

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

76

3

ČERVEN

2016

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 3

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

ČERVEN 2016
ROČNÍK 76

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
As. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 16 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

M. Pešek: Plicní karcinomy – současný stav a perspektivy	79
J. Haber, M. Vašáková, N. Mallátová, V. Kolek, J. Skříčková, R. Lischke, M. Lengerová, M. Otáhal: Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností:	82
M. Marel, L. Fila, A. Hajná, L. Koubková: Screening plicního karcinomu	107
M. Kubín: Latentní tuberkulóza	115

Contents

M. Pešek: Lung cancer – current state and perspectives	79
J. Haber, M. Vašáková, N. Mallátová, V. Kolek, J. Skříčková, R. Lischke, M. Lengerová, M. Otáhal: Pulmonary aspergillosis syndromes – diagnosis and treatment, guidelines of societies	82
M. Marel, L. Fila, A. Hajná, L. Koubková: Lung cancer screening	107
M. Kubín: Latent tuberculosis	115

Plicní karcinomy – současný stav a perspektivy

M. Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

V Evropské unii byla v minulém roce incidence plicní rakoviny 320 000 nových záchytů onemocnění. Až 50 % onemocnění je v době stanovení diagnózy klasifikováno jako stadium IV.

V severní a západní Evropě včetně České republiky jsou patrné klesající trendy mortality na toto onemocnění v porovnání se zeměmi východní a jižní Evropy. Toto zlepšování trendů mortality je patrné navzdory následujícím skutečnostem.

1. Celkově je 66 % nově diagnostikovaných malobuněčných karcinomů plic (NSCLC) diagnostikováno u nemocných starších 65 let, 15 % nemocných má toto onemocnění zjištěno ve více než 80 letech svého věku. Lze očekávat vzestup roční incidence onemocnění ve stárnoucích populacích.
2. Bez ohledu na stadium či na přítomnost komorbidit je zvyšující se věk spojen se špatnou prognózou onemocnění. Nepříznivá prognóza je spojena s významným podléčováním starších pacientů, vyšší věk sám o sobě je negativní prediktor pro aktivní onkologickou léčbu.
3. 25 % nemocných s NSCLC umírá v období do 3 měsíců od stanovení diagnózy, u 5 % nemocných je diagnóza stanovená až pitvou. Více než 30 % nemocných má v době diagnózy nízký stav výkonnosti (PS 2–4). Tento stav může být důsledkem buďto přítomnosti nádorové nemoci a/nebo současně přítomných komorbidit. Stav výkonnosti se rovněž zhoršuje se stoupajícím věkem.
4. Nemocní starší 70 let dostávají jen v 25 % adjuvantní léčbu, většina nemocných dostává léčbu paliativní, kam se započítává i sekvenční kombinace chemoterapie s radioterapií.
5. U malobuněčných karcinomů plic nedošlo v průběhu uplynulých 28 let k zavedení nových léčebných postupů, které by vedly ke zlepšení výsledků léčby tohoto typu karcinomu plic. Naději na zlepšení vyhlídek těchto nemocných nepřinesla ani skrínigová vyšetření.
6. V Evropě a v USA je 80 % úmrtí na karcinomy plic způsobeno kouřením, kumulativní riziko plicních karcinomů spojených s kouřením se zvyšuje s věkem.

V České republice rovněž pozorujeme mírně příznivý trend vývoje mortality na karcinomy plic

i v situaci, která je dána okolnostmi uvedenými výše. V průběhu let je navíc patrný i vzestup podílu nemocných se stadii IV v době stanovení diagnózy. Zaměříme-li se na možnosti zlepšení současného stavu, lze je shrnout následujícím způsobem.

Chemoterapie, o které se v roce 2000 konstatovalo, že dosáhla hranice svých možností, přináší nemocným výhody, které plynou z využití histologických typů nádorů při rozdělení na nádory skvamózní a neskvamózní ve vztahu k účinnosti různých kombinací cytostatik. Využití pemetrexedu u neskvamózních nádorů v 1. linii v kombinaci s platinovým derivátem či ve 2. linii v monoterapii se stalo rutinní součástí klinické praxe v pneumoonkologických centrech, která pečují o většinu nemocných s karcinomy plic v České republice. U nemocných se skvamózními nádory se s výhodou podávají v první linii kombinace platinového derivátu s gemcitabinem a v linii druhé monochemoterapie s docetaxelem. U některých pacientů s pokročilými neskvamózními karcinomy zlepšuje délku i kvalitu života udržovací léčba pemetrexedem. Výrazný posun při zlepšení léčebných výsledků přináší, nicméně zase jen pro segmenty souboru nemocných s karcinomy plic léčených v centrech, léčba antiangiogenní bevacizumab v první linii nádorů neskvamózních a také pokračovací léčba tímto preparátem při remisi nebo stabilizaci choroby.

Nemocní se senzitivními mutacemi především genu EGFR profitují z léčení TK inhibitory afatinibem, gefitinibem či erlotinibem. I když se daří touto cílenou léčbou prodloužovat aktivní život nemocných až v řádu let, jde opět o relativně malou podskupinu celého souboru nemocných. Nemocní s translokacemi genu ALK a ROS mohou z cílené léčby profitovat obdobně, ale v naší populaci se v současné době daří nacházet jen jednotlivce, kteří mají doložené zmíněné onkogenní anomálie a zároveň i stav výkonnosti, který by zahájení léčby a její úhradu umožňoval.

V oblasti biologicky cílené léčby vidíme přicházet cílené inhibitory dalších generací, určené nemocným se získanou rezistencí k inhibitorům první generace. S ohledem na omezené možnosti průkazu typu rezistentních mutací představují tyto léky v současnosti sice velký krok v prodloužení života pro postižené jedince, ale jen malý krůček v přínosu pro celkovou populaci nemocných s plicními karcinomy.

Možnosti zlepšení výsledků chemoterapie skvamózních nádorů v první linii nabízí monoklonální protilátka proti extracelulární doméně receptoru EGFR1 v kombinaci s chemoterapií s použitím kombinace gemcitabin-cisplatina. Ve druhé linii léčby pak pomohou zlepšit vyhlídky nemocných především s neskvamózními karcinomy kombinace docetaxelu s VEGF inhibitory vyšších generací, nintedanibem a ramucirumabem.

Novou nadějí na obzoru pro nemocné s většinou typů plicních karcinomů představuje imunoterapie protilátek proti PD-1/PD-L1. Jak vyplývá z probíhajících a proběhlých klinických studií i programů soucitného přístupu, jde o léčbu, která podstatné části nemocných přináší i v pokročilých stádiích onemocnění naději na dlouhodobé až trvalé remise.

Kromě značné ceny této léčby mohou závažné problémy představovat i zcela nové spektrum mnohdy neobvyklých a závažných nežádoucích účinků a jejich management, hodnocení léčebné

odpovědi a výběr nemocných. Hodnocení tzv. imunokóre PD-L1 není zapotřebí, např. při indikaci nivolumabu u skvamózních karcinomů, u nádorů neskvamózních, kde je prediktorem účinnosti imunoterapie, naráží na problémy technologie potřebných vyšetření i dostatečných vzorků tkáně, získávaných při endobronchiálních či transparietálních biopsiích.

Tato léčba, podaří-li se v blízké budoucnosti zajistit finanční prostředky pro její úhradu, může zlepšit osud většího segmentu nemocných karcinomy plic, patrně za cenu násobného vzestupu nákladů na léčbu pokročilých stadií těchto onemocnění.

Shrneme-li výše uvedené argumenty, můžeme konstatovat pozvolné zlepšování výsledků léčby karcinomů plic, přestože značný podíl nemocných nelze léčit optimálním způsobem z důvodů vysokého věku, závažných komorbidit a nízkého stavu výkonnosti.

Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností

Editori: J. Haber, M. Vašáková, N. Mallátová

J. Haber¹, M. Vašáková², N. Mallátová³, V. Kolek⁴, J. Skříčková⁵,
R. Lischke⁶, M. Lengerová⁷, M. Otáhal⁸

¹I. interní klinika – klinika hematologie, VFN a 1. LF UK Praha;

²Pneumologická klinika, 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha;

³Pracoviště parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a. s.;

⁴Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc a LF UP;

⁵Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno a LF MU;

⁶III. chirurgická klinika, 1. LF UK a FN Motol, Program Transplantace plic, Praha;

⁷IHO, FN Brno a LF MU; ⁸KARIM, VFN, Praha a 1. LF UK Praha

SUMMARY

Pulmonary aspergillosis syndromes – diagnosis and treatment, guidelines of societies

Pulmonary aspergillosis (PA) is an umbrella terms for a range of diseases developing due to the presence of fungi of the genus *Aspergillus* in the lungs; depending on the relationship between a fungus and the host's immune system condition, various clinical forms of the disease develop – aspergillosis syndromes. There are three types of PA with different pathogenesis, risk factors for the development, clinical manifestations and treatment approaches.

The first subgroup is allergic bronchopulmonary aspergillosis, a manifestation of frequent hypersensitivity to *Aspergillus*. The second subgroup comprises chronic pulmonary aspergillosis, characterized by saprophytic noninvasive colonization of preformed cavities in the airways (aspergilloma), and local invasive forms (subacute invasive aspergillosis) with progressive cavity formation. The third subgroup is invasive pulmonary aspergillosis, represented by either a locally invasive (bronchoinvasive) form (invasive *Aspergillus* tracheobronchitis), a complication following transplantation of solid organs, in particular the lungs, or an angioinvasive form typical for granulocytopenic patients after hematopoietic cell transplantation which is associated with a risk for generalization of the infection.

Each of the above entities is characterized by basic clinical data and the diagnostic and treatment algorithms. Also listed are diagnostic options and the role of individual methods in the diagnosis of PA, including the key role of bronchoalveolar lavage.

Keywords: pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic pulmonary aspergillosis, invasive pulmonary aspergillosis, diagnosis of pulmonary aspergillosis, treatment of pulmonary aspergillosis

SOUHRN

Plicní aspergilóza (PA) je souhrnným označením pro spektrum nemocí, které vznikají na podkladě přítomnosti plísní rodu *Aspergillus* v plicích, a v závislosti na vztahu plísně a imunitního stavu hostitele pak vznikají různé klinické formy onemocnění – aspergilových syndromů. Rozlišujeme tři formy plicní aspergilózy, které se liší patogenézí, rizikovými faktory vzniku, klinickými projevy a léčebným přístupem.

První skupinu tvoří alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), která je projevem časně přecitlivělosti na aspergily. Druhou skupinu chronická plicní aspergilóza (CPA), charakterizovaná saprofytickou neinvazivní kolonizací preformovaných dutin dýchacích cest (aspergilom), a lokálně invazivní formy (subakutní invazivní aspergilóza, SAIA) s progredujícími rozpadovými dutinami. Třetí skupinu tvoří invazivní plicní aspergilóza (IPA), reprezentovaná jednak lokálně invazivní (bronchoinvazivní) formou (invazivní aspergilová tracheobronchitida), která je komplikací po transplantaci solidních orgánů, zejména plic, jednak angioinvazivní formou, která je typická pro granulocytopenické nemocné po transplantaci krvetvorných buněk a je spojena s rizikem generalizace infekce.

U každé z těchto jednotek uvádíme základní klinické údaje, diagnostický a léčebný algoritmus. Uvádíme přehled diagnostických možností a význam jednotlivých metod v diagnostice PA včetně klíčové role bronchoalveolární láváže (BAL).

Klíčová slova: plicní aspergilóza, alergická bronchopulmonální aspergilóza, chronická plicní aspergilóza, invazivní plicní aspergilóza, diagnostika plicní aspergilózy, léčba plicní aspergilózy

ÚVOD

Nárůst infekcí způsobených oportunním patogenem *Aspergillus* spp. souvisí s rozvojem nových léčebných modalit, obvykle spojených s různou formou imunoalterace. Infekce aspergily postihuje široké spektrum nemocných s rozdílným základním onemocněním a s rozdílným stupněm imunitního oslabení. Na základě toho můžeme očekávat rozdílný klinický projev této infekce, dominantně s postižením plic. Proto se sešla skupina odborníků, reprezentujících různé specializace, které spojuje společný zájem formulovat aktuální diagnostické a léčebné postupy u různých forem plicních aspergilových infekcí. U pracovního stolu se tak sešli pneumolog, hematolog, imunolog, mikrobiolog, intenzivist, chirurg a transplantolog a vypracovali následující text. Takto formulovaný souhrn poznatků vnímáme jako základní osnovu, neboť v případě konkrétního pacienta je potřeba klinické posouzení stavu nemocného s přihlédnutím k mnoha faktorům, které do textu doporučených postupů nelze vměstnat.

1. PLICNÍ ASPERGILOVÉ SYNDROMY (AS) – ROZDĚLENÍ

Plicní aspergilóza je souhrnným označením pro spektrum nemocí, které vznikají na podkladě přítomnosti plísni rodu *Aspergillus* v plicích. Nejčastější zástupce rodu uvádí tabulka 1. V závislosti na vztahu plísni a hostitele pak vznikají různé patofyziologické a klinické syndromy. U člověka s normální strukturou a fyziologií plicní tkáně a bez poruchy imunity jsou vdechnuté spory mikromycety odstraněny mukociliárním transportem a eliminovány imunitním systémem. V případě poruchy některého z obranných faktorů mohou spory germinovat a tvořit růstové formy – hyfy. V závislosti na stupni stavu imunokompetence hostitele tak mohou vznikat různé formy onemocnění – aspergilových syndromů. V případě lokální poruchy plicní tkáně bez výrazné systémové poruchy imunity vznikají kolonizační (saprofytické) formy nemocí – aspergilomy, které vzácně mohou přejít v invazivnější formu. Chronické formy aspergilózy postihují převážně pacienty s predisponujícím onemocněním plic. Senzibilizace hostitele (časná přecitlivělost na aspergily) je podkladem alergické bronchopulmonální aspergilózy a exogenní alergické alveolity. V případě významné systémové poruchy imunitního systému hostitele pak dochází k vývoji invazivních forem onemocnění. V závislosti na tíži poruchy imunity se jedná o lokálně invazivní onemocnění – invazivní tracheobronchiální aspergilózu, při těžké poruše imunity se selháním obranných mechanismů hostitele dochází ke generalizované angioinvazivní aspergilóze [1–4] (tabulka 1).

