulační léčbu dochází k progresi nebo recidivám trombózy a plicní embolie. Volba vhodného antikoagulancia pak může být problematická.

Idiopatický charakter trombózy nebo plicní embolie a zejména její recidivování v krátkém časovém horizontu a při adekvátní terapii jsou varovnými signály pro dosud klinicky němý nádor. Přestože širší onkologický screening u nemocných s neprovokovanou tromboembolickou nemocí není rutinně doporučován, u této selektované skupiny pacientů nabývá na významu. V indikovaných případech je tak na zvážení i doplnění celotělového CT, resp. PET/CT.

Zkratky

STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi

CT – počítačová tomografie

CTAG – CT angiografie

MR – magnetická rezonance

PET/CT – pozitronová emisní tomografie + počítačová tomografie

dTT – dilutovaný trombinový čas

PCI – perkutánní koronární intervence

Literatura

- White, R. H., Chew, H. K., Zhou, H. et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 165, 15: 1782–1787, 2005.
- Carrier, M., Lazo-Langner, A., Shivakumar, S. et al.; SOME Investigators. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 373, 6: 697–704, 2015.
- Sun, L. M., Chung, W. S., Lin, C. L. et al. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost* 14, 3: 495–503, 2016.
- Sørensen, H. T., Pedersen, L., Mellekjær, L. et al. The risk of a second cancer after hospitalisation for venous thromboembolism. *Br J Cancer* 93, 7: 838–841, 2005.
- Robertson, L., Yeoh, S. E., Stansby, G., Agarwal, R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD010837, 2017.
- van Es, N., Le Gal, G., Otten, H. M. et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 167, 6: 410–417, 2017.
- Delluc, A., Antic, D., Lecumberri, R. et al. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 15, 10: 2076–2079, 2017.
- Bertoletti, L., Robin, P., Jara-Palomares, L. et al.; MVTEP investigators. Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost* 15, 11: 2184–2187, 2017.
- Piccoli, A., Lensing, A. W., Prins, M. H. et al.; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2, 6: 884–889, 2004.
- Van Doormaal, F. F., Terpstra, W., Van Der Griend, R. et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 9, 1: 79–84, 2011.
- Cornuz, J., Pearson, S. D., Creager, M. A. et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 125, 10: 785–793, 1996.
- Hettiarachchi, R. J., Lok, J., Prins, M. H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 83, 1: 180–185, 1998.
- Prins, M. H., Hettiarachchi, R. J., Lensing, A. W., Hirsh, J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 78, 1: 121–125, 1997.
- Prandoni, P., Lensing, A. W., Büller, H. R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 327, 16: 1128–1133, 1992.
- Trujillo-Santos, J., Prandoni, P., Rivron-Guillot, K. et al.; RIETE Investigators. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 6, 2: 251–255, 2008.
- Singh, R., Sousou, T., Mohile, S., Khorana, A. A. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost* 8, 8: 1879–1881, 2010.
- Alfonso, A., Redondo, M., Rubio, T. et al. Screening for occult malignancy with FDG-PET/CT in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Int J Cancer* 133, 9: 2157–2164, 2013.
- Robin, P., Le Roux, P. Y., Planquette, B. et al.; MVTEP study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17, 2: 193–199, 2016.
- Iodice, S., Gandini, S., Löhr, M. et al. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 6, 5: 781–788, 2008.
- Delluc, A., Ianotto, J. C., Tromeur, C. et al. Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: Results from EPI-GETBO study. *Thromb Res* 164: 79–84, 2018.

MUDr. Lucie Štěpánková
1. interní klinika FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: stepankoval@fnplzen.cz

Publikováno se svolením časopisu Kazuistiky v angilogii.



Prevalence a incidence chronického kašle

Analýzy z Rotterdamské studie

Chronický kašel je obvykle definován jako kašel, který trvá déle než osm týdnů. Postihuje až 10 % dospělé populace a má významný vliv na kvalitu života. Jeho výskyt může být spojován s řadou zdravotních vlivů, jeho příčiny mohou být respirační (CHOPN, asthma bronchiale, chronická rinosinusitida), nerespirační (GERD, neoplazmata, srdeční selhání) a může být důsledkem řady vnějších vlivů a faktorů životního stylu (kouření, léky, znečištění vzduchu). Za idiopatický je označován v případech, že se vyšetřením nepodaří objasnit základní příčinu kašle.^{1,2}

Prevalence kašle se v různých zemích významně liší, ve většině Evropy je odhadována v rozmezí 5–10 %.^{4,5}

Rotterdam Study je prospektivní kohortová studie, která sleduje celou řadu onemocnění u téměř 15 000 obyvatel Rotterdamu starších 45 let.³

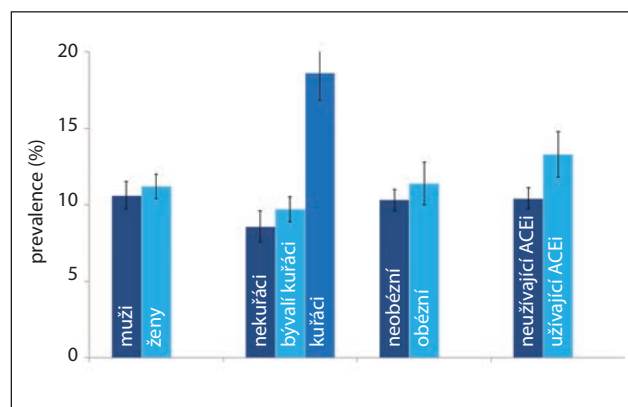
Jedním z analytických výstupů z této studie, který byl zveřejněn na letošní výroční konferenci Evropské respirační společnosti, byla prevalence a incidence chronického kašle v této široké populaci. Do hodnocení byly ze sledované populace vybrány osoby ve věku nad 45 let, u kterých byl reportován kašel alespoň po dobu tří měsíců ve sledovaném období 2002–2012. Zvláštní pozornost zaměřili autoři na kouření, užívání ACE inhibitorů (dotazníkové šetření), gastroezofageální refluxní chorobu (GERD) a chronickou rinosinusitidu (preskripční data), astma (diagnóza lékařem), CHOPN (diagnóza lékařem a spirometrie) a obezitu (BMI).¹

Výzkumníci identifikovali **10,9% prevalenci chronického kašle** ve sledované populaci.

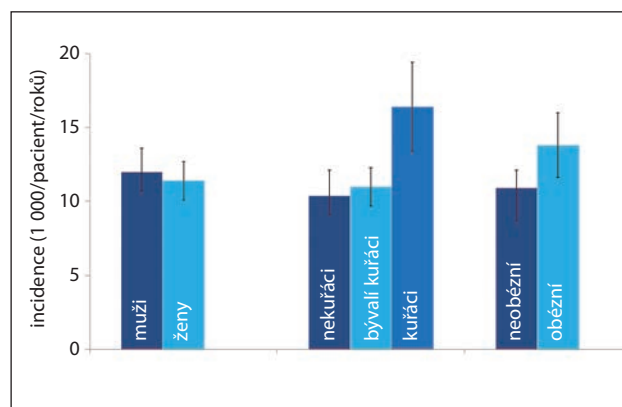
Tab. 1: Studijní populace na počátku studie a prevalence chronického kašle¹

parametr	celkem n=9 824	chronický kašel n=1 073	bez kašle n=8 751	p
věk (roky)	66±11	68±11	66±11	0,392
ženy (%)	58,3	59,6	58,1	0,369
nekuřáci (n,%)	3 133 (31,9)	268 (25)	2 865 (32,8)	
exkuřáci (n,%)	4 915 (50)	475 (44,3)	4 440 (50,8)	<0,001
kuřáci (n,%)	1 769 (18)	329 (30,7)	1 440 (16,5)	
BMI (kg/m ²)	27,1 (24,7–29,9)	27,2 (24,6–30,4)	27,0 (24,7–29,8)	0,475
ACEi (n,%)	1 837 (18,7)	244 (22,7)	1 593 (18,2)	<0,001
komorbidita				
obezita (n,%)	2 114 (21,5)	240 (22,4)	1 874 (21,4)	0,154
CHOPN (n,%)	666 (6,8)	219 (20,4)	447 (5,1)	<0,001
astma (n,%)	589 (6,0)	140 (13,0)	449 (5,1)	<0,001
GERD (n,%)	1 228 (12,5)	165 (15,4)	1 063 (12,1)	0,003
chronická rinosinusitida (n,%)	685 (7,0)	79 (7,4)	606 (6,9)	0,595

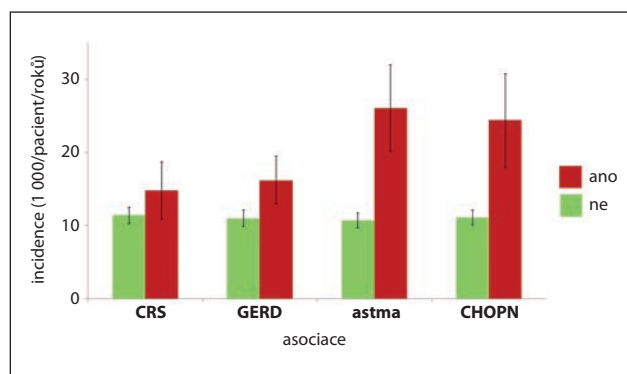
Obr. 1: Prevalence chronického kašle podle rizikových faktorů¹



Obr. 2: Incidence chronického kašle podle rizikových faktorů¹



Obr. 3: Incidence chronického kašle v závislosti na příčině¹



Literatura

1. Arinze, J. T. Prevalence and incidence of chronic cough in middle-aged and older subjects: The Rotterdam Study. Přednáška na ERS výročním kongresu, Madrid, 29. 9.–2. 10. 2019.
2. Kolek, V. Diferenciální diagnostika kašle. Interní medicína pro praxi X, 11: 517–521, 2001.
3. Ikram, M. A., Brusselle, G. G. O., Murad, S. D. et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. Eur J Epidemiol 32, 9: 807–850, 2017.
4. Song, W. J., Chang, Y. S., Faruqi, S. et al. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. Allergy Asthma Immunol Res 8, 2: 146–155, 2016.

V průběhu sledování (které zahrnuje v průměru 6 let) bylo identifikováno 6 245 osob v riziku a 439 případů chronického kašle. Zachycená **incidence chronického kašle činila 11,6 na 1 000 osob/let** (95% CI 10,6–12,8).

Z hlediska rizikových faktorů byla incidence chronického kašle významně vyšší u současných kuřáků (obr. 2), z hlediska komorbidit pak u osob s gastroezofageálním refluxem, astmatem a CHOPN (obr. 3).

5. Song, W. J., Chang, Y. S., Faruqi, S. et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 45, 5: 1479–1481, 2015.
6. Bártů, V. Doporučené postupy v diagnostice a léčbě kašle. Lékařské listy 2008, 3: 11–13, 2008.
7. Bártů, V. Diferenciální diagnostika kašle. Praha: Raabe, 2015.

upoutávka

XXIX. Šumperské dny alergologie a klinické imunologie

17.–18. dubna 2020

Hotel Dlouhé Stráně, Kouty nad Desnou

Téma konference:

interdisciplinární problémy alergologie
a klinické imunologie

www.alergologiesumperk.cz



5. DEN LÉKOVÉ ALERGIE

KUTNÁ HORA

V krásném sále Galerie středočeského kraje v Kutné Hoře se 12. října 2019 konal seminář pořádaný pracovní skupinou pro lékové alergie ČSAKI. Jsme velmi rádi, že zprávu z odborného programu můžeme našim čtenářům předložit nanejvýše podrobně – v podobě rozšířených abstrakt jednotlivých přednášek.



Hypersenzitivní reakce na kontrastní látky – návrh doporučeného postupu

Lenka Sedláčková^{1,2}

¹OKBHI, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha



Zobrazovací metody používají pro lepší rozlišení kontrastní látky (KL), z nichž některé mohou u vnímavých jedinců vyvolat hypersenzitivní reakce. Jedná se především o jodové kontrastní látky používané při rentgenovém vyšetření a vyšetření počítačovou tomografií (CT), dále též o kontrastní látky s obsahem gadolinia používané při vyšetření magnetickou rezonancí (MR).

Jodové i gadoliniové KL mohou vyvolávat hypersenzitivní reakce mechanismem alergickým (cestou IgE protilátek a T-lymfocytární odpovědi) i nealergickým (nezávislým na IgE protilátkách, přímým uvolněním mediátorů žírných buněk). Alergické reakce mají tendenci k vyšší závažnosti než reakce nealergické. IgE mediované anafylaxi nezabrání premedikace. Ta však může být dostatečně účinná u reakcí lehčích, histaminoliberačních.

Hlavním rizikovým faktorem je reakce na KL stejné skupiny (jodové nebo gadoliniové) v anamnéze. Riziko lehce zvyšuje též nekontrolované astma, těžké kardiovaskulární onemocnění a polyvalentní alergie. Naopak intolerance nebo alergie na jiné zdroje jódu (jodové dezinfekční prostředky, ryby apod.) rizikovým faktorem hypersenzitivity k jodovým KL není, ačkoli je zdravotnickou veřejností stále a mylně za riziko považována. Důvodem je používání chybné terminologie „alergie na jód“.

Pacientů odesílaných na alergologii k prověření hypersenzitivity na kontrastní látky postupně přibývá. Při odebrání anamnézy je nutné upřesnit důvod podezření, tedy kdy a která konkrétní kontrastní látka (přesný název) vyvolala jaké projevy. Na základě anamnestických údajů rozlišujeme, zda reakce byla časná nebo pozdní, jakou měla klinickou podobu (anafylaxe, urtika, angioedém, makulopapulózní exantém a další) a jakou závažnost. Zjišťujeme podrobné údaje o léčbě – premedikace, léčba reakce, odpověď na léčbu.

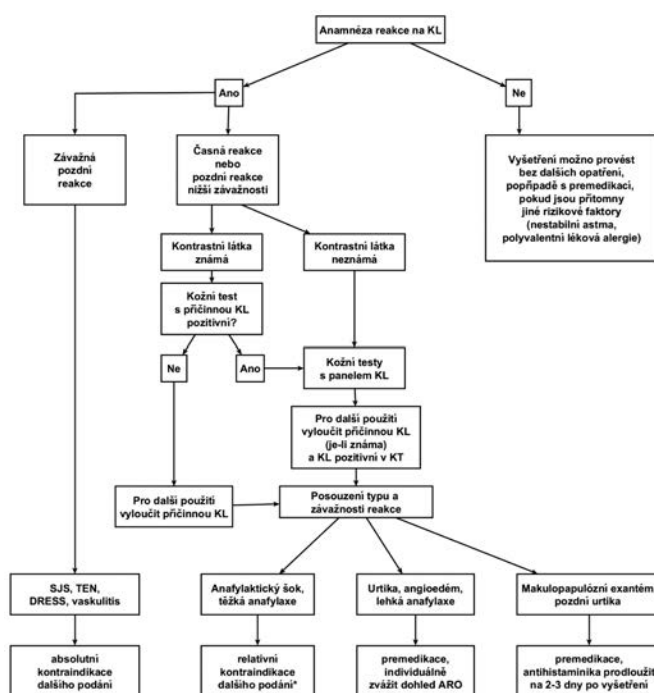
Známe-li název příčinné KL, provádíme s ní kožní testy (prick neředěnou KL, intradermální test v ředění 1 : 10), u časných reakcí hodnotíme výsledek za 20 minut, u pozdních reakcí hodnotíme opakovaně – za 20 minut a 24–48 hodin. U časných reakcí vyšší závažnosti (anafylaxe) proběhlých v nedávné době (1–2 roky) je vhodné doplnit test aktivace bazofilů (BAT) s příčinnou KL. U pozdních reakcí může být použit i epikutánní test. Máme-li v kožních testech nebo v BAT pozitivní nález s příčinnou KL, doplňujeme stejné testy i s KL náhradními. Do budoucna pak bude kontraindikována nejen příčinná KL, ale i všechny další s pozitivními nálezy.

V některých evropských centrech diagnostiky lékové alergie se následně doplňují provokační testy s jodovými KL. V ČR s nimi zatím zkušenosti nejsou, chybí i vhodné zázemí pro jejich

provádění. Jejich případné použití u konkrétního pacienta je možné po individuálním posouzení a za vhodných podmínek, s použitím publikovaných protokolů.¹

Výstupem alergologického vyšetření je doporučení pro budoucí použití kontrastních látek.² Absolutní kontraindikaci stejné skupiny KL představují vzácné život ohrožující pozdní formy – toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, DRESS syndrom, vaskulitidy. Anafylaxe představuje absolutní kontraindikaci stejné KL. Jinou KL stejné skupiny lze u pacienta s prodělanou anafylaxi použít za předpokladu, že dává negativní výsledky alergologických testů (kožních, BAT), nelze ji nahradit jiným vyšetřením, je příznivá individuální analýza poměru prospěchu a rizika, pacient bude zajištěn dostatečnou premedikací a v místě vyšetření bude dostupný předem informovaný anesteziolog. U lehčích reakcí (urtika, lehký angioedém, makulopapulózní exantém) se doporučuje použít jinou než příčinnou kontrastní látku a premedikační příprava.

Obr. 1: Algoritmus diagnostiky a managementu hypersenzitivních reakcí na KL



*Další možnosti: 1) elektivní vyšetření – provokační test s náhradní KL negativní v kožním testu pod dohledem ARO; 2) urgentní situace – individuální zvážení podání náhradní KL po premedikaci pod dohledem ARO.

Premedikace je vhodná též u pacientů s kombinací méně závažných rizikových faktorů (těžké astma, silná polyvalentní alergie, další komorbidity). Premedikace v elektivních případech začíná nejméně 12 hodin před vyšetřením, obsahuje 2–3 dávky systémového kortikosteroidu ekvivalentní 20–50 mg prednisonu a alespoň 1 dávku antihistaminika hodinu před aplikací KL. V urgentních případech lze použít intravenózní aplikaci kortikosteroidů (hydrokortison 200 mg nebo SoluMedrol 40–125 mg) i antihistaminika (bisulepin), delší observaci a připravenost k další léčbě při rozvoji alergické symptomatologie.

Algoritmus diagnostiky a managementu hypersenzitivních reakcí na KL viz obrázek.

Literatura

1. Rosado Ingelmo, A., Dona Diaz, I., Cabanas Moreno, R. et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 26, 3: 144–155, 2016.
2. Sedláčková, L., Novotná, B., Pešák, S., Daňková, E. Hypersenzitivní reakce na kontrastní látky užívané v radiologii (stanovisko pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI). *Alergie* 21, 3: 186–193, 2019.

Hypersenzitivní reakce na lokální anestetika – návrh doporučeného postupu

Sáva Pešák¹, Jitka Löscherová², Vojtěch Thon³

¹Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny, Brno

²Lékařská knihovna, FN u sv. Anny, Brno

³RECETOX, Masarykova univerzita; AKIMED, Brno



Lokální anestetika jsou široce používanou lékovou skupinou v řadě medicínských oborů. Obecně jsou považována za bezpečná, neboť počet popsanych nežádoucích reakcí v poměru k jejich celosvětově použitému množství, které je odhadováno na 6–7 milionů dávek za den, je velmi nízký. Projevy nežádoucích reakcí vzniklých po jejich aplikaci jsou velmi různorodé a většinou se o alergické reakce nejedná. Výskyt pravých „true“

alergických reakcí bývá udáván s frekvencí pod 1 %. Ve světové odborné literatuře žádný univerzálně doporučený alergologický konsensus či postup týkající se testování lokálních anestetik neexistuje, a proto byly pro tvorbu návrhu zohledněny poznatky autorů vycházející z dostupné alergologické literatury – zahrnující jak velké soubory, tak i jednotlivá kazuistická sdělení, i vlastní zkušenosti.

Hypersenzitivní reakce na inhibitory cyklooxygenáz – návrh doporučeného postupu

Bronislava Novotná¹, Libuše Procházková², Pavla Hradilová³

¹Alergologická ambulance, Interní gastroenterologická klinika, MU a FN Brno

²Ústavní lékárna, FN Brno

³Laboratoř klinické imunologie, AeskuLab Brno



Úvod

Nesteroidní antirevmatika (NSA) a kyselina acetylsalicylová (ASA) jsou jedny z nejčastěji užívaných léků na světě. Patří mezi nejčastější příčiny nežádoucích reakcí, které se projevují širokým spektrem klinických projevů způsobených imunologickým, ale také neimunologickým mechanismem. Klasifikace NSA/ASA indukovaných reakcí se mění s narůstajícími vědeckými poznatky. Přesná a včasná diagnóza NSA/ASA indukovaných reakcí hypersenzitivity je důležitá nejen pro bezpečnost pacienta, ale také pro zahájení specifické léčby. Většina nežádoucích reakcí je vyvolána farmakologickým mechanismem léku, a proto v diagnostice má zásadní význam provokační test

lékem, který je podezřelý z vyvolání reakce. Pro určení bezpečné medikace je doporučeno provést test lékem náhradním. U vybraných případů je terapeutickou možností provedení desenzitizace, tj. indukce dočasné tolerance k léku s jeho následným pravidelným užíváním.