V současné době se postižení plic aspergily dělí na 3 základní skupiny (tabulka 2) s odlišnou patogenézou, odlišnými rizikovými faktory vzniku, rozdílnými klinickými projevy a i s odlišným léčebným přístupem [1,3,4,6–12]. První skupinu tvoří **alergická aspergilóza**, kam se řadí alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), exogenní alergická alveolita (EAA; v anglosaské literatuře uváděna jako hypersenzitivní pneumonie (HP) [4,8,13] a další podjednotky. Druhou skupinu tvoří **chronická plicní aspergilóza** (CPA) – [6,14], charakterizovaná saprofytickou neinvazivní kolonizací preformovaných dutin dýchacích cest. Sem patří jako hlavní zástupce především aspergilom, který vzniká v terénu bronchiectázií, prodělané tuberkulózy, sarkoidózy a podobně. U CPA jen vzácně dochází k invazivitě procesu, a to převážně jen lokální. Pokročilejší invaze již charakterizuje „semiinvazivní“ subakutní invazivní aspergilóza (SAIA; dříve: chronická nekrotizující (kavitující) plicní aspergilóza) s progredujícími rozpadovými dutinami, která postihuje predisponované pacienty obvykle s mírnějším imunodeficitem (kortikosteroidy, imunosuprese po transplantaci solidních orgánů). Blíže viz tabulka 2, 8 a graf 2. Třetí skupinu tvoří **invazivní plicní aspergilóza**. Tím je míněna obvykle angioinvazivní forma plicní aspergilózy, někteří autoři do této skupiny přidávají i lokálně invazivní aspergilózu z druhé skupiny a invazivní aspergilovou tracheobronchitidu. Angioinvazivní aspergilóza je typická pro granulocytopenické nemocné po transplantaci krevetvorných buněk a po léčbě protinádorovou chemoterapií.

U těchto nemocných je angioinvaze spojena s tvorbou hemoragických nekróz a zejména s rizikem generalizací infekčního procesu. Tato forma je klinicky nejzávažnější a je spojena s nejvyšší mortalitou. Invazivní aspergilová tracheobronchitida (pseudomembranózní nekrotizující tracheobronchitida) je komplikací po transplantaci solidních orgánů, zejména plic. Uvedené dělení, které je jenom jedním z mnoha, nemůže postihnout množství přechodných forem. Graf 1 ukazuje složitost klasifikace a zařazení do klinických jednotek i vzájemné překrývání aspergilových syndromů [3,4,15].

Tabulka 1: Nejčastější druhy *Aspergillus* spp. vyvolávající onemocnění u člověka. Podle [5]

<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Aspergillus niger</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>
<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Aspergillus versicolor</i>

2. DIAGNOSTIKA PLICNÍCH ASPERGILOVÝCH SYNDROMŮ

Diagnostika plicních aspergilových syndromů je založena na komplexním vyhodnocení klinického obrazu, radiologického nálezu (obvykle výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) a laboratorních metod, sloužících k přímému či nepřímému průkazu hub. Klinické a radiologické známky plicních mykóz budou probírány v dalších speciálních kapitolách. Níže je uvedena laboratorní diagnostika a bronchoalveolární laváž, které jsou pro všechny typy plicních mykóz společné.

Laboratorní diagnostika plicních aspergilových syndromů

N. Mallátová, M. Lengerová

Charakteristika a přínos jednotlivých laboratorních metod v diagnostice různých forem plicní aspergilózy je uvedena v tabulkách 3 a 4.

Histologické vyšetření přinese jednoznačnou diagnostiku houbové infekce a prokáže invazivitu procesu. Neodliší však aspergilózu od infekcí jinými vláknitými houbami.

Mykologické vyšetřovací metody můžeme rozdělit na konvenční (mikroskopie, kultivace) a metody detekující biologické markery (průkaz houbových antigenů, PCR, průkaz protilátek) v klinických vzorcích [16].

Mikroskopie, kultivace

Mikroskopie je rychlá, levná metoda, nevýhodou je nízká senzitivita. Mikroskopický obraz aspergilózy však není jednoznačný, podobný nález může

me vidět i u ostatních hyalohyfyomykóz (fusarióza, scedosporiáza), proto je nezbytný i kultivační průkaz agens, který umožní jednoznačnou identifikaci druhu a také *in vitro* stanovení citlivosti k antimykotikům. Senzitivita a specifita kultivačních vyšetření vzorků z dýchacích cest je závislá na druhu a kvalitě odebraného materiálu [17,18]. Za diagnosticky zásadní je považován materiál z bronchoalveolární laváže (BAL), bronchoalveolární lavážní tekutina (BALTe). V případě pozitivního mikroskopického i kultivačního nálezu je třeba vždy zvážit i možnost kolonizace pacienta daným agens či kontaminaci vzorku z prostředí.

Stanovení aspergilového antigenu galaktomannanu (GM)

Galaktomannan (GM) je lipopolysacharid buněčné stěny hub, který je uvolňován do okolí během růstu houby. Množství uvolněného GM je závislé na velikosti mykotické nálože a na imunitním stavu hostitele [19].

Pro detekci GM v séru a BALTe je používána komerční ELISA (Platelia *Aspergillus*, BioRad, Francie). Výsledek je udáván jako index positivity (IP). Jako pozitivní je test hodnocen při hraniční hodnotě (cut off) v séru $IP \geq 0,5$. Podle poslední metaanalýzy je při respektování těchto hodnot senzitivita testu 82 % (73–90 %) a specifita 81 % (72 %–90 %) [20]. Za výhodu je považována relativně vysoká negativní prediktivní hodnota (NPV) testu, tj. negativita testu aspergilózu s velmi vysokou pravděpodobností vylučuje [21,22]. Skupina ECIL (European Conference in Infections in Leukemia) [23] doporučuje průkaz ve dvou následujících vzorcích séra, duplicitní provedení zvyšuje validitu

Tabulka 2: Plicní aspergilové syndromy – rozdělení, charakteristika. Podle [3]

Syndrom	Klinická jednotka	Imunopatologický podklad
Alergická aspergilóza	alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)	kolonizace + hypersenzitivita převážně časného typu
	exogenní alergická alveolitis (EAA)	hypersenzitivita pozdního typu (typ reakce III a IV)
Chronická plicní aspergilóza (CPA)	prostý aspergilom	kolonizace preformované dutiny
	chronická kavitující plicní aspergilóza (CCPA)	kolonizace + infekce
	chronická fibrotizující plicní aspergilóza (CFPA)	kolonizace + infekce + vs. hypersenzitivita, fibroproliferativní vzorec hojení
	aspergilový nodul	infekce v imunokompetentním terénu – lokalizovaná
	subakutní invazivní aspergilóza (SAIA)	infekce v imunokompromitovaném terénu – lokalizovaná
Invazivní plicní aspergilóza (IPA)	angioinvazivní aspergilóza	infekce v imunokompromitovaném terénu – generalizovaná
	invazivní aspergilová tracheobronchitida	infekce v imunokompromitovaném terénu – lokální

testu. V BALTe je doporučená hraniční hodnota IP > 0,5 opakovaně diskutována [24,25]. Dle doporučení ECIL je jako pozitivní v BALTe hodnocen vzorek s IP > 1,0. Vyšší cut off hodnota v BALTe koriguje výskyt pozitivity u kolonizovaných pacientů. V diagnostice plicní aspergilózy má detekce GM, zejména v BALTe, zásadní postavení [26]. U pacientů s invazivní formou plicní aspergilózy (IPA) (graf 1 – angioinvaze) může být GM detekovatelný jak v místě ložiska infekce, tj. v BALTe, tak v séru. U neutropenických pacientů slouží GM v séru jako časný marker infekce a je vhodný i pro monitorování úspěšnosti léčby. U pacientů s chronickou plicní aspergilózou (CPA) je tendence k invazivitě výrazně nižší, proto u těchto pacientů obvykle nebývá GM detekován v séru, ale pouze v BALTe. Detekce GM z BALTe má v tomto případě vyšší senzitivitu, specifitu i pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) než detekce ze séra [24,25,27].

Falešná pozitivita GM je nejčastěji nalézána při podávání β-laktamových antibiotik [28] a při podání infuzních roztoků s obsahem glukonátu sodného [16,29], z nichž je nejvýznamnější PlasmaLyte [30,31]. Méně častou příčinou může být přítomnost některých jiných hub nebo i bakterií ve střevě, či přítomnost fragmentů galaktofuranu v potravinách [32], zvláště u pacientů s poškozením intestinální slizniční bariéry [21]. Příčinou falešné negativity je nejčastěji antimykotická léčba [33].

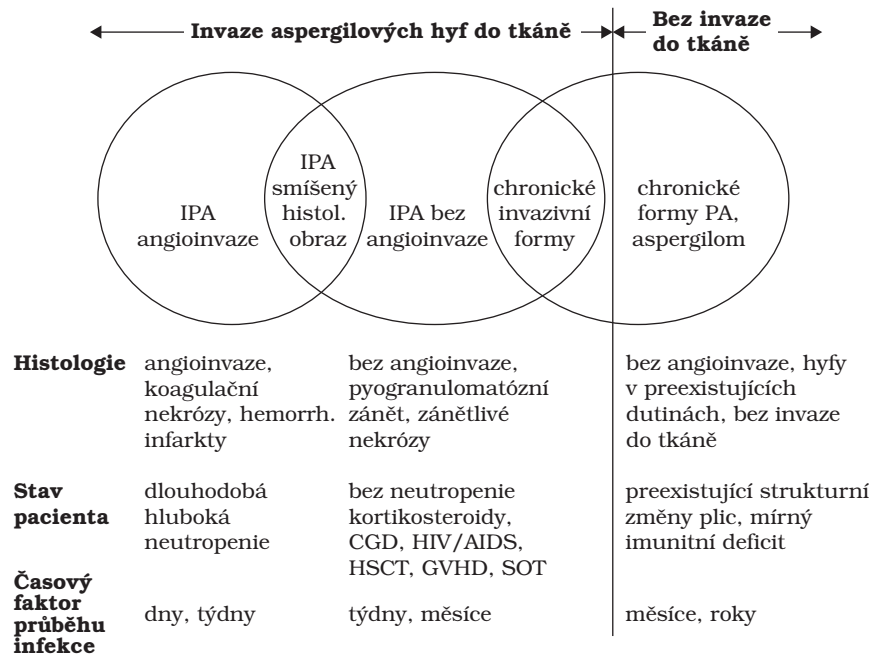
V literatuře najdeme nově i publikace zmiňující rychlý průkaz aspergilového antigenu v séru i BALTe novou imunochromatografickou metodou Lateral-flow device (LFD), spočívající ve vazbě monoklonální protilátky na jiný epitop než při stanovení GM. Výhodou testu je jednoduché provedení a relativně vysoká NPV, nevýhodou nízká PPV. Souprava však zatím není komerčně dostupná [34].

Stanovení panfungálního antigenu – Beta-D-glukanu (BDG)

Beta-D-glukan (BDG) je polysacharid buněčné stěny mnoha

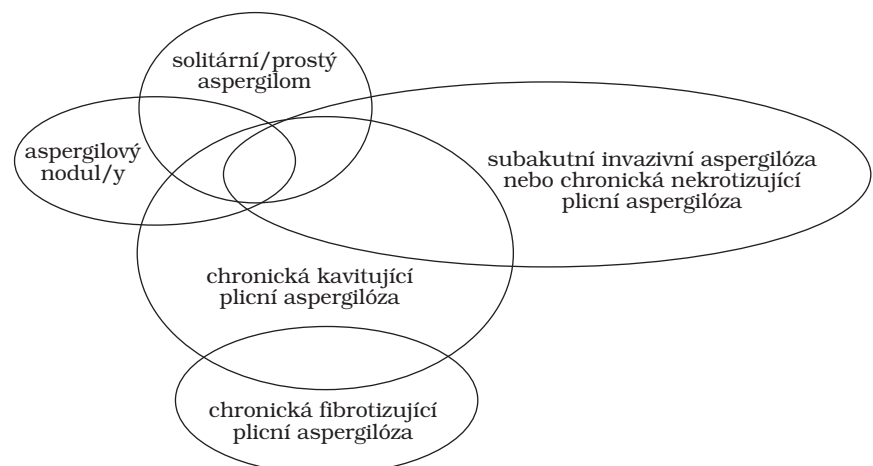
druhů mikromycet a je uvolňován do okolí v počátečních fázích růstu houby [16]. S malými výjimkami (*Mucorales* a *Cryptococcus* spp.) může být BDG detekován u většiny oportunních hub (*Candida* spp., *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Pneumocystis jirovecii*

Graf 1: Spektrum postižení plic aspergily – v závislosti na základním onemocnění a imunitním stavu hostitele. Podle [4,15]



Zkratky: IPA – Invazivní plicní aspergilóza; CGD – chronická granulomatóza; HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby; GVHD – reakce štepů proti hostiteli; SOT – transplantace solidních orgánů

Graf 2: Schematické znázornění různých forem chronické plicní aspergilózy a jejich vzájemný přechod. Podle [6]



Tabulka 3: Charakteristika laboratorních vyšetřovacích metod v diagnostice plicní aspergilózy