Klinické projevy a jejich tíže jsou pestré, od mírného podráždění žaludku způsobeného prediktabilními farmakologickými účinky, až po těžké systémové projevy život ohrožující (anafylaxe) vyvolané reakcí hypersenzitivity. Reakce hypersenzitivity byly zjištěny bez ohledu na chemickou strukturu a protizánětlivou sílu NSA. Zdá se, že heteroarylová skupina kyseliny octové, kterou obsahují NSA (naproxen, diklofenak, ibuprofen) představuje vyšší riziko anafylaktické reakce než jiné skupiny

(OR 19,7). Pyrazolony jsou nejčastější NSA, které indukují časnou hypersenzitivní reakci. Nově vyvinuté selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2) mohou také indukovat reakce hypersenzitivity, ačkoli ve velmi nízké incidenci. U dětí je zaznamenán nárůst nežádoucích reakcí na paracetamol i ibuprofen a v současnosti představují průměrně 12,5 % referovaných nežádoucích polékových reakcí u dětí ve věku pod 2 roky. Pro nárůst hypersenzitivních reakcí na ASA/NSA v dětském věku publikovala Evropská akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) v roce 2018 position paper.

Epidemiologie

Až 1,9 % všeobecné dospělé populace udává alergii na NSA. Do alergologických ambulancí přichází asi 15 % osob pro možné lékové alergie, z nich 29 % pro reakce na NSA, což představuje druhé místo po reakcích na antibiotika. NSA jsou nejčastěji „viníky“ závažných reakcí na léky, způsobujícími více než polovinu všech případů léky indukované anafylaxe. Až 2 % nemocničních úmrtí je vázáno na NSA indukované fatální reakce nebo nežádoucí reakce, většinou gastrointestinální krvácení. V současnosti je uváděno, že NSA jsou nejčastější příčinou léky indukovaných hypersenzitivních reakcí. Nejčastější klinickou manifestací jsou reakce kožní. Prevalence NSA hypersenzitivity u dospělých astmatiků, zjištěná na základě dotazníků nebo lékařských zpráv, je udávána od 4,3–11 % a stoupá k 21 %, pokud je diagnóza založena na provokačních testech. U pacientů s průduškovým astmatem (AB) a nosními polypy (NP) prevalence NSA/ASA hypersenzitivity dosahuje k 25,6 %. Kožní manifestace po NSA postihuje 0,3 % všeobecné populace. U pacientů s chronickou urtikarií (CHU) prevalence NSA/ASA hypersenzitivity dosahuje 27–35 %. NSA je hlavní skupinou léků odpovědných za anafylaktický šok. Prevalence NSA oddálené hypersenzitivity je neznámá. Nejčastějším klinickým projevem je makulopapulární exantém (MPE), dále pak fixní lékové erupce (FDE), kontaktní reakce a fotosenzitivita. Vyskytují se také tzv. smíšené reakce (kožní a dechové nebo v kombinaci s anafylaxí) v 18 % případů.

Etiopatogeneze NSA hypersenzitivity

Ačkoli patofyziologie není plně známa, předpokládá se, že klíčový mechanismus je dysregulace enzymů metabolismu kyseliny arachidonové (AA) cyklooxygenázy (COX) a 5-lipoxygenázy (5-LO). Centrálním rysem patogeneze je nadměrná tvorba prozánětlivých a bronchokonstrikčních cysteinyl leukotrienů (Cys-LT) a prostaglandinu D₂ (PGD₂). Dále je přítomna inhibice bronchoprotektivního a protizánětlivého prostaglandinu E₂ (PGE₂). Nerovnováha v poměru těchto lipidových mediátorů pravděpodobně vede v respiračním traktu ke zvýšení zánětlivé odpovědi eozinofilů a žírných buněk. Tíže onemocnění sdružených s NSA hypersenzitivitou a klinické fenotypy jsou charakterizované genetickou variací metabolismu kyseliny arachidonové, zánětu a imunitních odpovědí. Epigenetické účinky vč. DNA metylace a modifikace histonů

regulující řadu genů přispívají k zánětlivým stavům u AERD. Tento mechanismus je tedy nejlépe prozkoumán u pacientů s respiračními potížemi (NERD/AERD). U pacientů s chronickou urtikarií je urtikaria nebo angioedém provokovaný ASA/NSA také mediován COX-1 inhibicí. Mechanismus indukce akutní urtikary, angioedému a anafylaxe řadou NSA u pacientů, kteří netrpí chronickou urtikarií, nebyl definován a je neznámý. Reakce jen na jednu lékovou skupinu NSA je mediována léky specifickými IgE. Oddálené nebo pozdní reakce na NSA jsou mediovány léky specifickými cytotoxickými T buňkami. Jde o IV. typ imunopatologické reakce, který může být rozdělen do 4 subtypů (IV a,b,c,d), a to podle hlavních efektorových buněk, které se účastní jejich tvorby (monocyty, eozinofily, CD4 a CD8 T lymfocyty nebo neutrofilové). NSA mohou působit také jako kofaktory dohromady s určitými potravinami (gliadin) nebo s námahou.

Farmakogenetika

Bylo vynaloženo velkého úsilí k objasnění genetického a molekulárního základu přecitlivělosti na NSA. Pro NERD byly studovány varianty genů zapojených do dráhy AA, cytokinů, prezentace antigenů (HLA) a dalších genů jako je CEP68. Nedostatek replikačních studií se složitým fenotypem těchto reakcí však nevedl k jednoznačným výsledkům, které by umožnily stanovit genetické biomarkery těchto poruch.

Klasifikace

V literatuře se setkáme s řadou klasifikací, které vytvořily světové vědecké týmy (EAACI a její pracovní skupina ENDA, AAACI, španělská skupina v čele s prof. Blancou). Klasifikace jsou založeny na klinickém obraze, na časovém intervalu mezi podáním léku a výskytem příznaků, na odpovědi na jiná chemicky nepříbuzná NSA a na přítomnosti nebo nepřítomnosti základního chronického onemocnění. V této klasifikaci je rozlišováno několik dobře definovaných kategorií a klinických jednotek **zkřížených intolerancí (CI)**, tj. reakcí na více než dvě chemicky nepříbuzná NSA, a **selektivních respondérů (SR)** – tj. reakce jen na jedno NSA. Pro skupinu CI rozlišujeme **tři hlavní skupiny**: respirační onemocnění exacerbované NSA, kožní onemocnění exacerbované NSA a kopřivka/angioedém/anafylaxe vyvolané NSA při absenci chronické spontánní kopřivky. U SR se vyskytují **dvě skupiny**: reakce časná nebo pozdní. Do této klasifikace byly zařazeny v současnosti nové jednotky: **smíšené reakce** do kategorie zkřížených intolerancí a **vícečetné bezprostřední selektivní reakce**.

Klasifikace nežádoucích hypersenzitivních reakcí na ASA a NSA

V rámci kategorie zkřížených reakcí (CI)

1. **respirační onemocnění exacerbované NSA (NSAIDs-exacerbated respiratory disease – NERD)**, u pacientů trpících průduškovým astmatem s nebo bez chronické sinusitidy s nebo bez nosních polypů.

Tab. 1: NSA klasifikace podle chemické struktury¹

deriváty kyseliny salicylové	para-aminofenol	deriváty kyseliny propionové	deriváty kyseliny octové	deriváty kyseliny enolové	deriváty kyseliny fenamové	selektivní COX-2 inhibitory
kyselina acetylsalicylová sulfasalazin	acetaminofen (paracetamol)	ibuprofen naproxen, ketoprofen	diklofenak indometacin	a. pyrazolony (fenylbutazon, noramidopyrin – metamizol) b. oxikamy (piroxikam, meloxicam)	kyselina mefenamová kyselina tolfenamová	celecoxib etorikoxib

2. **kožní onemocnění exacerbované NSA (NSAIDs-exacerbated cutaneous disease – NECD).** Pacienti s chronickou idiopatickou urtikarií (chronic spontaneous urticaria, CSU), kdy NSA vyvolává zhoršení nebo recidivu. Ostatní typy urtikarií a angioedému mohou být po podání NSA také zhoršeny.

3. **urtikaria nebo angioedém vyvolané NSA (NSAIDs-induced urticaria/angioedema – NIUA)** u jinak zdravých osob. Symptomy u výše uvedených skupin se objevují u pacientů po nejméně dvou NSA s chemicky odlišnou strukturou.

V rámci kategorie selektivních respondérů (SR)

4. **urtikaria/angioedém nebo anafylaxe vyvolaná jedním NSA (Single NSAIDs-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)).** Jde o reakci po podání jakéhokoli NSA nebo analgetika nezávisle na jeho schopnosti inhibovat enzym cyklooxygenázu 1 (COX-1). Jde o imunologicky mediované (zkřížené nereagující) hypersenzitivní reakce na NSA. Klinicky se může přidružit také rýma a/nebo astma.

5. **opožděná hypersenzitivní reakce vyvolaná jedním NSA (Single NSADs-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIRD)).** Tento pojem zahrnuje několik klinických jednotek od mírných až po klinicky závažné reakce. Podkladem je pravděpodobně IV. imunopatologická reakce zprostředkovaná efektorovými T lymfocyty. Reakce se objevují **obvykle za 24–48 hodin** po podání léku a manifestuje se kožními symptomy (exantém, fixní lékové erupce (FDE), nebo specifickými symptomy postihujícími orgány (renální, plicní), nebo těžké kožní nežádoucí reakce se systémovým postižením (SCAR). Mezi tyto klinické jednotky jsou také uváděny život ohrožující reakce, jako je syndrom podobný sérové nemoci (serum sickness like syndrom, SSLS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), bulózní reakce jako je Stevens-Johnson syndrom/toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). Jsou popsány i orgánově specifické reakce, k nimž patří hepatitis, nefrit, hypersenzitivní pneumonitis a aseptická meningitis.

Tito pacienti, jak bylo výše uvedeno, reagují pouze **na jeden nebo několik NSA, které patří do stejné chemické skupiny** a tolerují chemicky nepříbuzné NSA.

Rozdělení NSA podle chemické struktury

Rozdělení NSA podle **chemické struktury** nám pomáhá vybrat náhradní medikaci u pacientů – single reaktorů – selektivních respondérů (SR).

Rozdělení NSA podle farmakologického působení

Klasifikace NSA podle farmakologického působení nám pomáhá stanovit náhradní medikaci u pacientů s CI.