Test	Klinický vzorek	Specifická	Senzitivita	Výhody	Nevýhody
Histologie	tkáň	vyšoká	nížká	jistá dg. invazivní mykózy vláknitými houbami	obtížné a rizikové získání vzorku neodliší aspergilózu od infekcí jinými vláknitými houbami
Mikroskopie	DDC	vyšoká	nížká	levná, rychlá, může prokázat infekci;	možná pozitivita při kolonizaci DC i kontaminací vzorku
Kultivace	DDC	vyšoká	nížká	levné, prokáže infekci, umožní přesnou identifikaci, stanovení citlivosti	možná pozitivita při kolonizaci DC i kontaminací vzorku
Detekce GM	sérum	invazivní formy /HM, HSCT/: velmi vysoká /SOT, JIP/: vysoká chronické formy:		HM, HSCT: zásadní postavení vysoká NPV	falešná negativita falešná pozitivita
	BAL/Te	vyšoká u všech forem plicní aspergilózy		zásadní pro dg všech forem plicní aspergilózy	BAL hůře dostupná pozitivita v BAL/Te při kolonizaci DC
Detekce BDG	sérum	nespecifický test = panfungální marker	vyšoká	vyšoká NPV	nespecifická, pracovní a nákladná metoda častá falešná pozitivita
Molekulární metody	DDC sérum	dle druhu klinického materiálu a použité metody	podle klinického materiálu, vysoká v BAL/Te, v tkáni	dobrá specifická a senzitivita; přesná identifikace původce	drahé falešná pozitivita dosud nestandardizovaná metoda
Protilátky	sérum	velmi nízká	nížká	levné	přínos pouze u chronických forem plicní aspergilózy

Zkratky: DDC – dolní cesty dýchací; DC – dýchací cesty; BAL – bronchoalveolární laváž; BAL/Te – bronchoalveolární laváž; BAL/Te – bronchoalveolární lavážní tekutina; HM – hematologické malignity; HSCT – transplantace kmenových buněk krvinek; SOT – transplantace solidních orgánů; JIP – jednotka intenzivní péče; NPV – negativní prediktivní hodnota; GM – galaktomannan-aspergilový antigen; BDG – Beta-D-glukan

a dalších), proto hovoříme o tzv. panfungálním antigenu. Jeho přítomnost v séru pacientů signalizuje blíže neurčenou mykotickou infekci, kterou je následně nutné specifikovat použitím dalších testů, např. GM, PCR [21,35]. Ke zvýšení senzitivity přispívá duplicitní vyšetřování vzorků [36]. Za výhodu je považována relativně vysoká NPV testu (73–100 %). Falešně pozitivní reakce jsou popsány při kontaktu se zdravotnickými prostředky obsahujícími D glukany nebo celulózu, při podání některých antibiotik a krevních derivátů nebo při bakteriémii [16,21]. Detekce BDG v BALTe není standardizována, ojedinělé práce ukazují na srovnatelnou senzitivitu s GM při detekci IPA, avšak současně zdůrazňují výrazně nižší specifitu (71 % a 67 %) [37].

Molekulárně biologické metody, PCR

Fungální PCR umožňuje cílené detekce a identifikace konkrétního rodu/druhu nebo celého spektra kvasinek a plísní (panfungální metody) [38]. Úskalím je jednak riziko falešně negativních výsledků v důsledku nízké účinnosti izolace fungální DNA z klinických vzorků, jednak falešně pozitivních výsledků, zejména při vyšetřování nesterilních klinických vzorků (sputum, BALTe), kde je nutné zvažovat možnou kolonizaci sliznic nebo kontaminaci z vnějšího prostředí [39,40]. Senzitivita a specifita detekce PCR z BALTe je srovnatelná s detekcí GM [41]. V současné době se úspěšně využívá kombinace stanovení GM a PCR [42].

Detekce protilátek

Detekce specifických protilátek třídy IgG, stanovených většinou precipitační reakcí, má význam u pacientů s alergickou alveolitidou a s chronickou aspergilózou při suspektním nálezu ze zobrazovacích metod a při klinických známkách chronické plicní infekce [4,43]. Stanovení IgE protilátek se využívá v diagnostice alergických forem aspergilózy.

Závěr: Každý mykologický nález je třeba vždy hodnotit v souvislosti s dalšími laboratorními vý-

sledky, klinickým nálezem a výsledky zobrazovacích metod!

Význam bronchoalveolární laváže v diagnostice plicní aspergilózy

J. Skříčková

Bronchoalveolární laváž s následným vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BALTe) je v diferenciaci diagnostice plicní aspergilózy nezastupitelná vyšetřovací metoda [6,26,46–48], a to i u nemocných po transplantaci krvetvorných buněk a solidních orgánů [49]. BAL umožňuje získat buněčné i nebuněčné složky z dolních dýchacích cest a alveolů a je odlišná od bronchiálního výplachu, který znamená zpětnou aspiraci instilovaného malého množství tekutiny do velkých dýchacích cest [50–53]. Úskalím v interpretaci výsledků cytologických a mikrobiologických vyšetření je skutečnost, že BALTe není primárně sterilní materiál a že při provádění BAL může dojít ke kontaminaci tekutiny z vnějšího prostředí i zavlečením mikrobů z horních dýchacích a polykacích cest. Problémem je pak odlišení kolonizace od skutečného původce plicní infekce. Výsledek vyšetření závisí i na správné technice BAL, v českém písemnictví byl recentně vydán doporučený postup [50].

Mezi hlavní indikace provedení BAL při podezření na infekční (aspergilové) postižení plic patří: teplota, dušnost, kašel, bolest na hrudníku, patologický poslechový nález na hrudníku, patologický nález na skiaogramu hrudníku nebo HRCT, příznaky a znaky neustupující při zavedené antimikrobiální či jiné léčbě, dosavadní vyšetření nevedla k objasnění etiologie výše uvedených příznaků [50]. BALTe je vyšetřena cytologicky, morfologicky, mikrobiologicky. Při vyšetření BALTe se využívá stanovení GM i PCR, neboť tyto metody jsou v BALTe senzitivnější i specifitější než výsledky vyšetření séra, jak je uvedeno výše [3,6].

Tabulka 4: Přínos mykologických diagnostických metod u jednotlivých forem aspergilózy. Podle [6,10,18,21,44,45]

	Mikroskopie	Kultivace	GM v séru	GM v BALTe	PCR	Beta glukan	Protilátky	Histologie
Invazivní f.	+++	+++	+++	+++	+++	++	–	+++
Chronická f.	+++	+++	++	++	+	–	++	+++
Aspergilom	+++	+++	–	+	–	–	++	+++
Alergická f.	++	++	–	–	–	–	++	–

+++ – silně doporučeno; ++ – doporučeno; + – okrajově doporučeno; – – nedoporučeno

3. PLICNÍ ASPERGILOVÉ SYNDROMY – CHARAKTERISTIKA, DIAGNOSTICKÁ A LÉČEBNÁ DOPOUČENÍ

Úvodní poznámky

Základem pro uvedený přehled a doporučení byly klinické studie a vodítkem dosud publikované doporučené léčebné postupy různých národních i mezinárodních společností. Pro chronickou plicní aspergilózu to bylo zejména doporučení z roku 2016 [6], vydané Evropskou společností klinické mikrobiologie a infekčních nemocí a Evropskou respirační společností (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases a European Respiratory Society), další doporučení pro alergické formy aspergilózy [8,13,54,55]. Pro invazivní plicní aspergilózu byla vodítkem doporučení IDSA (Infectious Diseases Society of America) [56], EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [57], ECIL (European Conference in Infections in Leukemia) [23] a České leukemické skupiny-pro život (CELL) v rámci České hematologické společnosti [58].

Síla a kvalita doporučení léčebního postupu je vyjádřena skórovacím systémem CDC (Center for Disease Control), uvedeným v tabulce 5. I když původní kritéria IDSA [59] byla následně modifikována různými odbornými společnostmi [6,23], rozdíly nejsou zásadní, a proto zde pro zjednodušení uvádíme pouze přístup ECIL.

I. ALERGICKÁ ASPERGILÓZA

V. Kolek

Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) – charakteristika

Charakteristika

ABPA je komplexní reakcí na zvýšenou přítomnost plísně rodu *Aspergillus* spp. v dýchacích cestách. Vyskytuje se jako komplikující stav nejčastěji u astmatu a cystické fibrózy [13,60]. ABPA se projevuje zhoršením respiračních příznaků základního onemocnění s rozvojem plicních infiltrátů. Zvyšuje se hustota bronchiálního sekretu, permanentní alergická zánětlivá reakce ve stěně průdušek navozuje těžké projevy onemocnění. Principem komplexní reakce je geneticky podmíněná aktivace buněk bronchiální sliznice, která je zodpovědná za hyperergickou reakci I., III. i IV. typu s produkcí IgE, IgG a IgA specifických protilátek i aktivací CD4+Th2 lymfocytů [61,62].

ABPA u bronchiálního astmatu

Asi 20 % alergických astmatiků vykazuje senzibilizaci vůči houbám a u některých dochází k trvalé kolonizaci sliznic (nejčastěji *A. fumigatus*). Vlastní onemocnění se vyskytuje u 1–2 % astmatiků a u 8–10 % kortikodependentních astmatiků [61–65].

Klinické projevy

Onemocnění se projevuje epizodickou dušností s pískoty a kašlem s expektorací nahnědle zbarvených hlenů, které mohou mít i charakter odlišků bronchiálního stromu. Bývají bolesti na hrudníku pleurálního charakteru a horečka. Vývoj onemocnění prochází několika stadii [13,60]. V prvním stadiu se astma projevuje zvýšenou hladinou celkového IgE, IgE protilátkami proti *A. fumigatus*, eozinofilii a plicními infiltráty (eozinofilní pneumonie). Ve druhém stadiu se střídají remise a exacerbace s narůstáním hladin IgE. Třetí stadium charakterizuje již kortikodependentní astma s centrálními bronchiektáziemi a ve čtvrtém stadiu vzniká fibróza s predilekcí v horních plicních lalocích. Tato stadia jsou implementována do nového návrhu klinického stagingu pro ABPA u astmatu [55].

Diagnóza se opírá o kombinaci následujících parametrů, první dva jsou nepodkročitelné [64–67]:

1. Zvýšení celkového IgE obvykle nad 1 000 ng/ml;
2. Specifické IgE a /nebo pozitivní kožní test okamžité kožní přecitlivělosti proti aspergilům;
3. Pozitivita specifického IgG proti aspergilům;
4. Eozinofilie v periferní krvi (1 000 buněk/ μ l);
5. Centrální bronchiektázie na HRCT hrudníku;
6. Oboustranné plicní infiltráty.

Za další možná kritéria [67] se považují precipitující protilátky proti *A. fumigatus*, radiologické opacity typické pro ABPA, eozinofilie nad 500 buněk/ μ l u pacientů neléčených kortikosteroidy. Typickou CT známkou jsou bronchiektázie ve více lalocích, centrilobulární noduly, stíny vyplněných bronchiektázií, často tvaru V s hrotem.

ABPA u cystické fibrózy (CF)

Prevalence ABPA u CF se pohybuje kolem 8 %, je častější u atopiků a pravděpodobně u geneticky predisponovaných jedinců [68,69].

Klinické příznaky: Projevuje se zhoršováním projevů základního onemocnění a laboratorními nálezy svědčícími pro alergickou reakci. Dochází k dušnosti, zhoršování plicních funkcí, zvýšení mikrobiální kolonizace a zhoršení nutričního stavu. U nemocných vznikají pneumotoraxy a může se objevit hemoptýza různé závažnosti. ABPA významně zhoršuje prognózu CF.

Diagnóza je obtížná, protože ABPA se překrývá se symptomy a příznaky zhoršené cystické fibrózy. Jsou přítomny pískoty, plicní infiltráty, bronchiektázie a hlenové zátky. Prokazuje se hypersenzitivita na *A. fumigatus* pomocí serologických vyšetření (přítomnost specifických IgE a IgG) a kožních testů [61,62]. Diagnostická kritéria se za poslední dvě desetiletí nezměnila [63,70]:

1. Akutní a subakutní zhoršení CF bez jiné zjištěné příčiny;
2. Zvýšení celkového IgE obvykle nad 1 000 ng/ml (pokud pacient není léčen systémovými kortikosteroidy);

3. Specifické IgE protilátky a/nebo pozitivní kožní test okamžité kožní přecitlivělosti proti aspergilům (pokud pacient není léčen antihistaminiky);
4. Pozitivita specifického IgG proti aspergilům;
- 5) Nové infiltráty na rtg nebo CT hrudníku, které neustoupí po léčbě antibiotiky nebo fyzioterapií.

Pro diagnózu je důležité longitudoální sledování imunologických hodnot.

Léčba

Léčebný cíl ABPA u bronchiálního astmatu nebo CF vyžaduje komplexní přístup [8]:

1. Odstranit riziko expozice mikroskopickým houbám;
2. Stabilizovat zánětlivý proces;
3. Zlepšit ventilaci dýchacích cest omezením produkce hlenu a obstrukce;
4. Redukovat mykotickou nálož;
5. Včas léčit bakteriální infekci.

Vlastní léčba spočívá v podání systémových kortikosteroidů a antimykotik. Důležitá je stabilizace zhoršeného základního onemocnění. V některých případech je potřeba bronchoskopicky odsávat zátky tvořené hustým sekretem. Individualizovaně se doporučují inhalační kortikosteroidy, bronchodilatancia nebo mukolytika, u CF pak i antibiotika. Systémové kortikosteroidy se podávají minimálně 2 měsíce, ale zpravidla déle podle tíže a fáze postižení. Podává se dávka prednisonu 0,5 mg/kg/den, s poklesem 5 mg týdně nebo 10 mg co dva týdny. Při udržovací dávce 10 mg lze akceptovat podávání inhalačních kortikosteroidů ke kontrole astmatu [13]. Zatím ojedinělé jsou informace o podávání anti IgE humanizované monoklonální protilátky (MoAb) (rhuMAb-E25) omalizumab u ABPA. První metaanalýzy zatím ukazují nejisté výsledky u cystické fibrózy [71], i když jednotlivé studie jsou optimistické [72]. Nadějně výsledky s omalizumabem uvádí metaanalýza ABPA s astmatem [73], kdy úspěch léčby vedl k významnému snížení dávky kortikosteroidů. V léčbě ABPA s astmatem zatím nejsou zprávy o mepolizumabu [74], humanizované MoAb proti interleukinu 5 (IL-5) [75].

Z antimykotik se podává itrakonazol, doporučené dávky se pohybují v rozmezí 100–400 mg/den, léčba trvá minimálně 2–3 měsíce. V léčbě se používá i vorikonazol (400–600 mg/den) a posakonazol (800 mg/den) [76,77]. Význam inhalačně podávaného amfotericinu B se ukázal jako sporný pro vysoký výskyt bronchospasmu [78].

Tabulka 5: Síla a kvalita doporučení léčebného postupu. Podle [23]

Síla doporučení	
A	Dostatečný důkaz podporující použití – silně doporučeno
B	Středně silný důkaz podporující použití – doporučeno
C	Slabý důkaz podporující použití – možné použití
D*	Doporučení proti použití
Kvalita důkazů	
I	Důkaz z ≥ 1 randomizované kontrolované studie
II	Důkaz z ≥ 1 dobře designované nerandomizované studie; z kohorty nemocných (preferenčně multicentrické); z opakovaných studií; nebo z dramatických výsledků nekontrolovaných experimentů
III	Důkaz na základě názoru autorit, získaného z klinických zkušeností, deskriptivních studií či ze sdělení panelu odborníků

* bod D používají jen některé odborné společnosti, ne však ECIL

Exogenní alergická alveolitida (EAA)

Charakteristika: EAA je označení pro onemocnění alveolů, způsobené inhalací řady organických antigenů v zevním prostředí. Synonymem je hypersenzitivní pneumonie (HP). V souvislosti s houbami je vyvolána hypersenzitivní reakcí alveolů po opakované inhalaci antigenů hub v zevním prostředí u disponovaného jedince. Onemocnění se vyskytuje v různých klinických formách a může vést až k nevratnému poškození plicního parenchymu. Objevuje se obvykle u zemědělců, pracujících s plesnivým senem či obilím, u kopáčů studní, při práci s kompostem, ale i v domácím vlhkém prostředí.

Klinické příznaky

Mezi základní projevy patří kašel, dušnost a progresivní zhoršení plicních funkcí. V akutní fázi, 2–9 hodin po expozici, se EAA prezentuje chřipkovými příznaky s horečkou a třesavkou, myalgiemi, bolestí hlavy, na hrudi, kašlem a dušností. Stav trvá i několik dní. Subakutní forma se projevuje postupným (dny až týdny) narůstáním kašle a dušnosti, která může progredovat až do stavu s cyanózou, vyžadující hospitalizaci. Chronická forma se vyvíjí měsíce, zprvu nenápadně, s kašlem a námaňovou dušností, s chronickou únavou a postupnou ztrátou váhy [79–81].

Diagnóza

Při zobrazovacím vyšetření (rtg, CT) je nález svědčící pro intersticiální postižení. U akutní EAA bývá popisováno zastření charakteru mléčného skla, u subakutní EAA spíše okrouhlé opacity, pro chronickou EAA jsou typické retikulonodulace až voštinovitý vzorec. Při biopsii plic lze nalézt granu-

Tabulka 6: Dělení chronické plicní aspergilózy

Typ CPA	Morfologická a radiologická charakteristika	Laboratorní nálezy	Hostitel a projevy
Aspergilom	solitární kavita s mycetomem, nález v čase bez zjevné progresse	průkaz aspergila v cílených odběrech a protilátek v séru	imunokompetentní; bez projevů, nebo hemoptýza
CCPA	solitární nebo vícečetné kavity s mycetomy či nepravidelným obsahem, nález v čase progreduje	průkaz aspergila v cílených odběrech a protilátek v séru	imunokompetentní, nebo mírná porucha imunity, příznaky lokální i systémové
CFPA	destruktivní fibrotizující proces alespoň ve dvou plicních lalocích jako komplikace CCPA	průkaz aspergila v cílených odběrech a protilátek v séru	imunokompetentní, nebo mírná porucha imunity, příznaky lokální i systémové, porucha plic. funkcí
Aspergilový nodul	nekavitující solitární nebo mnohočetné noduly, kavitující či nekavitující, bez známek tkáňové invaze	průkaz aspergila v cílených odběrech a protilátek v séru	imunokompetentní, obvykle bez projevů
SAIA	invazivní aspergilóza charakterizovaná noduly, často s kavitami, infiltráty se sklonem k tvorbě abscesů	bioptický průkaz invaze aspergilů, GM v séru a v BALTe	imunokompromitovaní pacienti, příznaky lokální i systémové

Zkratky: BALTe – tekutina získaná bronchoalveolární laváží; CPA – chronická plicní aspergilóza; CCPA – chronická kavitující plicní aspergilóza; CFPA – chronická fibrotizující plicní aspergilóza; SAIA – subakutní invazivní aspergilóza; GM – galaktomannan

lomy s charakteristickými aspergilovými hyfy. V BALTe lze vykultivovat *Aspergillus* spp. a cytologicky prokázat lymfocytární alveolitidu většinou s převahou CD8+ T lymfocytů. Převaha lymfocytů v BALTe [82], charakteristické změny na HRCT plic a event. histologický nález plicní biopsie odliší EAA od idiopatické plicní fibrózy [83]. Pozitivní výsledky imunologického vyšetření mohou pomoci v odlišení EAA od invazivní aspergilózy. Pozitivní jsou specifické IgG a/nebo precipitační protilátky proti aspergilům.

Léčba

Zásadní význam má eliminace styku s alergeny. V terapii tohoto onemocnění mají jednoznačný efekt systémově podané kortikosteroidy, další léčba má podpurný charakter, včetně dechové rehabilitace a podávání kyslíkové terapie. U chronických forem s těžkou poruchou plicních funkcí se zvažuje transplantace plic [4,81].

II. CHRONICKÁ PLICNÍ ASPERGILÓZA (CPA) – CHARAKTERISTIKA

M. Vašáková

Charakteristika

Chronická plicní aspergilóza (CPA) vzniká buď kolonizací a/nebo lokální invazí *Aspergillus* spp.

v plicní tkáni u jedinců s lokální poruchou struktury plicní tkáně (plicní či pleurální kavity, chronická obstrukční plicní nemoc, sarkoidóza...) a případně se sekundární poruchou imunity v důsledku většinou podvýživy, alkoholismu, diabetes mellitus či imunosupresivní léčby. CPA zahrnuje spektrum onemocnění, kdy vztah aspergila a hostitele určuje výslednou podobu nemoci. Mezi jednotkami může být v čase plynulý přechod (graf 2). Prostý aspergilom může přecházet do chronické kavitující plicní aspergilózy (CCPA), která může vyústit až v chronickou fibrotizující plicní aspergilózu (CFPA), pokud není léčena.

Je-li pacient imunokompromitován, může nemoc přejít až do subakutní invazivní plicní aspergilózy (SAIA, dříve chronická nekrotizující plicní aspergilóza – CNPA), která by již měla být léčena jako klasická aspergilóza invazivní. Zvláštní entitou je aspergilový nodul [3,6]. Souhrnně je přehled uveden v tabulce 6.

Klinické projevy

Nemoc může být v případě prostého aspergilomu nebo aspergilového nodulu klinicky asymptomatická, a bývá tak náhodně zjištěna. Pokud se projeví v případě prostého aspergilomu symptomy, jsou většinou způsobené lokálním růstem plísně. Jedná se o hemoptýzu různého stupně. U CCPA, CPFA a SAIA jsou v popředí obtíží většinou sys-

témové příznaky – neprospërita, úbytek tělesné hmotnosti, zvýšené teploty, z plicních příznaků dominuje kašel, někdy s hemoptýzou a objevuje se i dušnost. Objektivní nález je nespecifický.

Z **laboratorních nálezů** může být patrné zvýšení systémových markerů zánětu, zvláště u lokálně invazivních forem.

Radiologický nález: V případě aspergilomu nacházíme v plicích preformované dutiny s volně se pohybujícím, obvykle okrouhlým útvarem (poloha útvaru se mění v závislosti na poloze těla při zobrazení – na zádech versus na břiše), který je v radiologickém obraze popisován jako obraz rolničky či míčku v golfové jamce. Změny jsou obvykle lokalizovány v horních plicních lalocích. Případně mohou být lokalizovány i v pleurální dutině, pokud je přítomna bronchopleurální píštěl (po plicní resekci). CCPA je charakterizována radiologickým

nálezem mnohočetných kavit, které mohou, ale nemusejí obsahovat aspergilom. Obraz v čase progreduje ve smyslu zvětšování dutin, případně zvyšování jejich počtu. Stěny mycetomů mohou mít různou tloušťku a přilehlá pleura může být ztluštělá, případně mohou být přítomny v okolí i fibrózní změny plicní tkáně. Kavity se mohou i provalit do pleurální dutiny, objevují se perikavitární infiltraáty. V případě CFPA je v popředí radiologický nález obvykle lokalizované fibrózy, na plísňovou etiologii poukazuje obvykle kavitace s mycetomem. SAIA je charakterizována v úvodu obvykle konsolidacemi s následnou tvorbou kavitací (během dnů), většinou v horním laloku. Někdy může být základním znakem tenkostěnná dutina progredující během 1–3 měsíců. Může být i příznak srpku (air-crescent sign) jako znamení vývoje nekrózy. Aspergilový nodul je solitární nebo mnohočetný

Tabulka 7: Léčba jednotlivých typů CPA. Upraveno podle [6]

Dg, klinický průběh	Léčba	Poznámka
Aspergilom		
asymptomatický průběh	observace	snaha o úpravu imunity
hemoptýza	embolizace bronchiální arterie	pokud nelze chirurgický výkon
perzistující hemoptýza	plicní resekce	zvážit kardiopulmonální rezervu
CCPA, CFPA		
závažná, symptomatická nemoc	vorikonazol i.v.	1. den 6 mg/kg 2× denně dále 4 mg/kg 2× denně
	L-AmB	3–5 mg/kg/den
		snaha o úpravu imunity
mírná až středně těžká nemoc	vorikonazol p.o. (A II)	200 mg 2× denně
	itrakonazol p.o. (A II)	2–3× 200 mg/denně
	posakonazol p.o. (A II)	400 mg 2× denně p.o. roztok 300 mg 1× denně p.o. tbl.
		snaha o úpravu imunity
neregredující nemoc	plicní resekce (pod clonou antimykotik)	zvážit kardiopulmonální rezervu
SAIA		
	vorikonazol i.v.	1. den 6 mg/kg 2× denně dále 4 mg/kg 2× denně
	vorikonazol p.o.	200 mg 2× denně
	itrakonazol p.o.	400–600 mg/denně
	L-AmB	3–5 mg/kg/den
		snaha o úpravu imunity
Aspergilový nodul		
	plicní resekce (pod clonou antimykotik)	prakticky vždy indikována pro diagnózu

BALTe – tekutina získaná bronchoalveolární laváží; CPA – chronická plicní aspergilóza; CCPA – chronická kavituující plicní aspergilóza; CFPA – chronická fibrotizující plicní aspergilóza; SAIA: subakutní invazivní aspergilóza; L-AmB – liposomální amfotericin B

a prakticky jej nelze odlišit od nádorů či infekčních nodulů jiné etiologie, může být i spikulovaný a mít centrální kavitu [3,6,84].

Histopatologický obraz prostého aspergilomu je charakterizován mycetomem v preformované dutině, v okolí dutiny může být zánět a granulomy. Obraz CCPA je obdobný, s větší porcí změn v okolí dutiny. SAIA je charakterizována histopatologicky invazí aspergilových hyf do okolní plicní tkáně. Aspergilový nodul je tvořen mykotickou tkání v terénu nekrózy plicní tkáně, bez známek invaze do okolí.

Diagnóza

Základem diagnostiky CPA je klinické a radiologické vyšetření (prostý skiagramu hrudníku ve dvou projekcích a CT hrudníku) a mykologické či histopatologické vyšetření cíleně odebraného materiálu (tabulka 3). Ten získáme obvykle při bronchoskopickém vyšetření (aspirát, BALTe, transbronchiální biopsie), méně často při punkci ložiska/dutiny či z plicního resekatu. Histopatologické vyšetření vzorku plicní tkáně pomůže odlišit invazivní a neinvazivní formy CPA. Sputum není vhodným materiálem pro mikrobiologickou diagnostiku. Metoda PCR v cíleném odběru je senzitivnější než kultivace. Zásadní pro diagnózu CPA je detekce GM v BALTe (viz i výše, v kapitole diagnostiky) a také stanovení protiaspergilových protilátek, které odliší prostou kolonizaci od infekce [6]. Je důležité zdůraznit nezbytnost **imunologického vyšetření**, z něhož zejména kvantitativní vyšetření imunoglobulinů a průtokové cytometrie se stanovením subpopulací lymfocytů je zásadní jak pro diagnózu, tak určení prognostické závažnosti CPA.

K diagnóze CPA postačí v případě radiologického popisu typického mycetomu pouze pozitivita

specifických IgG protilátek proti aspergilům (bývá pozitivní ve více než 90 % případů). V případě mnohočetných kavit kompatibilních s radiologickým obrazem CPA (CCPA, CFPA, SAIA) je pro potvrzení diagnózy plicní CPA nutné, kromě vyloučení ostatních příčin, aby byl pozitivní ještě některý z následujících testů [3,6]:

1. Pozitivní specifické IgG proti aspergilům;
2. Silně pozitivní antigen (GM) nebo DNA v cílených odběrech v BALTe, v bronchiálním aspirátu;
3. Průkaz aspergilových hyf v biopsii z kavity;
4. Kultivační průkaz aspergilů z kavity.

V případě SAIA bývá pozitivní aspergilový antigen, GM, spolu s pozitivními protilátkami, avšak důležitým rozdílem oproti ostatním CPA je průkaz aspergilových hyf invadujících plicní tkáň v histopatologickém obraze.