Tab. 2: NSA klasifikace podle farmakologického působení (4 třídy)²

1. silná COX-1 inhibice	piroxikam, indometacin, ibuprofen , naproxen, ketoprofen, diklofenak , nabumeton, ASA
2. slabá COX-1 inhibice	acetaminofen (paracetamol) , salsalat
3. preferenční inhibice COX-2, ale částečná inhibice COX-1	nimesulid, meloxicam
4. selektivní inhibice COX-2	celecoxib, etorikoxib

Diagnostika

a) **Anamnéza** pomůže určit, zda došlo k reakci časně (<24 hodin), nebo pozdní (>24 hodin) a zda pacient trpí chronickým kožním a/nebo respiračním onemocněním, nebo jde jen o reakci na NSA. Podle toho postupujeme v rozdělení pacientů do definovaných skupin. U pacientů s komplexním trias (začátek astma v dospělosti, opakované nosní polypy a přesná anamnéza alespoň dvou NSAID indukovaných respiračních reakcí, z nichž se alespoň jedna z nich vyskytla v posledních pěti letech), může být diagnóza stanovena pouze na klinické anamnéze. Rozdělení pacientů do definovaných skupin nás vede dále k **vyšetřovacím možnostem**, tj. k provedení kožních anebo in vitro testů a k testům provokačním. Testy provokační provádíme suspektním lékem a také lékem alternativním, pokud na suspektní lék byla závažná klinická reakce. Lék alternativní vždy testujeme u pacientů s NERD a NECD.

b) Kožní testy: SPT/IDT, s IgE/TAB u single reaktorů, reagující jen na jeden NSA a epikutánní test a/nebo IDT s pozdním čtením za 24/48 hodin pouze u pacientů s pozdní reakcí.

c1) Potvrzení diagnózy provokačním testem pro NERD, NECD ano (orální/inhalační/nazální provokace), pro NIUA orální test, jen pokud jsou kožní testy negativní a pro pozdní reakce orální test jen u vybraných pacientů.

c2) Provokační testy alternativním lékem – u pacientů s akutní reakcí (NERD a NECD) a u pacientů single reaktorů. U pacientů s pozdními reakcemi s opatrností.

Management NSA hypersenzitivity

Management NSA hypersenzitivity se skládá z:

a) eliminace léků,

b) u astmatu s chronickou rhinosinusitidou a nosní polypózou (NERD) postupovat v léčbě podle aktuálních mezinárodních doporučení (GINA, EPOS). Vzhledem k nadbytku LT je doporučeno do léčby zařadit antileukotrieny. Astma patří do skupiny těžkého eozinofilního refrakterního astmatu a v posledních letech se úspěšně uplatňuje biologická léčba (anti IL-5, anti IL-5R).

c) **Indukce lékové tolerance (desenzitizace) kyselinou acetylsalicylovou** je indikována u pacientů s NERD a u pacientů s potřebou antiagregační léčby. Další skupinu představují pacienti, u kterých NSA představuje jedinou medikaci, která zlepšuje jejich zdravotní stav, např. u pacientů s revmatoidní artritidou.

d) **určení náhradní medikace** pomocí jednoduše slepého placebo kontrolovaného provokačního testu (SBPC) COX-1/COX-2 inhibitory neboli přednostně inhibující COX-2 inhibitory, např. meloxikam, nimesulid, a COX-2 selektivními inhibitory, např. etorikoxib. U pacientů s NSA hypersenzitivitou nízké dávky **paracetamolu** (<500 mg) jsou relativně bezpečné, s prevalencí nežádoucích reakcí od 0 do 8,4 %. Avšak vyšší dávky paracetamolu (1 000 mg) jsou u provokačních testů spojeny se stoupající prevalencí bronchiálních reakcí až k 30 %. V klinické praxi by měl být proveden test orální tolerance dávkou 500 mg paracetamolu, než bude lék doporučen k pravidelnému užívání. **Nimesulid a meloxikam, které přednostně inhibují COX-2 inhibitory**, jsou docela dobře tolerovány většinou pacientů s AERD v rozsahu 86–96 %. Avšak vysoké dávky mohou vést ke ztrátě tolerance a mohou indukovat reakce

hypersenzitivity. Užití nimesulidu a meloxikamu by mělo také předcházet provedení testu tolerance. Podání meloxikamu (skupina oxikamů) je kontraindikováno u pacientů s nežádoucími reakcemi na pyrazolony. **Selektivní COX-2 inhibitory** bývají poměrně dobře tolerovány, s nízkou incidencí hypersenzitivních reakcí (0,008 %). Čtvrtina pacientů s urtikárií/angioedémem po podání ASA/NSA však COX-2 inhibitory netoleruje, zvláště ti, kteří mají souběžně intoleranci paracetamolu.

NSA hypersenzitivita u dětí

V roce 2018 vydala EAACI/ENDA doporučení pro diagnózu a péči o hypersenzitivní reakce na NSA u dětí a adolescentů. Klasifikace těchto nežádoucích reakcí je složitější, protože a) jsou zde častěji přítomny kofaktory (infekce, námaha), b) chybí přesné in vivo a in vitro diagnostické testy, c) jsou omezené znalosti s ohledem na věk závislý metabolismus a jeho vliv na NSA hypersenzitivitu, d) je variabilita klinické manifestace, e) chybí epidemiologická data ve světě a je málo údajů o vlivu věku na přirozený průběh nemoci. V reakcích jsou věkové rozdíly: malé děti mají častěji neimunologické, zkříženě intolerantní reakce s významným výskytem kofaktorů. Projevy u starších dětí a adolescentů se blíží projevům dospělých. Avšak častější je anafylaktická reakce.

Závěr

NSA zůstávají nejčastěji předepisovanou lékovou skupinou s nejčastějšími nežádoucími účinky v populaci všech věkových kategorií. Stárnutí populace předpokládá nárůst spotřeby ASA/NSA (vertebrogení algický syndrom – VAS, potřeba antiagregační léčby). Mimo běžnou populaci (ženy s premenstruační cefaleou a menstruační bolestí, sportovní úrazy všech věkových kategorií) je v posledních letech zaznamenán nárůst intolerance paracetamolu, ale i ibuprofenu v dětské populaci.

Literatura

1. Kowalski, M. L., Asero, R., Bavbek, S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 68, 10: 1219–1232, 2013.
2. Stevenson, D. D. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 9, 2: 155–163, 2009.

upoutávka

XIX. setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli

15.–16. května 2020

Smetanův dům, Litomyšl

Hlavní téma:

farmakoterapie alergie a nemocí
s bronchiální obstrukcí u dospělých i dětí

www.solen.cz



Help **SHAPE** the **FUTURE** of **RESPIRATORY SCIENCE**
and **MEDICINE**

take part in



INTERNATIONAL CONGRESS 2020

VIENNA Austria, 5-9 September

ATTEND the ERS International Congress: the largest respiratory meeting in the world.

PRESENT your work in a learning environment at highest level, to a wide and influential audience of respiratory professionals.

FORGE and **RENEW** working relationships with the leading specialists in the field and hear latest research and clinical best practice.

WWW.ERSCONGRESS.COM

Drug desensitization

Peter Kopač

University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia



Introduction

Drug desensitization is a method of inducing a temporary tolerance and safely administering the drug to a patient who is allergic to it. The procedure is potentially dangerous and time-consuming, and it is suitable for the selected patient in which there are no other equivalent alternatives. It can be used for IgE-induced hypersensitivity (e.g. anaphylaxis after antibiotics, monoclonal antibodies or chemotherapeutics), for non-immune-mediated hypersensitivity (e.g. aspirin angioedema), or for infusion reactions (e.g. chemotherapy or monoclonal antibodies). Desensitization is also possible for mild delayed reactions (e.g. maculopapular rash after antibiotics).

The mechanism

The exact mechanism of action of desensitization is not yet fully understood. In vitro studies have shown that during desensitization both basophils and mast cells are temporarily unresponsive to desensitized antigen, while these cells may still respond to another antigen. Low doses of antigen can cause specific IgE antibodies that are bound to FcERI, to move inside the cell. The state of anergy to an antigen is temporary, the cells are responding after about two half-lives of the product.

Indications

Desensitization can be performed in all patients with immediate hypersensitivity to the drug and no alternative choice. It can theoretically be administered for any drug. It can be performed in all age groups, including pregnant women (e.g. syphilis in pregnancy and allergy to penicillin).

Immediate reactions: Most experiences are with desensitization of anaphylactic reactions (IgE-induced), in which elevated tryptase has been demonstrated during the reaction, and sensitization has been demonstrated by skin tests, sIgE, and BAT. Desensitization is generally successful also with other immediate non-IgE-mediated reactions (e.g. NSAID induced angioedema) or infusion reactions.

Delayed reactions: desensitization is less successful in maculopapular rash or fixed drug. Severe delayed reactions should not be desensitized.

Contraindications

The relative contraindications are: unstable patient, uncontrolled asthma, severe heart failure, pregnancy. In these cases, it is necessary to evaluate risks and benefits. Desensitization is

also not recommended when proper patient supervision and safety cannot be ensured.

Desensitization is absolutely contraindicated in type II reactions (e.g. haemolytic anaemia), type III (serum disease) and in all severe delayed reactions with systemic signs, skin peeling, mucosal involvement (DRESS, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, AGEPS...), hepatitis and kidney disease caused by drugs. In such cases, a small amount of the drug can cause a more difficult reaction that is difficult to stop.

Desensitization process

Before the procedure, it is very important to prepare the patient. If possible, discontinue beta-blocker therapy at least three days in advance. In patients with asthma, COPD and heart failure, the disease should be stable. Patients should be informed about the purpose and process of desensitization. This is necessary in order to reduce the likelihood of anxiety and other reactions (hyperventilation...)

The procedure itself is complicated and time-consuming. After premedication (antihistamine, steroid, antileukotriene, if necessary anxiolytic), it begins with the stepwise administration of the drug. The product may be administered orally or intravenously. It is important to start with a low dose in a low concentration. The first dose is usually 100-fold dilution of target dose. The administered dose is then doubled every 15 minutes until the target dose is reached. For many drugs there are several published protocols, the most widely used is Castells' 12-step intravenous desensitization protocol, which can be adapted for any drug. Desensitization process therefore takes several hours, and it can also be divided into several days. Desensitization is a potentially life-threatening process, hypersensitivity reaction occurs in 20-30% of patients. During the procedure, the patient must be monitored and have an intravenous line inserted. A trained nurse who can recognize the first signs of a hypersensitivity reaction must be present at all times, and a specialist must be available within minutes. Medications, adrenaline for intramuscular use, intravenous antihistamines, fluid, oxygen, and an inhaled beta-agonist should be prepared.