V případě aspergilového nodulu bývá diagnóza prakticky vždy chirurgická, a tedy histopatologická. V preparátu jsou nalezeny hyfy aspergila, nekróza, ale není přítomna invaze hyf aspergila do okolní plicní tkáně [6].

Léčba: Základní lékem je vorikonazol, při závažnějším průběhu CCPA a CFPA, a zvláště SAIA, je indikována intravenózní léčba, při mírnější nemoci pak je možná léčba perorální (tabulka 7). Prospektivní multicentrické klinické studie prokázaly větší efektivitu vorikonazolu u SAIA oproti CCPA [85]. V některých studiích byla popsána efektivita dlouhodobé léčby SAIA itraconazolem [86,87]. Posakonazol p.o. může být alternativou léčby CPA [88]. V případě rezistence na azoly je možno zvolit liposomální amfotericin B. Léčba antimykotiky by měla trvat alespoň 6 měsíců vzhledem k pomalé od-

Tabulka 8: Definice diagnostické jistoty invazivní aspergilózy. Podle[57]

Dg IPA	Kritéria
Prokázaná IPA	Nezbytný histopatologický a/nebo kultivační průkaz či mikroskopický průkaz <i>Aspergillus</i> spp. v primárně sterilním materiálu (tkáň, mozkomíšní mok apod.).
Pravděpodobná IPA	Vyžaduje přítomnost alespoň jednoho kritéria z každé ze tří kategorií: a) (rizikové) faktory hostitele (např. absolutní neutropenie < 0,5 × 10 ⁹ /l trvající déle než 10 dní, nebo dlouhodobá tj. > 3 týdny kortikoterapie); b) klinická kritéria (známky infekce dolních dýchacích cest s přítomností jednoho ze tří nálezů na CT plic: 1) „halo sign“, 2) air-crescent sign (rozpadová dutinka ve tvaru srpku) a 3) kavítace; c) mykologická kritéria, tj. kultivační pozitivita z nesterilních lokalit (BALTe) a/nebo pozitivita některého z biologických markerů (GM, BDG, PCR).
Možná IPA	Charakterizovaná rizikovými faktory pacienta, u kterého jsou současně přítomny klinické příznaky vysoce pravděpodobně zapříčiněné IPA (včetně nálezu při použití zobrazovacích metod), ale mikrobiologický průkaz IPA chybí.

povědi CPA na léčbu [6]. Samozřejmostí je také maximální snaha o restauraci imunity, pokud je přítomna její porucha [3,6]. V případě neregredující, perzistující nemoci, zvláště je-li přítomna nekontrolovatelná hemoptýza, je namístě zvážení operačního řešení.

V případně aspergilomu nemusíme léčit asymptomatické pacienty bez poruchy imunity. U symptomatického aspergilomu je na místě chirurgická léčba – obvykle atypická resekce postižené části plicní tkáně. V případě aspergilomu ve zbytkové pleurální dutině po plicní resekcii je jedinou možností thorakoplastika. Před operací by měl být nemocný vždy předléčen antimykotiky, optimálně vorikonazolem. Pro nemocné s hemoptýzou, kteří nejsou schopni operace aspergilomu, můžeme indikovat embolizaci příslušné bronchiální arterie [3,11,89,90].

Závěr

Prognóza pacientů s chronickou plicní aspergilózou, zvláště progredující, je nejistá, a to i vzhledem k přidruženým nemocem. Základem léčby je systémová antimykotická léčba, pouze v případě asymptomatického aspergilomu si můžeme dovolit pacienta pouze sledovat. Chirurgické postupy léčby u těchto nemocných jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou, a proto je potřeba pečlivá předoperační příprava těchto pacientů a komplexní pooperační péče [56,90].

III. INVAZIVNÍ PLICNÍ ASPERGILÓZA (IPA)

J. Haber

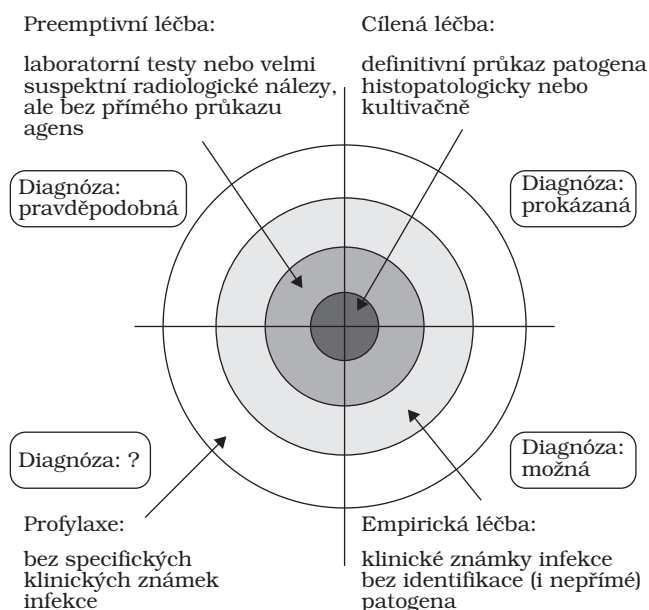
Úvod

In vazivní plicní aspergilóza (IPA) je nejčastější oportunní mykózou a významnou příčinou morbidity a mortality nemocných s krevními malignitami a po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Ze všech forem plicní aspergilózy je nejzávažnější, i dnes je rozvinutá infekce spojena s mortalitou kolem 60 %. Doporučené postupy léčby IPA byly publikovány již dříve [23,56,91–93], byla sjednocena nomenklatura [57,94] a navrženy jednotné formální postupy a definice [95].

Formální terminologie

Po poznání mechanismů a průběhu infekce mikroskopickými houbami se ve formálním pojmenování používá místo dřívějšího termínu „invazivní mykotická infekce“ („invasive fungal infection“, IFI) nový termín „invazivní mykotické onemocnění“ („invasive fungal disease“, IFD). Stejně tak došlo ke změně dosud užívaného termínu „fungémie“ na nový termín „hematogenní mykotická infekce“. Nový termín tak vylučuje možný nesprávný výklad, že při fungémii je infekce omezena pouze na krevní řečiště [57,94].

Graf 3: Principy léčebného přístupu ve vztahu k jistotě diagnózy invazivního mykotického onemocnění. Upraveno a doplněno podle [109].



Definice diagnostické jistoty invazivní aspergilózy

V případě invazivní plicní aspergilózy (IPA) jsou na základě výsledků vyšetření definovány tři úrovně jistoty diagnózy invazivního mykotického onemocnění:

1. Diagnóza „prokázaná“;
2. Diagnóza „pravděpodobná“
3. Diagnóza „možná“ (tabulka 8).

Zařazení do jednotlivých skupin vyžaduje splnění minimálních kritérií, vycházejících z výsledků vyšetření klinického, laboratorního, rentgenologického (CT) [57,94,96]. CT nálezy (tabulka 8) plic byly definovány již dříve [97], a i když nepostihují celé možné spektrum plicního postižení [98,99], jsou stále považovány za zásadní pro diagnózu IPA. Přestože tato kritéria mají své limity pro použití v rutinní praxi a byla vytvořena hlavně pro optimalizaci klinických studií, představují všeobecně akceptovaný standard, vhodný pro vytváření léčebných doporučení. Kategorie „jisté“ IPA může být použita pro jakéhokoliv pacienta (tj. bez ohledu na imunokompetenci), zatímco kategorie „pravděpodobné“ a „možné“ jsou navrženy pouze pro imunokompromitované pacienty. Infekce definované jako pravděpodobné a prokázané jsou většinou autorů považovány za „invazivní aspergilózu“. Je to hlavně z toho důvodu, že splněná kritéria „pravděpodobné IPA“ u imunokompromitovaného nemocného představují již velmi vysokou pravděpodobnost, že jeho stav je vyvolán infekcí aspergily [57].

Léčebné přístupy – principy

Z hlediska terapeutické intervence antimykotiky rozlišujeme čtyři přístupy: profylaxe, empirická léčba, preemptivní a cílená léčba [100–102].

Při **profylaktické** intervenci je antimykotikum podáno ještě před známkami infekce s cílem předejít závažnému infekčnímu onemocnění. **Empirická léčba** antimykotiky je zahájena bez přesvědčivých dokladů (kultivačních, sérologických...)

mykotické infekce, pouze na základě klinického hodnocení (clinically driven) při 3–5 dní přetrvávající horečce nejasné etiologie, i přes adekvátní léčbu antibiotiky [103–105]. **Preemptivní** antimykotická léčba je již podložena objektivními známkami pravděpodobné mykotické infekce (diagnostic driven) (graf 3). Patří mezi ně suspektní CT nález vyšetření, který je morfoloogicky definován (viz tabulka 8) a kultivační či mikroskopická pozitivita

Tabulka 9: Kritéria hodnocení odpovědi infekce vláknitými houbami na antimykotickou léčbu. Upraveno podle [95]

Hodnocení	Kritéria
Úspěch léčby	
Kompletní odpověď	přežití a vymizení všech odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění plus
	vymizení radiologických změn; přetrvávání pouze fibrotických nebo pooperačních změn je považováno také za úplnou radiologickou odpověď
	mykologické potvrzení eradikace infekce z ložisek, která jsou přístupná opakovanému odběru (např. infekce postihující patro, paranasální dutiny, ev. kůži)
Částečná odpověď	přežití a zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění ¹⁾ plus
	zmenšení průměru radiologických lézí nejméně o 25 % plus
	mykologické potvrzení eradikace infekce z ložisek, která jsou přístupná opakovanému odběru (např. infekce postihující patro, paranasální dutiny, ev. kůži)
	v případě stabilizace radiologických lézí (tj. definované jako zmenšení průměru lézí o 0–25 %) lze současné vymizení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění hodnotit jako částečnou odpověď
	Jako částečnou odpověď lze hodnotit stav, kdy při stabilizaci radiologických lézí nejsou v biopsii z infekčního ložiska přítomny hyfy a kultivační vyšetření je negativní.
Selhání léčby	
Stabilní onemocnění	přežití a minimální nebo žádné zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění plus
	stabilizace radiologických lézí (definované jako zmenšení průměru lézí o 0–25 %) nebo
	přetrvávající kultivační průkaz vláknitých hub nebo pozitivní kultivační vyšetření ve vzorku z infekčních ložisek
Progrese	zhoršení klinických známek a příznaků onemocnění plus
	nová infekční ložiska nebo progrese radiologických lézí nebo
	přetrvávající kultivační průkaz vláknitých hub ve vzorku z infekčních ložisek
Úmrtí	Úmrtí během hodnoceného období, bez ohledu na příčinu úmrtí

Poznámky:

¹⁾ Jasný průkaz radiologické odpovědi (zmenšení průměru lézí nejméně o 25 %, bez průkazu nových lézí) by měl mít větší váhu než subjektivní, nespecifické a těžko kvantifikovatelné hodnocení klinických známek a příznaků onemocnění. A tak v případě mykotické pneumonie doporučujeme hodnotit zlepšení radiologického nálezu, i při přetrvávání horečky nebo kašle, jako částečnou odpověď. Ke zlepšení radiologického nálezu dochází často až s časovým odstupem za zlepšením klinickým (zejména při krátkém období sledování), doporučujeme hodnotit stabilizaci radiologických nálezů se současným vymizením odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění jako částečnou odpověď. Stanovení galaktomannanu v séru je považováno za perspektivní korelát léčebné odpovědi.

Tabulka 10: Orientační úpravy dávkování podle naměřených koncentrací léčiva v plazmě. Podle [111]

Lék	Plazmatická koncentrace mg/l	Úprava dávky	Síla doporučení
Itrakonazol	< 0,25	zvýšit o 50 %	slabá, velmi nízká
	≥ 0,25–1,0	zvýšit o 25 %	slabá, velmi nízká
	> 1,0 + toxické projevy	snížit o 50 %	slabá, velmi nízká
	< 0,5	zvýšit o 50 %	slabá, nízká
Vorikonazol	≥ 0,5 < 1,5	zvýšit o 25 %	slabá, nízká
	≥ 1,5 < 5,5	beze změny	slabá, nízká
	≥ 5,5 + toxické projevy	snížit o 50 %	slabá, nízká
Posakonazol*	< 1,5	zvýšit o 30 %	slabá, velmi nízká

*Údaje platí pro orální suspenzi posakonazolu.

BALTe, pozitivní nález GM v BALTe či séru [57, 100,106]. Dnes je však preemptivní rozhodovací proces rozšířen o prvky klinického hodnocení – v zásadě tak jde o prolínání empirického přístupu posíleného výsledky laboratorních a CT vyšetření [105]. Preemptivní postup je podmíněn dostupností moderní diagnostiky [100,107,108]. Cílená léčba je indikována při „prokázané“ diagnóze invazivního mykotického onemocnění. Graf 3 nejlépe vystihuje vztah jistoty diagnózy k charakteru léčebného přístupu.

Kritéria hodnocení léčebné odpovědi u invazivní plicní aspergilózy

Níže uvedená kritéria byla definována primárně pro klinické studie, pro svoji platnost a snahu pojmenovat výsledky léčby se postupně stávají součástí klinické praxe [95].

Při hodnocení léčebné odpovědi IPA nelze spoléhat na klinický stav (horečka, hemoptýza), který není pro IPA specifický, ale základní je hodnocení radiologické odpovědi a sérologických markerů, zejména galaktomannanu (GM). Kritéria léčebné odpovědi uvádí podrobně tabulka 9.