Reactions during desensitization are similar to those of the initial reaction. In our experience, the reaction initially starts with rhinitis, cough, generalized itching, then quickly escalates to generalized urticaria, angioedema, obstruction, and hypotension. Therefore, at the first signs of the reaction the drug administration should be stopped, and anaphylaxis should be treated with adrenaline intramuscularly and intravenous antihistamine. When the reaction is controlled, we can proceed with desensitization. It is very important to explain the course

of the reaction and follow-up procedures to the patient so that he or she feels secure and can also alert us if the first signs of anaphylaxis (stuffy nose, coughing...) occur. After desensitization, the drug (e.g. antibiotic, aspirin) should be administered daily, while in chemotherapy, where the next application is required within a few weeks, re-desensitization is required.

Teamwork

Drug desensitization is teamwork, and the involvement of a referring physician, allergist, immunological laboratory, nurse, clinical pharmacist and, last but not least, the patient is important for the success of the procedure.

The information we need from the referring physician is the description and severity of the reaction, tryptase during the reaction, the possibility of an alternative drug, and the time of the next dose.

The allergist confirms the diagnosis of drug hypersensitivity and underlying mechanisms, prepares a protocol and guides desensitization. A trained allergy nurse who knows the procedure should be present at all time. She must recognize the first signs of a hypersensitivity reaction and immediately discontinue the infusion and administer the medication. She must also be able to handle chemotherapy and infusion systems. Clinical pharmacist should prepare suitable solutions for testing

and desensitization, must know the stability of the formulations, the methods of dilution, and prepare the corresponding infusion system. Last but not least, the patient must know the purpose and complications of desensitization, agree on the procedure, and alert the staff at the first signs of anaphylaxis.

Conclusion

In our experience, desensitization is an effective treatment for drug hypersensitivity in selected patients, but the process can be potentially dangerous and time-consuming.

Literature

1. Castells, M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations. *Front Immunol* 8: 1–11, 2017.
2. Otani, I. M., Wong, J., Banerji, A. Platinum chemotherapy hypersensitivity: prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 37, 4: 663–677, 2017.
3. Santos, R. B., Galvão, V. R. Monoclonal antibodies hypersensitivity prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 37, 4: 695–711, 2017.
4. Picard, M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am* 37, 4: 679–693, 2017.
5. Aun, M. V., Kalil, J. Drug-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 37, 4: 629–641, 2017.

Alergie na betalaktamová antibiotika – návrh doporučeného postupu pro alergology i nealergology

Jaromír Paukert

Alergologická ambulance, Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Kolín



Úvod

Penicilin a ostatní antibiotika penicilinové řady patří k antibiotikům první volby v léčbě řady infekcí. Jejich výhodou je vysoká účinnost, minimum nežádoucích účinků i nízká cena. Indikované využívání penicilinů je součástí racionální antibiotické léčby a přispívá ke snížení rizika nárůstu bakteriální rezistence.

Pacienti uvádějící alergii na peniciliny jsou mnohem méně často léčeni jiným penicilinovým antibiotikem nebo cefalosporiny, ale častěji jsou k jejich léčbě užívána alternativní antibiotika – fluorochinolony, tetracykliny, klindamycin nebo vankomycin. Léčba těchto pacientů bývá delší, častěji je k léčbě nutné užít dvě nebo více antibiotik. Častěji je nutná opakovaná hospitalizace. Rizikem jsou komplikace léčby širokospektrými antibiotiky nebo kombinací antibiotik. Jde o vyšší výskyt infekcí *Clostridium difficile*, meticilin rezistentními stafylokoky nebo vankomycin rezistentními enterokoky. Zvýšené náklady na léčbu potom nejsou způsobeny pouze vyšší cenou alternativ-

ních antibiotik ve srovnání s peniciliny, ale i vyššími náklady na hospitalizaci a léčbu komplikací. Tento rozdíl je nejvýraznější u pacientů se závažným průběhem onemocnění.

V současnosti je údaj o alergii na penicilin uváděn až u 15–20 % osob. Skutečná alergie bývá potvrzena u desetiny z nich. Riziko anafylaxe je v obecné populaci uváděno 0,015–0,004 %. Pokud hodnotíme anafylaxe způsobené léky, stojí penicilin za 42,6 % z nich.

Klinické projevy

Hodnocení klinických projevů umožňuje následné dělení reakcí na časné (vzniklé převážně do hodiny po podání léku, ale rozvinout se mohou i do šesti hodin) a pozdní (vzniklé většinou po více dnech léčby, ale jistě déle než za hodinu po podání dávky léku). Kromě hlediska času umožňuje pečlivé hodnocení klinických projevů určit pravděpodobný patofyziologický mechanismus reakce, a tak i řídit další postup vyšetření. Nejčastěji je postižena kůže. Je však třeba cíleně pátrat po možném po-

Tab. 1: Typy reakcí (upraveno dle Demoly et al.)¹

typ reakce	patofyziologický mechanismus	klinické projevy	interval mezi zahájením léčby a rozvojem reakce
I.	IgE mechanismus	urtikarie / angioedém anafylaxe	většinou méně než 1 hodina, max. až do 6 hodin
II.	IgG + komplement	anemie trombocytopenie	5–15 dní
III.	imunokomplexová reakce IgG, IgM + komplement	SSLR vaskulitidy	7–8 dní 7–21 dní
IV.	buněčné mechanismy	MPE FDE SDRIFE DRESS AGEP SJS/TEN	1 a více dní 1–2 dny 4–14 dní 2–6 týdnů 1–2 dny 4–28 dní

SSLR – Serum Sickness Like Response, sérová nemoc, MPE – makulopapulózní exantém, FDE – fixované lékové erupce, DRESS – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, AGEP – akutní generalizované exantematózní pustulóza, SJS/TEN – Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza

stižení dalších orgánových systémů se zaměřením na známky možného závažného kožního nebo orgánového postižení.

Anamnéza

Podrobná anamnéza zahrnuje:

1. datum reakce
2. dobu trvání léčby (od zahájení do manifestace symptomů reakce lékové hypersenzitivity) i interval mezi poslední podanou dávkou léku a rozvojem reakce (např.: „2. den léčby, za 3 hodiny po poslední podané dávce léku“)

3. uvedení veškeré akutně podávané i chronické farmakoterapie
4. podrobný popis klinických symptomů reakce se zaměřením na varovné známky závažné kožní nebo systémové reakce (viz tabulka 3)
5. popis léčby nutné k potlačení reakce (žádná léčba, antihistaminika, kortikosteroidy, adrenalin, nutnost hospitalizace)
6. délku trvání reakce

Návodem je dotazník, který je dostupný na www.csaki.cz v záložce Sekce a pracovní skupiny Lékové alergie https://www.csaki.cz/dokumenty/Czech_ENDA_Questionnaire.pdf

Tab. 2: Klinické a laboratorní známky závažné kožní nebo systémové reakce^{1,2}

varovné příznaky	příznaky, výsledky	diagnóza
• rychlý rozvoj postižení více orgánových systémů (kůže, sliznice, respirační systém)	• pokles krevního tlaku	anafylaxe anafylaktický šok
• inspirační stridor • dysfonie • sialorea		laryngeální edém
• bolestivá kůže • netypické kožní léze • slizniční eroze	• kožní puchýře, buly • Nikolského příznak • krevní obraz (leukopenie, trombocytopenie) • renální funkce (vzestup urey, kreatininu)	Stevens-Johnsonův syndrom toxická epidermální nekrolýza
• horečka nad 38,5 °C • kožní postižení přes 50 % tělesného povrchu • otok obličeje	• lymfadenopatie • krevní obraz (eozinofilie, atypické lymfocyty) • jaterní testy (vzestup transamináz) • proteinurie	DRESS
• purpura • kožní nekrózy	• krevní obraz (vyloučit trombocytopenii) • renální funkce (proteinurie, vzestup urey, kreatininu) • pokles složek komplementu	vaskulitida

Tab. 3: Indikace a kontraindikace provedení expozičního testu (dle Aberer et al.)³

indikace	kontraindikace absolutní
• vyloučení lékové hypersenzitivity u pacientů s anamnézou nespecifických / necharakteristických obtíží • nalezení bezpečné alternativy při potvrzené alergii • vyloučení zkřížené reakce <i>penicilin / cefalosporiny</i> • potvrzení diagnózy při suspektní anamnéze lékové alergie a negativitě předchozích vyšetření (<i>makulopapulózní exantémy při léčbě aminopeniciliny</i>)	• DRESS • AGEF • toxická epidermální nekrolýza TEN • Stevens-Johnsonův syndrom • orgánové manifestace (<i>cytopenie, hepatitida, nefritida</i>) • léky navozené autoimunitní choroby (<i>SLE, pemphigus vulgaris, bulózní pemphigoid</i>) • vaskulitida
	kontraindikace relativní
	• těžká anafylaxe

Vyšetření

Koží testy. Prováděny jsou prick testy (SPT), intradermální testy (IDT) a epikutánní testy (PT). V diagnostice časných (IgE mediovaných reakcí) se uplatňují SPT a IDT. V diagnostice reakcí pozdních IDT s pozdním odečtem a PT.

Testovací sadou je PPL (Benzylpenicilloyl octa-L-lysine, *Diater Lab.*), MD (benzylpenilloate, *Diater Lab.*), penicilin G, amoxicilin (*Diater Lab.*) a suspektní antibiotikum. K dispozici je test s kyselinou klavulanovou (*Diater Lab.*). Podle recentních údajů je u dětí možno testovat pouze suspektní antibiotikum. Pozitivním výsledkem SPT je pupen ≥ 3 mm. Pozitivním výsledkem IDT je zvětšení pupenu o ≥ 3 mm. V pozdním odečtu je pro IDT pozitivním nálezem erytém a palpovatelná indurace. Intradermální testy jsou v diagnostice pozdních reakcí senzitivnější, pozitivní reakce v PT je považována za vysoce specifickou. Pozitivní výsledek při vyšetření kožními testy umožní vyhnout se potenciálně závažné reakci při provokačním testu a stanovit diagnózu i bez jeho provedení. Negativní výsledek musí být ověřen kontrolovaným provokačním testem. Jeho provedení je při známé negativitě kožních testů bezpečnější.

Laboratoř. Zahrnuje vyšetření koncentrace specifických IgE

(sIgE) a testu aktivace bazofilů v diagnostice reakcí časných. V diagnostice reakcí pozdních lze využít test blastické transformace lymfocytů (LTT), vyšetření pomocí ELISPOTu není běžně dostupné. Význam laboratorních vyšetření stoupá v situaci, kdy je kontraindikováno provedení provokačního testu nebo i kožních testů. Pozitivní výsledek je vysoce specifický (specifita sIgE *ImmunoCAP Phadia* je pro betalaktamová antibiotika 83–100 %, specifita BAT 93,3 %). Senzitivita laboratorních vyšetření je obecně nízká.