Význam měření hladin triazolů

Vzhledem k nestandardní resorpci a riziku lékových interakcí při biotransformaci v játrech prostřednictvím isoenzymů cytochromu P 450, je v některých případech vhodné monitorovat plazmatické hladiny (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) vorikonazolu, posakonazolu [110] a itrakonazolu [111]. A to z důvodů možné toxicity, nebo naopak nedostatečného léčebného efektu [112]. Paušální měření hladin vorikonazolu u všech léčebných se nedoporučuje, ale indikuje se jen u vybraných rizikových pacientů (ICU, transplantace orgánů) a při projevech, které vzbuzují podezření na neurologickou a hepatální toxicitu vorikonazolu [113,114], nebo naopak při známkách nedostatečného efektu léčby [115–117]. Posakonazol (orální

suspenze) má dominantní indikaci v dlouhodobé profylaxi zejména akutních hemoblastóz [118] a v léčbě 2. linie IPA. V těchto indikacích je všeobecně sledování plazmatické koncentrace doporučeno, při nízké koncentraci je nutné modifikovat dávku [110,114,119]. Itrakonazol má z triazolů nejužší terapeutické spektrum, proto je měření hladin indikováno podobně jako u vorikonazolu, tj. z hlediska toxicity i z hlediska rizika selhání léčby. Mezi obvyklé indikace TDM patří porucha p.o. příjmu, enterální alimentace sondou, léčba inhibitory protonové pumpy [120], projevy mukozitidy, průjmy, zvracení, GVHD (reakce štěpu proti hostiteli) postihující zažívací trakt. Následující tabulka 10 uvádí orientační úpravy dávkování podle naměřených koncentrací léčiva v plazmě [111].

Syndrom restituce imunity (IRS)

Syndrom restituce imunity (IRS), také imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS), je projevem obnovení imunity s excesivní zánětlivou reakcí, která může způsobit závažné poškození tkáně. Jde o souhrn lokálních a systémových reakcí různého stupně s pozitivními i negativními projevy, a nikoli monolitickou rigidně definovanou entitu [121]. Je nutné ji odlišit od progresu aspergilové infekce.

(Plicní) syndrom restituce imunity u pacienta s neutropenií s IPA vzniká po úpravě počtu granulocytů [122], kdy se tak obnoví schopnost vyvolat zánětlivou odpověď. Vyskytuje se až u čtvrtiny neutropenických pacientů s IPA, 2–3,5 dne po úpravě počtu granulocytů nad $0,5 \times 10^9/l$ [123]. Tito nemocní mají lepší prognózu než nemocní bez reparace granulocytů, nebo s progresí aspergilózy.

IRS se projevuje zhoršením klinických příznaků (horečka, dušnost, kašel, bolest na hrudi, hemoptýza, tachykardie, hypoxemie...) a současně progresí plicního nálezu na CT (zhoršení a objevení se nových plicních infiltrátů a nodulů, kavitace, pleurálních výpotků) [123]. Podmínkou diagnózy IRIS

je ústup aspergilózy, potvrzený poklesem GM o více než 50 %, (nejlépe) ve dvou konsektivních vzorcích v intervalu do 4 dnů a bez dalších (mimoplicních) projevů aspergilové infekce [123]. Současně je nutné vyloučit jiné příčiny zhoršení stavu, např. jinou infekci, nežádoucí účinky léčby a jiné. Souhrnně IRS charakterizuje [123]:

1. Časová asociace vzniku obtíží s regenerací neutrofilů;
2. Jednoznačné potvrzení mikrobiologické odpovědi na léčbu = pokles GM;
3. Nejsou další (i mimoplicní) projevy aspergilové infekce;
4. Následná úprava a ústup aspergilózy bez modifikace dosavadní léčby (vylučuje progresi aspergilózy jako příčiny obtíží);
5. Zlepšení stavu po léčbě metylprednisolonem.

Invazivní plicní aspergilóza (IPA) – charakteristika

Invazivní plicní aspergilóza (IPA) se objevuje především u nemocných s granulocytopenií, infekce je charakterizovaná angioinvasivitou s hemorrhagickým infarktem postižené (plicní) tkáně. Incidence IPA je až 5–30 %, nejvíce u nemocných po alogenní transplantaci krvetvorných buněk (aloSCT), nemocných s akutní leukémií, méně pak u ostatních hematologických malignit [124]. Přes významné pokroky v diagnostice a terapii je mortalita stále velmi vysoká, podle základního onemocnění dosahuje 40–60 %. Vzhledem k aspirační formě infekce převažuje postižení plic (80–90 %) a paranazálních dutin, méně často CNS (nitrolební aspergilóza). Při generalizaci procesu

může být však postižen jakýkoli orgán (ledviny, slezina...).

Histopatologický obraz IPA shrnuje tabulka 11, která demonstrovuje rozdílné nálezy invazivní plicní aspergilózy u nemocných s neutropenií a bez neutropenie [15,125].

Klinické projevy

Nejčastější je horečka (dlouhodobá), kašel, dušnost, méně časté bolesti na hrudi, pleurální bolest, hemoptýza a další [126]. Další příznaky mohou vyplývat z postižení paranazálních dutin, CNS a dalších orgánů. Klinické projevy však nejsou specifické, proto je nutné na možnost aspergilózy myslet, zejména u rizikových nemocných. Mezi hlavní rizikové faktory patří dlouhodobá (≥ 14 dní) absolutní granulocytopenie ($\leq 0,5 \times 10^9/l$) a dlouhodobá léčba kortikoidy [57], další rizika pak vyplývají ze základní choroby a léčebného režimu (hematologické malignity, transplantace solidních orgánů...).

Diagnóza

Odběr vzorku přímo z ložiska infekce k histologickému nebo kultivačnímu vyšetření většinou nelze uplatnit. Proto je diagnóza nejčastěji založena na stanovení aspergilového antigenu galaktomannanu (GM) ze vzorku séra, ev. z bronchoalveolární tekutiny [24] a na nálezu HRCT[23]. Zásadní význam stanovení GM [127] a dalších metod je uveden výše (tabulka 3, 4), CT vyšetření svědčící pro IPA má podle EORTC kritérií [57] definovaná morfologická kritéria, uvedená v tabulce 8. Nodulární nález s „halo sign“ je časným projevem plicní infekce, air-crescent sign pozdějším a kavítace jsou již pozdním projevem infekce.

Tabulka 11: Rozdílné nálezy při invazivní plicní aspergilóze v závislosti na různé formě imunoalterace: srovnání u nemocných s IPA s neutropenií a bez neutropenie. Nález u neutropenie je typický pro angioinvasivní aspergilózu. Podle [15]

Forma imunosuprese	Imunoalterace bez neutropenie (CyA, kortikoidy)	Neutropenie (protinádorová chemoterapie; aloSCT)
Nález v BALTe	velké množství granulocytů	žádné granulocyty
Masivnost infekce	malé množství aspergilů ve formě konidií	masivní invaze hyf v alveolech a v parenchymu
Histologický nález	ohraničená ložiska pneumonie	difúzní pneumonie
	zánětlivá destrukce bronchiolů a alveolů (exsudativní bronchiolitida)	není zánět bronchů
	hemoragická ložiska + infiltrace neutrofilů	nekrotická ložiska bez infiltrace neutrofilů
GM	nízké hodnoty	vysoké hodnoty
Význam stanovení protilátek	ano	ne

BALTe – bronchoalveolární tekutina; GM – galaktomannan; CyA – cyklosporin A; aloSCT – alogenní transplantace krvetvorných buněk; Ab – protilátky

Tabulka 12: Léčba 1. linie Invazivní plicní aspergilózy – souhrn klinických studií

Studie	N	Léčba (rozmezí)	MDST	Odpověď (CR + PR)	Přežití 12. týden	Hodnocení
Herbrecht 2002 NEJM	133	AmB-D	10 (1–84)	32 %	58 %	vori: A I
	144	vorikonazol	77 (2–84)	53 %	71 %	
Bowden 2002 CID	88	ABCD		13 %	50 %	ABCD: C I
	86	AmB-D		15 %	45 %	
Cornely 2007 CID	107	L-AmB 3 mg/kg	14 (1–60)	50 %	72 %	L-AMB: B I
	94	L-AmB 10 mg/kg	15 (1–57)	46 %	59 %	
Herbrecht* 2010 BMT	24	casprofungin	24	42 %	50 %	Caspo: C II
Viscoli 2009 JAC #	61	casprofungin	15 (3–84)	33 %	54 %	Caspo: C II
Marr 2015 AIM	142	vori	42 (1–48)	43 %/*	60 %	kombinace: C I
	135	vori + anidula	14 (1–29)	32,6 %/*	70 %	

MDST – medián trvání studiové léčby ve dnech; * – změna i.v. formy vorikonazolu na p.o. formu po 7 dnech; x – nemocní po allogenní transplantaci; # – nemocní s hematologickou malignitou a po autologní transplantaci; /* – v 6. týdnu; vori: vorikonazol; Caspo – kaspofungin; AmB-D – amfotericin B deoxycholát; L-AmB – liposomální amfotericin B; ABCD – amfotericin B koloidní disperze; ABLC – amfotericin B lipidový komplex

Závažný klinický stav často nesnese odklad léčby, proto je terapie zahájena ještě před úplným potvrzením diagnózy, empiricky.

Léčba

Před zahájením farmakoterapie IPA je nutné co nejvíce upravit imunodeficitní stav, který ke vzniku oportunní infekce predisponoval, tzn. zejména omezit imunosupresi, kortikoterapii, upravit počet granulocytů (AIII). S tím souvisí také délka léčby, která by měla trvat nejen do dosažení kritérií odpovědi (tabulka 9), ale do úpravy imunodeficitního stavu.

Doporučení pro hematologické pacienty vychází z klinických studií obsažených v kritériích ECIL [128], souhrnně je uvádí tabulky 12 a 13. Léčbou 1. volby je monoterapie vorikonazolem (A I) [129, 130]. Léčbu zahajujeme nitrožilní formou, po 48 hodinách lze přejít na orální podání. Nitrožilní formu lze podat i při snížených renálních funkcích, ukázalo se totiž, že riziko akumulace nefrotoxického vehikula cyklodextrinu při kreatininové clearance pod 50 ml/min (0,9 ml/sec) není klinicky významné, a tak v souladu s SPC (Souhrn údajů o přípravku), není v takové situaci podání kontraindikované. V případě primární rezistence na vorikonazol je první alternativou liposomální amfotericin B (L-AMB) (BI), který však není standardně dostupný (jen na mimořádný dovoz), proto je pro zahájení léčby k použití reálnější amfotericin B lipidový komplex (ABLC) (BII) [131]. Amfotericin B koloidní disperze (ABCD) není doporučován pro horší toleranci léku a nízké léčebné odpovědi (CI)

[132], navíc t. č. není vůbec dostupný. Také konvenční amfotericin B (deoxycholátový – AmB-D) pro nedostatečný efekt a významnou toxicitu není doporučován (AI proti použití léku) [23]. Limitované je použití kaspofunginu v monoterapii IPA (CII) [124,133], ale v praxi může být indikován v případě hepatální léze, která vylučuje bezpečné použití vorikonazolu. Ten přichází v úvahu až po úpravě jaterních testů. Kombinovaná léčba 1. linie – vorikonazol + echinokandin – není standardem, a i když některé práce dokladují efektivitu v kontrolovaných studiích, dosud neprokázala statisticky lepší výsledky než monoterapie [23,134,135]. Lze ji zvážit jen u vysoce rizikových pacientů, ale až po konzultaci s odborníkem (C I).

V záchranné léčbě lze použít ABLC [131,136] kaspofungin [137–139], posakonazol [140,141], L-AMB (BII).

Profylaxe aspergilózy u hematologických pacientů

U nemocných s hematologickou malignitou je stále vysoká incidence invazivní aspergilózy (IPA), spojená s významnou mortalitou, silnou argumentací pro antimykotickou profylaxi. Doporučený postup pro profylaxi byl formulován na zasedání ECIL 3 [142]. Profylaxe je indikována u nemocných po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby (aloSCT), při reakci štěpu proti hostiteli (GVHD), v období indukční a reindukční léčby akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu, kdy sníží jak incidenci IPA, tak i mortalitu. Lékem volby je posakonazol [143,144], se

spektrům zahrnující i agens mukormykózy, vorikonazol [145], ale i další, včetně nebulizace L-AMB, v závislosti na stavu onemocnění [142]. V ostatních případech (autologní SCT, maligní lymfoproliferace...) jsou indikace vázány na výskyt rizikových faktorů, jako např. léčba fludarabinem, chlorodeoxyadenosinem, vznik mukozitidy, protražovaná neutropenie. Zde nelze uvést vyčerpávající přehled, reflektující všechny detaily a aspekty profylaxe u hematologických malignit, proto odkazují na jiné zdroje – ECIL [142], včetně doporučení CELL [146].

Chirurgická léčba je indikována jen při hemoptýze z izolovaného rozpadového plicního ložiska, nebo pokud je ložisko v úzkém kontaktu s velkou cévou nebo perikardem (CIII) [23].

Závěr

Invazivní plicní aspergilóza i přes úspěch v diagnostice a dostupnosti nových léků je stále zatíže-

na vysokou mortalitou. Pro zlepšení výsledků je při nespecifickém klinickém obraze nutné na IPA myslet a včas indikovat adekvátní diagnostický postup a časně zahájit léčbu.

IV. PLICNÍ ASPERGILÓZA PO ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACI

R. Lischke

Celková incidence invazivní plicní aspergilózy po orgánové transplantaci (Tx) se v americkém písemnictví pohybuje mezi 0,1–2,4 %, evropské údaje o incidenci jsou mezi 0,5–3,5 % [147]. Tabulka 14 uvádí přehled, údaje byly publikovány v roce 2005 [148], proto nemusejí odpovídat aktuálnímu stavu. Je však patrné, že incidence závisí na druhu orgánové transplantace, nejvyšší je po transplantaci plic a srdce [149], kde je vysoké riziko vzniku IPA, a to v místě anastomózy trachey nebo hlavního bronchu.