Provokační test má nezastupitelnou úlohu především v ověření tolerance léku při negativitě předchozích vyšetření a v ověření tolerance náhradní medikace. Způsob jeho provedení, míra nutné opatrnosti a zajištění pacienta jsou závislé na charakteru a závažnosti původní reakce. Preferovanou cestou podání léku při provokačním testu je p.o. aplikace. Byla publikována řada schémat lišících se jak způsobem dosažení terapeutické dávky, tak délkou trvání samotného testu. Bez předchozího provedení kožních testů a laboratorních vyšetření je možné přistoupit k provokačnímu testu u dětí s anamnézou lehké, izolované kožní reakce, pokud nebyly vyjádřeny rizikové známky závažné pozdní kožní reakce a pokud původní reakce neměla charakter reakce časně.

Tab. 4: Určení míry rizika závažné reakce

nízké riziko	pozdně vzniklý exantém • rozvoj kožních změn déle než za hodinu po podání léku • kožní změny nemají charakter urtikarie • nejsou vyjádřeny žádné klinické nebo laboratorní známky závažné kožní nebo systémové reakce
vysoké riziko (anamnéza časně / IgE reakce, anafylaxe)	• rozvoj kožních změn dříve než za hodinu po podání léku • urtikarie / angioedém • laryngeální edém • jakékoli klinické známky anafylaxe
vysoké riziko (anamnéza závažné pozdní reakce SCAR, anamnéza orgánového poškození)	• závažná pozdní kožní reakce (SJS / TEN, DRESS) • vaskulitida • orgánové poškození (akutní intersticiální nefritida, poškození jater, hemolytická anémie) • SSLR

Tab. 5: Možnosti alternativní léčby

riziko	alergie na	bezpečná alternativní léčba	
			po ověření tolerance
nízké riziko (izolovaně kožní pozdní reakce)	penicilin	cefalosporiny 3. a vyšší generace karbapenem	cefalosporiny 1. a 2. generace s odlišnými vedlejšími řetězci
	aminopenicilin	cefalosporiny 3. a vyšší generace karbapenem	penicilin cefalosporiny 1. a 2. generace s odlišnými vedlejšími řetězci
	cefalosporin	cefalosporin jiné generace / s odlišnými vedlejšími řetězci karbapenem	penicilin
vysoké riziko (časná reakce / anafylaxe)	penicilin	monobaktamy antibiotika jiných skupin	karbapenem cefalosporiny 3. a vyšší generace
vysoké riziko (závažná pozdní kožní reakce, orgánové postižení)	penicilin	kontraindikace celé skupiny penicilinů, kontraindikace cefalosporinů. Alternativou jsou antibiotika jiných skupin.	

	Penicilin G	Ampicilin	Amoxicilin	Oxacilin	Piperacilin	Cefazolin	Cefprozil	Cefadroxil	Cefuroxim	Cefotaxim	Ceftriaxon	Ceftazidim	Cefoperazon	Cefepim	Ceftolozan	Ceftarolin
Penicilin G	X	r1	r1		r1		r1	r1					r1			
Ampicilin	r1	X	r1		R1		r1	r1					r1			
Amoxicilin	r1	r1	X		r1		R1	R1					R1			
Oxacilin				X												
Piperacilin	r1	R1	r1		X		r1	r1					R1			
Cefazolin						X										
Cefprozil	r1	r1	R1		r1		X	R1					R1			
Cefadroxil	r1	r1	R1		r1		R1	X					R1			
Cefuroxim									X	R1	R1	R1		R1	R1	r1
Cefotaxim									R1	X	R1	R1		R1	R1	r1
Ceftriaxon									R1	R1	X	R1		R1	R1	r1
Ceftazidim									R1	R1	R1	X		R1	R1	r1
Cefoperazon	r1	r1	R1		R1		R1	R1					X			
Cefepim									R1	R1	R1	R1		X	R1	r1
Ceftolozan									R1	R1	R1	R1		R1	X	r1
Ceftarolin									r1	r1	r1	r1		r1	r1	X
shodné R1 řetězce																
podobné r1 řetězce																

Léčba v akutní fázi reakce

V akutní fázi reakce lékové hypersenzitivity spočívá léčba v přerušení aplikace suspektního léku, podání antihistaminik, kortikosteroidů a zevní léčbě v případě kožního postižení.

V případě lehkých, izolovaně kožních reakcí (benigní exantémové reakce), u kterých nejsou vyjádřeny známky závažné kožní nebo systémové reakce, lze za pečlivé monitorace pacienta v léčbě pokračovat a současně léčit probíhající reakci.

Léčba anafylaxe způsobené reakcí na léky je shodná s léčbou anafylaxe z jiných příčin.

Po proběhlé reakci lékové hypersenzitivity je suspektní lék kontraindikován. V dalším kroku by ale měla být zvážena indikace k alergologickému vyšetření – k potvrzení příčiny reakce a k určení bezpečné náhradní medikace.

Přístup k pacientovi s anamnézou alergie na penicilin, který nebyl dosud alergologicky vyšetřen, je limitován charakterem a závažností původní reakce, případně dostupností anamnestických údajů. Protože reaktivita na společný betalaktamový kruh je vzácná, nebývá vždy nutné kontraindikovat všechny léky ze skupiny. Pacienti, kteří primárně reagují na penicilin, mají kontraindikaci podání aminopenicilinů a cefalosporinů

se shodnými nebo podobnými vedlejšími řetězci, cefalosporiny vyšších generací jsou bezpečnou alternativou. Pacienti reagující na aminopeniciliny často tolerují léčbu penicilinem, bezpečnou alternativou jsou cefalosporiny s odlišnými vedlejšími řetězci. Stále častěji se objevuje reaktivita na kyselinu klavulanovou. Tito pacienti tolerují penicilin i nechráněný amoxicilin. Pokud pacient reaguje na cefalosporin, bývají bezpečnou alternativou cefalosporiny s odlišnými vedlejšími řetězci.

Literatura

1. Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K. et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 69, 4: 420–437, 2014.
2. Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K. et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 69, 4: 420–437, 2014. Český překlad MUDr. L. Sedláčková L. (online: www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON_Drug_Allergy_Czech-web.pdf)
3. Aberer, W., Bircher, A., Romano, A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general consideration. *Allergy* 58, 9: 854–863, 2003.

„Perné chvílky na operačním sále“ – komplexní přístup alergologa k perioperační anafylaxi

Adriana Šrotová, Irena Krčmová

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové



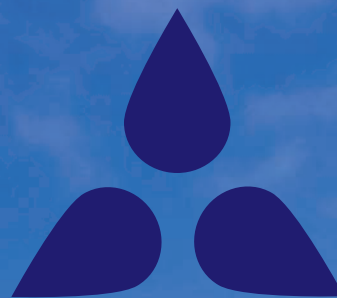
Perioperační anafylaxe je vzácnou (incidence 1 na 10 000 až 20 000 anestezií), ale potenciálně život ohrožující komplikací chirurgické léčby a celkové či regionální anestezie. Imunologický mechanismus tvoří asi 60–70 % případů a bývá spojen s těžším průběhem. V ostatních případech se může jednat buď o mechanismus neimunologický, způsobený přímým uvolněním mediátorů žírných buněk, nebo o situaci, kdy se nám původně IgE mediovaný mechanismus reakce z různých důvodů (nemožnost optimálního načasování diagnostiky, nesprávné provedení kožních testů, snížená či zvýšená kožní reaktivita, komorbidita, chronická medikace...) nepodaří prokázat. Etiologickým agens perioperační anafylaxe může být jakýkoli (nejčastěji intravenózně) podaný lék aplikovaný těsně před, těsně po či v průběhu anestezie, dominující příčinou jsou periferní myorelaxancia a antibiotika. Příčinou reakce může být i více léků. Mezi skryté alergeny patří nejčastěji latex a chlorhexidin, naopak inhalační anestetika nebyla jako příčina perioperační anafylaxe prokázána. Vzhledem ke specifikům těchto reakcí a široké diferenciální diagnostice je velmi přínosný odběr sérové tryptázy v akutním stavu ke konfirmaci diagnózy.

Komplexní alergologické vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s perioperační anafylaxi nebo podezřením na ni, optimálně za 4–6 týdnů po reakci, kdy má nejvyšší senzitivitu. Cílem je identifikovat příčinu reakce, kontraindikovat příčinný lék či jiné spouštěcí alergeny, ev. doporučit alternativní medikaci či jiná opatření (premedikace, změnu původní medikace/dezinfekce, bezlatexové prostředí) a snížit tím riziko opakování závažné alergické reakce při budoucí potřebě anestezie. Vyšetřování perioperační anafylaxe je časově náročné, vyžaduje prostudování dostupné dokumentace (anesteziologického záznamu, dekurzu v den výkonu, ošetřovatelské dokumentace), rozbor chronologie reakce a zjištění všech léků, úkonů, pomůcek, které by mohly být příčinou reakce. Nezbytná je těsná spolupráce alergologa a anesteziologa.

Diagnostickým nástrojem alergologa jsou laboratorní a kožní testy, v některých případech (antibiotika, lokální anestetika, analgetika) i provokační testy. Vyšetření specifického IgE je dostupné pouze na některé léky, latex a chlorhexidin. Test aktivace bazofilů provádíme s originální parenterální formou léku ve dvou až třech různých koncentracích. Limitací obou laboratorních vyšetření je jejich nízká senzitivita při poměrně dobré specificitě. Základem vyšetření perioperační anafylaxe je provedení kožních testů se všemi potenciálními léky, ev. chlorhexidinem. Pro nedostupnost standardizovaného latexového alergenu pro kožní testy je prováděn prick-to-prick test s nativním latexem. Nejprve se provádějí kožní prick testy, následně jednotlivé intradermální testy v doporučených maximálních neiritačních koncentracích dle příslušných doporučení.

Naše pracoviště dlouhodobě velmi dobře spolupracuje s Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Vzájemná podpora a spolupráce výrazně zlepšila možnosti vyšetření perioperační anafylaxe v posledních letech – anesteziolog většinou kontaktuje naše pracoviště již v době reakce, kdy je pacient ještě hospitalizován. Alergolog má tak možnost časného vyšetření pacienta, osobní konzultace s anesteziologem, ev. chirurgem, přístup k dokumentaci a všem záznamům a možnost naplánovat následné alergologické vyšetření. Tímto se celý proces urychlí a diagnostiku je možno provést v optimální době za několik týdnů, pokud stav pacienta nevyžaduje urgentnější přístup. Výhodou je i možnost provádět kožní testy na pracovišti KARIM s monitorací pacienta, přítomností anesteziologa a kompletní resuscitační péčí v případě potřeby. V neposlední řadě nám pracoviště KARIM poskytuje léky k testování (včetně opiátů) a dezinfekční prostředky, které byly použity v rámci perioperační péče i léky alternativní (např. periferní myorelaxancia při testování ev. zkřížené reaktivity).

Součástí sdělení je přehled pacientů vyšetřených na našem pracovišti pro suspekci na perioperační anafylaxi od února 2017 do září 2019 s uvedením několika zajímavých kazuistik.



XVIII. kongres mladých otorinolaryngologů

—
12.–14. 3. 2020
Špindlerův Mlýn

—
www.mladorl.cz

Prezident kongresu
MUDr. Veronika Bandúrová

Organizátor
Sekce mladých otorinolaryngologů České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie
hlavy a krku ČLS JEP pod záštitou Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
1. LFUK a FN v Motole

Sekretariát kongresu
GUARANT International spol. s r.o.
Tel.: +420 284 001 444
E-mail: mladorl@guarant.cz



ČESKÁ SPOLEČNOST
OTORINOLARYNGOLOGIE
A CHIRURGIE HLAVY A KRKU



Léky indukované autoimunitní reakce

Eva Daňková

Immunia spol. s r.o., Praha



Léky indukovaná autoimunita je vzácný jev, který byl popsán v lékařské literatuře zřejmě poprvé roku 1945.¹ Dle mezinárodní klasifikace nežádoucích reakcí po léčbě se tyto reakce řadí mezi vzácné nepředvídatelné hypersenzitivní reakce skupiny B.^{2,3} Jsou zřejmě spouštěny imunopatologickými reakcemi II., III., IV. typu dle Gella & Coombs. Léky patří mezi zevní faktory životního prostředí ovlivňující vznik autoimunity, přitom mechanismus indukující autoimunitní proces není zcela jasný.

Léky indukované autoimunitní reakce tvoří širokou škálu sérologických a klinických projevů po expozici léků. Přitom klinické a sérologické nálezy léky indukovaných autoimunitních chorob mohou být velice podobné idiopatickým autoimunitním chorobám.⁴ Neexistuje diagnostický biomarker, který by rozlišil mezi idiopatickým a léky indukovaným autoimunitním onemocněním. Výskyt autoprotilátek je obdobný jako u idiopatických autoimunitních chorob. Sekundární, léky indukované autoimunitní reakce jsou až na výjimky velice vzácné, nicméně už bylo identifikováno více než 100 léků, které tyto reakce vyvolaly. Se zavedením nových biologických léků (inhibitorů TNF, interferonů...) a protinádorové léčby checkpoint inhibitory se spektrum i závažnost nežádoucích imunologických projevů po léčbě zvýšilo. V praxi není vždy snadné určit lék jako vyvolavatele autoimunitních projevů. Nejčastěji léky vyvolají pouze autoimunitní laboratorní fenomény a po přerušení léčby většina potíží odezní.

Případy život ohrožujících autoimunitních chorob jsou vzácné. Podezření, že by se u pacienta mohlo jednat o polékové autoimunitní projevy, by v nás měl vyvolat abnormální laboratorní či klinický obraz revmatických chorob nebo nedostatečná reakce na konvenční terapii. Nejdůležitější je lék vysadit. Čím dříve se lék vysadí, tím je prognóza lepší.

Polékové autoimunitní projevy mohou napodobovat či vyvolat různá systémová i orgánová autoimunitní onemocnění včetně overlap symptomů. Ze systémových autoimunitních chorob je jednoznačně nejčastější a nejvíce studovaný polékový systémový lupus erythematosus (DIL, DILE). Vyskytují se i lokalizované kožní formy LE – polékový subakutní kožní lupus

(DISCLE) a chronický kožní lupus indukovaný léky (DICCLE). Dalšími častějšími polékovými imunopatologickými chorobami jsou vaskulitidy, nejčastěji se jedná o kožní vaskulitidy. Biopsie odhalí eozinofilii tkání a často i leukocytoklastickou formu vaskulitidy. Nicméně mohou být přítomny i systémové příznaky (horečka, malátnost, artralgie, myalgie, ztráta hmotnosti) a vzácně i orgánové postižení při systémových vaskulitidách asociovaných s ANCA protilátkami. Další systémová a orgánová autoimunitní onemocnění jsou vzácnější, u některých se jedná jen o jednotlivé kazuistiky. Ze systémových autoimunitních onemocnění byly dále popsány polékové sklerodermie, revmatické artritidy či Sjögrenův syndrom. Orgánových autoimunitních onemocnění indukovaných léky bylo popsáno mnoho. Většinou se jedná o následky biologické léčby. Vůbec nejčastěji se vyskytují různé artralgie, myalgie či fibromyalgie. Mohou se vyskytnout poléková autoimunitní poškození jater (DAILD), autoimunitní endokrinopatie (tyreoiditida, adrenalitida, hypofyzitida, diabetes mellitus, rozvoj protilátek proti inzulinu), autoimunitní onemocnění kůže (pemfigus, pemfigoid, psoriáza, vitiligo), autoimunitní poškození ledvin (membranózní glomerulonefritida, anti-GBM disease), autoimunitní onemocnění krve, autoimunitní onemocnění CNS a nervů (myasthenia gravis, demyelinizační onemocnění), imunopatologická (autoimunitní) onemocnění kolon, autoimunitní myopatie, autoimunitní poškození plic aj.

Literatura

1. Hoffman, B. J. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Derm Syphilol 51, 3: 190–192, 1945.
2. World Health Organization (WHO). WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. Geneva: WHO, 2005.
3. World Health Organization (WHO). The use of the WHO UMC system for standardised case causality assessment. Geneva: WHO, 2014.
4. Chang, C., Gershwin, M. E. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. Drug Saf 34, 5: 357–374, 2011.
5. Niklas, K., Niklas, A. A., Majewski, D., Poszczewicz, M. Rheumatic diseases induced by drugs and environmental factors: the state-of-the-art – part one. Reumatologia 54, 3: 122–127, 2016.

upoutávka

XXV. Dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství a lázeňství (RAPPL)

8.–12. ledna 2020

Horské lázně Karlova Studánka

www.horskelazne.cz/kongresy-a-akce



Alergie na penicilin a desenzitizace

Petr Kučera^{1,2}, Dana Prusíková³, Milada Cvačková¹, Spiridon Galpakiotis³

¹Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Královské Vinohrady, Praha

²Ústav imunologie, 3. LF UK, Praha

³Dermatovenerologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha



Penicilinová (PNC) antibiotika jsou velmi účinná a bezpečná léčiva. Avšak již v roce 1945 byla popsána fatální alergická reakce po jejich použití. Databáze více než milionu pacientů ukazuje u 1,1 % nemocných anafylaxi vyvolanou léky, většinou způsobenou PNC. Diagnostika lékové alergie není jednoduchá a vždy jednoznačná.

Desenzitizace u pacienta s lékovou alergií připadá v úvahu, pokud je léčivo zcela nenahraditelné, nelze nalézt léčivo alternativní, inkriminovaný lék je výrazně účinnější než ostatní, nebo jsou-li ostatní léky kontraindikované kvůli riziku závažných nežádoucích účinků.

Desenzitizace na PNC byla popsána již v 60. letech minulého století a jsou k ní poměrně dobře dokumentovány postupy. Provádí se k dosažení tolerance buď léčebné, nebo profylaktické dávky antibiotika (která je stanovena na základě typu infekce, hmotnosti pacienta a hodnot glomerulární filtrace). Protokol perorální desenzitizace obsahuje 14 kroků, kdy je podáván V-PNC v dávce od 0,05 mg do 400 mg v kapslích nebo suspenzi, v intervalech 15 minut mezi jednotlivými dávkami. Po ukončení je podávána plná požadovaná dávka. Literatura považuje postup za velmi bezpečný, s výskytem málo závažných nežádoucích účinků. Po úspěšné desenzitizaci následuje provedení léčebné kúry. Popsaný proces navození tolerance je reverzibilní, návrat reaktivity nastává pravděpodobně po několika dnech.

Prezentujeme případ pacientky, která měla v osobní anamnéze v dětství neurčitý údaj exantému po podávání PNC. V roce 2011 v ordinaci PL pro podezření na akutní tonzilitidu aplikována 1. dávka penicilinu, poté rozvoj celotělového exantému, dušnosti, hypotenze, a ztráty vědomí. Ošetřena RZS (hydrokortizon, Solu-Medrol, 850 ml FR, 2×1 mg adrenalinu). Stav

zlepšen, přijata na ICU-MJ. Od roku 2016 do konce roku 2018 prodělala 10 atak erysipelu břišní stěny se závažnou alterací celkového stavu, vyžadující hospitalizaci. Vystrídána plejáda ATB v léčebném a profylaktickém použití. Souhrn diagnóz vysvětluje obtížný léčebný přístup a rizikovost pacientky: 35letá pacientka s hmotností 260 kg, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, spánková apnoe, asthma bronchiale, sideropenická anemie. Byly vyšetřeny IgE protilátky proti PNC V a G s negativním výsledkem, kožní test nebyl proveden.

V dubnu 2019 provedena desenzitizace p.o. podáním suspenze V-PNC při hospitalizaci na RES, dosaženo dávky 400 mg suspenze, tedy kumulativní dávky 800 mg. Následně obdržela fenoxymethyl PNC (Ospen) tbl 1,5 mil. IU po 8 hodinách. Průběh desenzitizace byl bez projevů alergické reakce. Pacientka ambulantně dále pokračuje v profylaktickém podávání Ospen 3×2 mil. IU, farmaceutem byla doporučena ev. terapeutická dávka G-PNC 6 mil. IU každé 4 hodiny (2 364 mg pro die). Kazuistika ukazuje praktické použití postupu desenzitizace u velmi rizikové pacientky. Vývoj perzistence nebo vyhasínání imunitní reakce na molekulu PNC je nejasný, nemocná měla během řady let 2× expozici léčivu, kdy reagovala, a proto zcela nekomplikovaný průběh desenzitizace nebyl očekávaný.

Literatura

1. Cernadas, J. R., Brockow, K., Romano, A. et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 65, 11: 1357–1366, 2010.
2. Sánchez, L. V., Alenazy, L. A., Garcia-Neuer, M., Castells, M. C. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 18, 6: 1316, 2017.

upoutávka

7th Slovenian Pneumology Congress
joined with
Allergology and Immunology congress

6–9 May 2020

Grand Hotel Bernardin, Portorož, Slovenia

<http://www.szd.si/7-slovenski-pnevmoloski-alergoloski-in-imunoloski-kongres>



Syndrom mnohočetné lékové přecitlivělosti – jak s ním?