Tabulka 13: Antimykotika v léčbě invazivní plicní aspergilózy – doporučení

Syndrom	Léčba	Dávkování	Poznámky
Invazivní plicní aspergilóza	Léčba 1. linie		
	vorikonazol i.v.	1. den 6 mg/kg 2× denně dále 4 mg/kg 2× denně	fungicidní efekt délka léčby podle klinické a radiologické odpovědi; zvážit monitorovat hladiny
	vorikonazol p.o.	200 mg 2–3× denně	výměna i.v. formy při zlepšení stavu, nejdříve za 48 hodin
	amfotericin B na tukovém nosiči i. v.	L-AmB: 3 mg/kg/den ABLCL: 5 mg/kg/den*	alternativní léčba 1. linie
	Léčba 2. linie, záchranná		
	posakonazol p.o.	orální suspenze 400 mg 2× denně ev. 200 mg 4× denně	nově dostupné: enterosolventní tablety 300 mg 1× denně
	kaspofungin i.v.	1. den 70 mg, dále 50 (70) mg/den	alternativa 1. linie záchranná léčba;
	micalfungin i.v.	100 mg/den	záchranná léčba
	anidulafungin i.v.	1. den 200 mg., dále 100 mg/den	v monoterapii nejsou údaje; v kombinaci není standardem
	itronazol p.o.	400–600 mg/den léčby po zlepšení stavu	alternativní léčba, výměna i.v.
	Profylaxe*		
	posakonazol	orální suspenze: 200 mg 3× denně	vyšší resorpce s tučným jídlem
		enterosolventní tablety: 300 mg 1× denně	dobrá resorpce bez ohledu na potravu, antacida
	vorikonazol p.o.	200 mg 2× denně	lepší resorpce nalačno

L-AmB – (AmBisome); ABLCL – amfotericin B lipidový komplex (Abelcet); *SPC ABLCL nemá indikace léčby 1. linie; * přehled není vyčerpávající, je uveden jinde: [142, 146]

Tabulka 14: Incidence a mortalita na invazivní aspergilózu po transplantaci solidních orgánů. Podle [148]

Transplantace	Incidence IPA (průměr)	Začátek – počet dní po Tx průměr	% generalizované aspergilózy	Mortalita %
játra	1–8 (2)	17 (6–1 107)	50–60	87
plic	3–16 (6)	120 (4–1 410)	15–20	68
srdce	1–15 (5,2)	45 (12–365)	20–35	78
ledviny	0–4 (0,7)	82 (20–801)	9–36	77

Po transplantaci plic jsou uváděny čtyři klinické formy postižení plic aspergilózy [150]:

1. Prostá kolonizace dýchacích cest, která se vyskytuje až u 26 % transplantovaných a je považována za rizikový faktor a za první krok k následné invazi.
2. Pseudomembranózní nekrotizující tracheobronchitida (invazivní aspergilová tracheobronchitida; aspergilová tracheobronchitida (AT) se vyskytuje u 4 % nemocných, má lokálně invazivní charakter, postihuje bronchiální anastomózy s rizikem dehiscence sutury, s mortalitou kolem 25 %. AT je typickým projevem také po transplantaci srdce [151].
3. Invazivní plicní aspergilóza (IPA) s výskytem u 5 %, která je provázena vysokou mortalitou dosahující podle různých zdrojů 50 % až 82 % [147].
4. ABPA, která se objevuje po transplantaci plic jako relaps u nemocných s cystickou fibrózou.

Pseudomembranózní nekrotizující tracheobronchitida má 3 klinické formy:

1. Obstrukční forma s obturujícím hustým hlenem, obsahujícím aspergily, ale bez zánětu bronchů.
2. Pseudomembranózní forma s rozsáhlým zánětem dýchacích cest s masivními povlaky, pokrývajícími bronchiální sliznici.
3. Ulcerativní forma, která postihuje stěnu bronchů kolem sutury v místě anastomózy [151].

Časový výskyt IPA je po transplantaci plic dvouvrcholový. První fáze výskytu je časná, v období hojení anastomóz a souvisí s velmi intenzivní imunosupresí. Druhá, pozdní fáze je cca 3 měsíce po transplantaci plic [147, 150] s projevy bronchiolitis obliterans, kdy poškození sliznic je projevem chronické odhojovací reakce a vyžaduje opět zvýšení imunosuprese.

Suverénní diagnostickou metodou této semiinvazivní aspergilózy (AT) je BAL, zobrazovací vyšetření (CT) je v počátcích nespecifické, pozdější je typický obraz „rašícího stromu“ (tree in bud = četné drobné noduly podél bronchů), který je nejčastější a charakteristický pro bronchoinvazivní

aspergilózu [152], ale mohou se objevit i nálezy „mléčného skla“ (ground glass), nebo lobární kondenzace, méně často makronoduly bez, nebo s halo sign [147, 152, 153]. Nodulární prezentace IPA [99] na CT má prognosticky lepší vyhlídky s významně vyšším přežitím ve 12. týdnu (88 % vs. 60 %) než formy jiné [154].

Standardem je vyšetření GM, a to jak v séru, tak zejména v BALTe [22, 155] (viz výše kapitola diagnostika). U aspergilózy plic platí stejné principy potvrzení jistoty diagnózy jako u IPA hematologických pacientů (tabulka 8).

Základní léčebný postup vyžaduje léčbu antimykotiky – lékem 1. volby je vorikonazol (AIII), nebo liposomální amfotericin B (A III) – postup se neliší od terapie ostatních IPA (tabulka 13) [56, 147], včetně monitorování hladiny vorikonazolu (tabulka 10). Komplexní postup v léčbě IPA po orgánové transplantaci uvádí Gavalda [147] – tabulka 15, četná pracoviště mají vlastní (podobný) algoritmus.

Profylaxe aspergilové infekce po orgánové transplantaci

Vysoká incidence a mortalita na IPA, zejména po Tx plic [156], srdce a jater, je důvodem, proč většina pracovišť přistupuje k profylaxi [154, 157]. Po Tx plic metaanalýza efekt paušální profylaxe však neprokázala [158], některá pracoviště profylaxi nepoužívají a neudávají vzestup IPA [159]. Nebyly provedeny komparativní studie [160], a tak se po Tx plic zajišťují profylakticky nemocní s rizikovými faktory [161]. Mezi ně patří prokázaná kolonizace dýchacích cest, CMV reaktivace, známky akutní rejekce štěpu s nutností navýšit imunosupresi, Tx výkon pro cystickou fibrózu. Zvýšené riziko vzniku IPA se popisuje také u jednostranné transplantace plic, kdy zdrojem infekce je nativní plíce [150], při renální insuficienci, resp. dialýze. Profylaxe po Tx plic se obvykle podává po dobu 3 měsíců, tj. do úplného zhojení anastomózy, ale také až jeden rok [153]. Ani po Tx srdce není profylaxe založena na kontrolovaných studiích, není definován ani jednotný postup [162, 163], nicméně cílená profylaxe u nemocných s vysokým rizikem aspergilové infekce [164] vede ke snížení morbidity i mortality na IPA [149]. Podobně u Tx jater byly definovány rizi-

kové faktory, které jsou indikací k profylaxi [165] a metaanalýza dosavadních studií prokazuje efekt profylaxe na snížení incidence invazivních mykóz a úmrtí na ně, i když celková mortalita ovlivněna nebyla [166].

V profylaxi se používá nejčastěji vorikonazol, ale také itraconazol [162] v běžném dávkování (tabulka 14). Rozšířená je inhalace amfotericinu B (AmB-D = konvenční: 25 mg 2× denně; L-AmB: 20 mg 2× denně, ev. 8 mg 3× denně, nebo 25 mg 1× denně; ABLC: 50 mg/den podávaná ob den), v monoterapii nebo v kombinaci se systémovou profylaxi [154,161]. Nebulizace s amfotericinem B je spojena s rizikem bronchospasmu [167], nebyl pozorován rozdíl mezi AmB-D a L-AmB.

Syndrom restituce imunity (IRS) po orgánové transplantaci

Součástí terapie antitymiky je snaha omezit v největší možné míře imunosupresi, aniž by však došlo k ohrožení transplantátu. Rizikem je vznik syndromu rekonstrukce imunity [168], podobně jako při úpravě leukopenie po transplantaci krvetvorných buněk (viz výše), kdy po zlepšení celkového stavu náhle dojde ke zhoršení jak klinických projevů infekce, tak i CT nálezů. Typickým proje-

vem IRS po Tx plic jsou nové plicní infiltráty nebo progresse stávajících, nové okrsky konsolidace plicního parenchymu, vznik pleurálních výpotků, rozpadových dutin a klinicky respirační selhání [153].

Pro potvrzení IRS platí kritéria uvedená výše [121,123]. IRS se objevuje u 5 % nemocných po orgánové transplantaci, 5–6 týdnů po zahájení antitymické léčby [154], postižení jsou častěji ti, kteří dostávají intenzivnější imunosupresi, a po vysazení imunosuprese dojde k restituci imunity s uvedenými projevy. Řešení spočívá v kortikoterapii.

V. PLICNÍ ASPERGILÓZA Z POHLEDU INTENZIVISTY

M. Otáhal

Incidence invazivní aspergilózy (IA) na ICU (jednotka intenzivní péče) je udávána od 0,3 do 6,9 %. Mortalita je vysoká, přes 70 % [169] a je určována základní diagnózou a imunitním stavem pacienta [170]. U pacientů bez neutropenie je mortalita vyšší (89 %) než u neutropenických [171], z důvodů méně typických symptomů, komplikované a nesnadné

Tabulka 15: Doporučení pro iniciální léčbu IPA po orgánové transplantaci. Podle [147]

	Doporučení	Síla
Obecné principy	léčbu zahájit časně, při podezření na IPA	A III
	léčbu individualizovat podle typu Tx, příjemce orgánu, charakteru IPA a imunosuprese	A III
Diagnostika	potvrdit IPA: GM, CT, BAL...	A III
Léčba	jako součást farmakologické léčby redukovat intenzitu imunosuprese, primárně kortikoidů (B III), aniž by došlo k riziku rejekce transplantátu	
	lékem 1. volby je vorikonazol, léčbu zahájit vždy i.v. formou; když nelze použít, pak je lékem 1. volby L-AmB	A III
	i.v. vorikonazol při renální insuficienci zaměnit za p.o. formu*	A III
	cave interakce vorikonazolu s imunosupresivy s rizikem potenciace hepatotoxicity, zejména u Tx jater	A III
	v případě těžké plicní IA, nebo generalizované IA, zvážit iniciální kombinovanou léčbu s kaspofunginem nebo anidulafunginem; vše po konzultaci s odborníkem	A III
Kontrola léčby	kontrolní CT v prvních týdnech léčby v intervalu 7–10 dní;	A III
	dočasné zvětšení lézí, kavitací, je nutné vždy hodnotit v kontextu s úpravou absolutního počtu neutrofilů – není důvodem ke změně terapie	A III
Záchranná léčba	zhodnocení selhání iniciální léčby (čas není hlavním kritériem): 1) nedejde-li ke klinickému zlepšení 2) dojde ke zhoršení CT nálezů, které není provázáno úpravou absolutního počtu neutrofilů;** 3) na kontrolním CT 21. den není patrný ústup nálezů; 4) pacient netoleruje současnou léčbu	

Tx – transplantace orgánu; * – kontraindikace i.v. formy neplatí striktně, viz výše: léčba IPA; ** – viz IRS – Syndrom restituce imunity

diagnózy a z toho plynoucího suboptimálního managementu s opožděným nasazením terapie [172]. Mezi rizikové patří pacienti s neutropenií (viz výše IPA), léčení antibiotiky, nemocní s AIDS/HIV, s infekcí chřipkou H1N1, s CHOPN (viz výše), s cirhózou Child C, s chronickým granulomatózním onemocněním ledvin a s akutním selháním ledvin [170, 173]. Dále nemocní léčení imunosupresivy (takrolimus, sirolimus, cyklosporin, metotrexát, cyklofosfamid) [174], kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v dávce 5–20 mg po dobu nejméně 7 dnů až 3 týdnů před přijetím nebo v průběhu pobytu na JIP) [174, 175] a pacienti podstupující biologickou terapii imunomodulačními léky, a to hlavně TNF-inhibitory [170].

Ve snaze o lepší identifikaci rizikových pacientů na ICU definoval Blot et al. [175] při respektování EORTC kritérií nový, tzv. klinický algoritmus diagnostiky IPA, který lze použít i u non-neutropenicých pacientů. Rozdělil IPA dle stupně diagnostické jistoty na kategorie:

1. Prokázané IPA (identické s EORCT kritérii – tabulka 8);
2. Domnělé (putative) IPA;
3. Pouhou kolonizací.

Domnělá invazivní plicní aspergilóza musí splňovat všechna čtyři kritéria:

1. Aspergillus pozitivní mikrobiologický nález z dolních cest dýchacích (= vstupní kritérium).
 2. Jeden z následujících příznaků:
 - horečka refrakterní, nejméně přes 3 dny adekvátní ATB terapie,
 - recidiva horečky po době nejméně 48 hodin od poklesu horečky při ATB terapii,
 - pleuritická bolest na hrudi,
 - pleurální třecí šelest,
 - dušnost,
 - hemoptýza,
 - progresivní respirační nedostatečnosti navzdory vhodné ATB léčbě a ventilační podpoře;
 3. Abnormální nález na RTG S+P nebo CT vyšetření plic.
 4. Buď 4a, nebo 4b:
- 4a Rizikové faktory (jedna z těchto podmínek):
- neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$, před nebo v době pobytu na JIP);
 - recentní cytotoxická terapie pro hematologický nebo onkologický nádorový proces;
 - léčba glukokortikoidy (ekvivalent prednisonu > 20 mg/den);
 - vrozená nebo získaná imunitní nedostatečnost.

4b Semikvantitativní Aspergillus pozitivní kultivace z BALTe, bez pozitivního bakteriálního nálezu, s cytologickým průkazem větvených hyf. Pokud není splněno více než jedno z kritérií, hovoříme o kolonizaci aspergily.