Dalibor Jílek¹, Lenka Sedláčková², Jitka Pohořská³

¹Oddělení klinické imunologie a alergologie, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

²Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

³Centrum imunologie a mikrobiologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem



V přednášce budou vysvětleny pojmy *reakce lékové přecitlivělosti* (DHR) = nežádoucí účinek léčiva, který je klinicky podobný alergické reakci, a *léková alergie* = DHR na podkladě imunologického mechanismu. Z hlediska klasifikace nežádoucích účinků léků dle WHO patří DHR do skupiny B (charakteristika: nezávislost na dávce, nepředpověditelnost, nezamýšlenost a škodlivost).

Uvedena bude klasifikace lékové alergie z hlediska typu reakce, mechanismu, patofyziologie, nejčastějších klinických symptomů a chronologie.

Syndrom mnohočetné lékové přecitlivělosti (MDH) je definován jako DHR na tři a více léků, na strukturálně a farmakologicky nepříbuzné látky. Označení MDH je možné použít pouze pro případy s potvrzenou lékovou alergií (kožní testy a/nebo

laboratorní a/nebo provokační testy). V případě, kdy není léková alergie potvrzena, mluvíme zpravidla o *syndromu mnohočetné lékové intolerance* (MDIS), který je klinicky MDH podobný (DHR na tři a více léků, na strukturálně a farmakologicky nepříbuzné látky). Častými rysy MDIS jsou: psychosomatická složka, emoční vliv, výskyt častější u žen (až ¾ případů).

Diagnostika MDH: pečlivá anamnéza, nejlépe formou dotazníku doporučeného EAACI. Kožní testování: prick testy a i.d. testy lékem ředěným 1 : 10 a patch testy. Laboratorní vyšetření: specifické IgE, test aktivace bazofilů (BAT) a test blastické transformace lymfocytů. Třetí cestou diagnostiky je provedení provokačních testů.

Dále budou v přednášce uvedeny 1–2 stručné kazuistiky a příklady doporučení k dalšímu postupu.

Kapitoly z historie

Antonín Fingerland (26. 2. 1900 – 27. 12. 1999)

Český lékař a patologický anatom profesor Antonín Fingerland spojil svůj profesní život především s lékařskou fakultou v Hradci Králové.

Narodil se ve východočeském Jičíně, zde prožil své mládí a studia na zdejším gymnáziu zakončil úspěšnou maturitou v roce 1918. **Martina Riebauerová** ve svém medailonu Antonína Fingerlanda v publikaci *Rytíři lékařského stavu* připomíná, že ve svých 13 letech opustil svou katolickou víru. Sám o tom později říkal: „Začal jsem věřit pouze v přírodu a její zákony a v jakýsi panteismus“. Ve studiích pak pokračoval na lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, kde promoval v roce 1924.

Jak uvádí **MUDr. Svatopluk Káš** ve své publikaci nazvané *O lékařích vesele i vážně*, Antonín Fingerland byl již během studií nejprve demonstrátorem v Anatomickém ústavu profesora **Karla Weignera** (1874–1937) a později, ještě před promocí, přešel na patologickou anatomii, kde byl tehdy přednostou legendární profesor **Jaroslav Hlava** (1855–1924). Zde se stal velmi brzy asistentem a začal vědecky pracovat.

Po smrti profesora Hlavy se stal novým přednostou ústavu profesor **Rudolf Kimla** (1866–1950). Ten o mladého asistenta

neprojevoval příliš velký zájem, a tak se jeho učitelem a rádcem stal mladý docent a pozdější profesor **Heřman Šíkl** (1888–1955). Ten byl nejen Fingerlandovým učitelem, ale stal se i jeho celoživotním přítelem. Nelze zapomenout ani na to, že velmi mnoho získal i od dalšího asistenta v tomto ústavu – pozdějšího profesora **Václava Jedličky** (1893–1971).

V roce 1928 byl doktor Antonín Fingerland jmenován primářem-prosektorem nemocnice v Hradci Králové a také se v témže roce oženil s **Eliškou Solnařovou**. Byl sice primářem, ale musel se doslova prokousávat značnými problémy – byl na oddělení sám (na počátku měl jen tři zaměstnance – zřízence, laborantku a myčku) a musel zvládat náročnou pitevní a bi-optickou práci a také kompletní mikrobiologickou laboratoř, která tehdy patřila k patologické anatomii. Kromě toho byl současně až do roku 1933 primářem zdejšího infekčního oddělení.

Mladý primář se však projevil jako schopný organizátor a nadšený budovatel. Nejprve si musel vyškolen všechny lékaře a také zaměstnance všech kategorií. Dokonce si zpočátku sám dělal i laboranta a fotografa. (Traduje se, že byl vynikajícím fotografem – dokonce za snímek dvou milenců ve francouzské

Normandii získal v roce 1933 1. cenu v soutěži československé amatérské fotografie před pozdějším slavným fotografem a reportérem **Karlem Hájkem**. Za druhé světové války také vyfotografoval a zdokumentoval kulturní památky Jičínska.)

Musel hojně improvizovat, ale to mu nečinilo žádné obtíže. Jako prosektor usiloval o systematické provádění pitev a snažil se vytvořit z prosektury vědecké středisko. Výborně zde uplatnil své znalosti laboratorní techniky (ty získal již za studií a svého působení v Praze) a také manuální zručnost, kterou si zachoval po celý svůj život.

Pozitivně se na jeho práci projevovalo i to, že velmi brzy začal těsně spolupracovat s mladými primáři jiných oddělení a podle Šiklova vzoru zde vybudoval – jako první z mimopražských ústavů – klinicko-patologické semináře, které si získaly značnou proslulost. Od počátku se zde věnoval s velkým zájmem mikrobiologii a sérologii. Všechny případy měl po této stránce pečlivě vyšetřené, což mu dávalo základ pro vědecké zpracování a pro publikační činnost. Druhým jeho velkým zájmem byly biopsie z materiálů chirurgického pracoviště profesora **Jana Bedrný** (1897–1956). Společně pak uveřejnili řadu prací z plicní patologie.

Na začátku 30. let 20. století absolvoval Antonín Fingerland dva zahraniční studijní pobyty. Oba směřovaly do Francie – první rok v Paříži byl na stáži v histologické laboratoři u profesora **Massona**, druhý rok pak pobýval na studijním pobytu v pařížském Pasteurově ústavu.

Po skončení druhé světové války byla ještě v roce 1945 v Hradci Králové zřízena lékařská fakulta jako pobočka pražské fakulty Karlovy univerzity. Antonín Fingerland stál u jejího zrodu a současně byl jmenován docentem a již po roce řádným profesorem patologické anatomie a histologie a současně také přednostou zdejšího Ústavu patologie. Zmíněný **MUDr. Svatopluk Káš** ve své výše uvedené publikaci připomíná, že když se z fakulty stala Vojenská lékařská akademie, znamenalo to vedle některých negativních stránek i velký materiální přínos, neboť armáda měla dostatek finančních prostředků. Díky tomu bylo jeho pracoviště vybaveno tak jako snad žádné jiné v Československu.

A tak mohl profesor Fingerland pokračovat ve své bohaté vědecké a publikační činnosti a také ve výchově svých žáků, kterým nezištně pomáhal v jejich vědeckém uplatnění. Ústav vedl celé čtvrtstoletí až do roku 1970. Ale i poté ještě na fakultě působil jako pracovník Ministerstva zdravotnictví. Denně sem dojížděl a aktivně se zúčastňoval veškerého zdejšího odborného dění.

Profesor Antonín Fingerland byl rozhodující osobností při založení Československé společnosti patologických anatomů v roce 1950. Zúčastnil se mnoha sjezdů, kongresů a konferencí odborných společností. Publikoval téměř 300 odborných sdě-

lení. Jeho hlavní práce se týkaly především patologie infekčních nemocí: streptokokové a stafylokokové nákazy, tuberkulózy, skvrnitého tyfu, torulózy, inkluzivní encefalitis a zánětu jícnu při pásovém oparu. Značnou pozornost věnoval také chorobám plicním – podrobně se zabýval silikózou, plicní rakovinou či infarkty z kouření.

Již zmíněná **Martina Riebauerová** ve svém výše uvedeném příspěvku uvádí, že v teoriích o škodlivosti kouření Antonína Fingerlanda podpořil i italský patolog **De Fabris**, kterého navštívil při své cestě do Benátek v roce 1936. Není bez zajímavosti, že Fingerland v určitém období svého života sám kouřil (až 40 egyptek denně – sám si spočítal, že vykouřil asi 70 000 cigaret) a později to omlouval slovy: „*To mě ženské svedly*“. Později dokonce dopisem žádal českého prezidenta **Václava Havla** (1936–2011), aby přestal kouřit. Nelze zapomenout na to, že na konci druhé světové války to byl právě on, kdo diagnostikoval epidemii skvrnitého tyfu u vězňů v ghettě v Terezíně.

Získal řadu československých i mezinárodních ocenění a významání. Byl nositelem medaile Jana Evangelisty Purkyně, zlaté medaile Univerzity Karlovy a zlaté medaile Lékařské fakulty UK v Hradci Králové. Byl jmenován také čestným členem České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a také čestným občanem měst Jičína a Hradce Králové. Vysokým oceněním jeho celoživotní vědecké práce se stala v roce 1996 skutečnost, že byl jmenován Českou lékařskou komorou Rytířem českého lékařského stavu. Od roku 1992 nese jím založené pracoviště název Fingerlandův ústav.

Byl vysoké postavy, chodil vždy vzpřímeně, měl lehce prokvetlé vlasy (v pozdějších letech již zcela šedivé) a vysoké čelo. Na tváři měl vždy přátelský úsměv. Byl vyhlášený sportovec – výborný lyžař, cyklista (až téměř do 90 let věku jezdil na kole i do ústavu), až do svých 75 let hrál velmi dobře stolní tenis. Byl i nadšeným tanečníkem, po mnoho let byl králem na plesech mediků. Po obědě vždycky spal a v té době musel být v ústavu naprostý klid. Zemřel krátce před svými 100. narozeninami 27. prosince 1999. Pochován byl ve svém milovaném rodném Jičíně.

MUDr. Svatopluk Káš ve své knize miniportrétů slavných lékařů uvádí i několik zábavných historek o profesoru Antonínu Fingerlandovi. Připomeňme si jednu z nich: V Hradci Králové se konala konference o AIDS. Probíraly se různé aspekty nové klinické jednotky, hlavně její přenos. Diskutovalo se také o výrazném vlivu sexuální promiskuity. O slovo se přihlásil i nestor patologických anatomů, více než osmdesátiletý profesor Fingerland: „*Já myslím, že na tom, co se tady povídá, není nic nového. Domnívám se, že kdyby byla k dispozici dobrá dokumentace, tak by se zjistilo, že AIDS měl už v 17. století Don Juan*“.

Mgr. Josef Švejnoha