Diagnóza

Klinický projev IPA je nespecifický, a tak pokud u pacienta se zvýšeným rizikem přetrvávají známky bronchopneumonie přes širokospektrá ATB a jsou negativní bakteriální mikrobiologické nálezy, měli bychom vždy pomýšlet na IPA. Klasické CT obrazy (typické „halo sign“ a „air crescent sign“), které mají u neutropenicých 80% senzitivitu a 60–98% specificitu, u non-neutropenicých nenacházíme, resp. senzitivita je jen 5–24% [176]. Problematická je i častá kolonizace, rozlišení mezi aktivním onemocněním a kolonizací je nesnadné a ani negativní kultivace nevylučují aktivní infekci. Pro rozhodování o zahájení terapie je určující právě pozitivita GM v BALTe [177]. Pokud pacient splňuje kritéria pro domnělou (putative) IPA, měli bychom zahájit terapii [175].

Léčba

Terapie IPA na ICU se řídí standardními doporučeními (viz výše a tabulka 13), tj. lékem volby je vorikonazol, event. alternativou liposomální amfotericin B. Léčbu vorikonazolem vždy zahajujeme nitrožilně [176]. U pacientů na ICU je důležité sledovat sérovou hladinu vorikonazolu (tabulka 10) a adekvátně upravit dávku. Mezi faktory, které významně ovlivní plazmatické koncentrace, patří zejména sepse s modifikovaným – rozšířeným distribučním objemem, často s funkčním oslabením jater a ledvin a současně s polypragmazií. Očišťovací metody krve (CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy) dávkování vorikonazolu neovlivňuje, eliminace je cca 4–20 % [178]. Hypoalbuminémie zvyšuje volnou frakci, umožní lepší průnik, např. do CNS, ale zvyšuje možnou toxicitu [179]. Nutností je také monitorace EKG, neboť nezávisle na plazmatické koncentraci může dojít k prodloužení QTc intervalu a k arytmiím [180], i když arytmie se mohou objevit i nezávisle na QTc intervalu [181].

Délka léčby a možnost vysazení terapie se v literatuře liší, záleží na imunitním stavu pacienta: u imunokompetentních pacientů by měla trvat minimálně 6 až 12 týdnů, u imunosuprimovaných pacientů by léčba měla být podávána tak dlouho, dokud má pacient sníženou imunitu [93] a dokud nevymizí radiologické nálezy [11] a klinické příznaky (tabulka 10) [170].

Závěr

Problematika aspergilové infekce je velmi široká, rozdílná jak z hlediska spektra pacientů, tak klinických projevů, a to vše závisí na stupni imunitního oslabení pacienta. Základním lékem volby je ve většině případů vorikonazol, ale je jen součástí komplexního léčebného přístupu. Z textu vyplývá další sjednocující prvek, a tím je erudovaný lékař s klinickou úvahou vedoucí k podezření na aspergilové onemocnění. A pak může ocenit pokrok v diagnostických i léčebných možnostech, které využije ke zvládnutí tohoto závažného syndromu.

LITERATURA

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360:1870–1884.
2. Iliiev ID, Underhill DM. Striking a balance: fungal commensalism versus pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16:366–373.
3. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest* 2014; 146:1358–1368.
4. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70:270–277.
5. Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16:145–152.
6. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47:45–68.
7. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:230–240.
8. Denning DW, Pashley C, Hartl D et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:14.
9. Bulpa P, Dive A. Diagnosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive respiratory diseases. *Crit Care* 2011; 15:420; author reply 420.
10. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30:782–800.
11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96–128.
12. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2014; 57:257–270.
13. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:703–708.
14. Godet C, Philippe B, Laurent F, Cadranell J. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration* 2014; 88:162–174.
15. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43 Suppl 1: S207–238.
16. Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:650–661.
17. Escribano P, Marcos-Zambrano LJ, Pelaez T et al. Sputum and bronchial secretion samples are equally useful as bronchoalveolar lavage samples for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in selected patients. *Med Mycol* 2015; 53:235–240.
18. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E et al. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:1030–1045.
19. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:349–357.
20. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:D007394.
21. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:846–854.
22. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sanchez LB et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation* 2010; 90:306–311.
23. Herbrecht RTF, Agrawai S, Pagano L, Pettrikos G et al. Update of ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL – 5). In ECIL 5 meeting. Sophia Antipolis, France: 2013.
24. Guo YL, Chen YQ, Wang K et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest* 2010; 138:817–824.
25. Zou M, Tang L, Zhao S et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One* 2012; 7:e43347.
26. Brownback KR, Pitts LR, Simpson SQ. Utility of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients. *Mycoses* 2013; 56:552–558.
27. Zhang S, Wang S, Wan Z et al. The diagnosis of invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis by serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assay. *Biomol Res Int* 2015; 2015:943691.
28. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V et al. Piperacillin/tazobactam (Tazocin) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1746–1748.
29. Surmont I, Stockman W. Gluconate-containing intravenous solutions: another cause of false-positive galactomannan assay reactivity. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1373.
30. Petraitiene R, Petraitis V, Witt JR 3rd et al. Galactomannan antigenemia after infusion of gluconate-containing Plasma-Lyte. *J Clin Microbiol* 2011; 49:4330–4332.
31. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M et al. Intravenous PLASMA-LYTE as a major cause of false-positive results of platelia *Aspergillus* test for galactomannan detection in serum. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3141–3142.
32. Letscher-Bru VC, Pernot-Marino AE. *Aspergillus* galactomannan antigen detection with Platelia®. *J Mycol Med* 1998; 8(8):112–113.
33. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1762–1769.
34. Pan Z, Fu M, Zhang J et al. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol* 2015; 64:702–707.
35. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:878–885.
36. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al. Multi-center clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654–659.
37. Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014; 69:278–283.
38. Halliday CL, Kidd SE, Sorrell TC, Chen SC. Molecular diagnostic methods for invasive fungal disease: the horizon draws nearer? *Pathology* 2015; 47:257–269.
39. Alanio A, Bretagne S. Difficulties with molecular diagnostic tests for mould and yeast infections: where do we stand? In *Clin Microbiol Infect*. France: 2014 The Authors Clinical Microbiology and Infection 2014 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2014; pp 36–41.
40. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:490–526.
41. Avni T, Levy I, Sprecher H et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3652–3658.

42. Aguado JM, Vazquez L, Fernandez-Ruiz M et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:405–414.
43. Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis—quo vadis? *Med Mycol* 2015; 53:417–439.
44. Maertens J, Buve K, Theunissen K et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer* 2009; 115:355–362.
45. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E246–247.
46. Martin WJ, 2nd, Smith TF, Sanderson DR et al. Role of bronchoalveolar lavage in the assessment of opportunistic pulmonary infections: utility and complications. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:549–557.
47. Kilinc G, Kolsuk EA. The role of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:417–421.
48. Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:322–328.
49. Chellapandian D, Lehrntbecher T, Phillips B et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:501–509.
50. Skříčková J, Kolaříková R. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny. In Koleč V (ed) *Doporučené postupy v pneumologii*. Praha: Maxdorf 2013; s. 394–402.
51. Skříčková J, Kolaříková R. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže (BAL) a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny (BAT). *Stud Pneumol Phthiseol* 2004; 64:235–239.
52. Tomášková M, Skříčková J. Bronchoalveolární laváž – možnosti provedení, interpretace některých výsledků. *Postgraduální medicína* 2010; 12:36–38.
53. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010; 19:237–241.
54. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51:361–370.
55. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:850–873.
56. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327–360.
57. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–1821.
58. Ráčil Z, Kocmanová I, Haber J, Drgoňa L, Mallátová N, Kouba M, Žák P, Weinbergerová B, Sedláček P, Múdry P, Vokurka S, Cetkovský P, Mayer J. *Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborníků s podporou CELL*. *Postgraduální medicína* 2014; 16:3.
59. Kish MA, Infectious Diseases Society of A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851–854.
60. Rodrigues J, Caruthers C, Azmeh R et al. The spectrum of allergic fungal diseases of the upper and lower airways. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 1–20.
61. Knutsen AP. Immunopathology and immunogenetics of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011:785–983.
62. Knutsen AP, Bellone C, Kauffman H. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1:76–89.
63. Knutsen AP, Slavina RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011:843–763.
64. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135:805–826.
65. Agarwal R, Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: epidemiological, clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol* 2013; 8:1463–1474.
66. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PLoS One* 2013; 8:e61105.
67. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:280–291; quiz 292–283.
68. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:67–72.
69. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:598–603.
70. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 3:S225–264.
71. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD010288.
72. Emiralioglu N, Dogru D, Tugcu GD et al. Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2016; 50:188–193.
73. Normansell R, Walker S, Milan SJ et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003559.
74. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198–1207.
75. Eng SS, DeFelice ML. The Role and Immunobiology of Eosinophils in the Respiratory System: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016.
76. Mulliez P, Croxo C, Roy-Saint Georges F, Darras A. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis treated with voriconazole. *Rev Mal Respir* 2006; 23:93–94.
77. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma* 2012; 49:423–433.
78. Chishimba L, Langridge P, Powell G et al. Efficacy and safety of nebulised amphotericin B (NAB) in severe asthma with fungal sensitisation (SAFS) and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Asthma* 2015; 52:289–295.
79. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64:322–334.
80. Lacasse Y, Assayag E, Cormier Y. Myths and controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:631–642.
81. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142:208–217.
82. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:25.
83. Takemura T, Akashi T, Kamiya H et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2012; 61:1026–1035.

84. Desai SR, Hedayati V, Patel K, Hansell DM. Chronic Aspergillosis of the Lungs: Unravelling the Terminology and Radiology. *Eur Radiol* 2015; 25:3100-3107.
85. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multi-center trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:3231-3239.
86. Nam HS, Jeon K, Um SW et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e479-482.
87. Rajalingham S, Anshar FM. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6:62.
88. Felton TW, Baxter C, Moore CB et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1383-1391.
89. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:423-427.
90. Limper AH. Clinical approach and management for selected fungal infections in pulmonary and critical care patients. *Chest* 2014; 146:1658-1666.
91. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
92. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:S133-140.
93. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014; 93:13-32.
94. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
95. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47:674-683.
96. de Pauw BE, Patterson TF. Should the consensus guidelines' specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 6:S377-380.
97. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001; 19:253-259.
98. Nucci M, Nouer SA, Graziutti M et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1273-1280.
99. Park SY, Lim C, Lee SO et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect* 2011; 63:447-456.
100. de Pauw BE, Rubin RH. Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:1-2.
101. Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:29-39.
102. O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 438-472.
103. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-111.
104. EORTC IATCG. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86:668-672.
105. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1042-1051.
106. de Pauw BE, Donnelly JP. Timely intervention for invasive fungal disease: should the road now lead to the laboratory instead of the pharmacy? *Clin Infect Dis* 2009; 48:1052-1054.
107. Pagano L, Caira M, Nosari A et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011; 96:1366-1370.
108. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242-1250.
109. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs* 2008; 68:1941-1962.
110. Gross BN, Ihorst G, Jung M et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in the real-life setting: a single-center experience and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2013; 33:1117-1125.
111. Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25:327-343.
112. Seyedmousavi S, Mouton JW, Verweij PE, Bruggemann RJ. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:931-941.
113. Dolton MJ, McLachlan AJ. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: assessing the links between exposure, efficacy and toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:183-193.
114. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2806-2813.
115. Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp HP et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients – an evidence-based approach. *Ann Hematol* 2015; 94:547-556.
116. Racil Z, Winterova J, Kouba M et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses* 2012; 55:483-492.
117. Elewa H, El-Mekaty E, El-Bardissy A et al. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Management of Invasive Fungal Infections: A Critical Review. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:1223-1235.
118. Pagano L, Verga L, Busca A et al. Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010-C survey. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:3142-3147.
119. Hummert SE, Green MR. Therapeutic Drug Monitoring and Dose Adjustment of Posaconazole Oral Suspension in Adults With Acute Myeloid Leukemia. *Ther Drug Monit* 2015; 37:508-511.
120. Desplanques PY, Burlacu R, Poinsignon V et al. Factors influencing posaconazole plasmatic concentrations in patients presenting with acute myeloid leukemia. *Med Mal Infect* 2014; 44:174-179.

121. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:395–401.
122. Jung J, Hong HL, Lee SO et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in neutropenic patients with invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2015; 70: 659–667.
123. Miceli MH, Maertens J, Buve K et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer* 2007; 110:112–120.
124. Herbrecht R, Maertens J, Baila L et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1227–1233.
125. Balloy V, Huerre M, Latge JP, Chignard M. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Infect Immun* 2005; 73:494–503.
126. Hachem R, Sumoza D, Hanna H et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006; 106:1581–1586.
127. Woods G, Miceli MH, Graziutti ML et al. Serum Aspergillus galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer* 2007; 110: 830–834.
128. Herbrecht RF, Gachot U, Ribaud B, Thiebaut P, Cordonnier C. Antifungal Therapy in Leukemia – Update ECIL4 In ECIL 4. 2011.
129. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1898–1906.
130. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015; 60:713–720.
131. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:1282–1287.
132. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:359–366.
133. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1274–1281.
134. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162:81–89.
135. Candoni A, Caira M, Cesaro S et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study. *Mycoses* 2014; 57:342–350.
136. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 6: S392–400.
137. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563–1571.
138. Maertens JA, Madero L, Reilly AF et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:415–420.
139. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50:196–205.
140. Hachem RY, Langston AA, Graybill JR et al. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1386–1391.
141. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:2–12.
142. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709–718.
143. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335–347.
144. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348–359.
145. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ et al. Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HCT). *Blood* 2010.
146. Kouba M, Racil Z, Haber J, Drgoňa L, Žák P, Kocmanová I, Mallátová N, Weinbergerová B, Cetkovský P, Mayer J. Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí u hematologických nemocných – doporučení odborníků – s podporou CELL. *Postgraduální medicína* 2014; 16:3.
147. Gavalda J, Meije Y, Fortun J et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 7:27–48.
148. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:44–69.
149. Munoz P, Ceron I, Valerio M et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:278–288.
150. Gangneux JP, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. *Rev Mal Respir* 2010; 27:e34–46.
151. Ramos A, Segovia J, Gomez-Bueno M et al. Pseudomembranous Aspergillus tracheobronchitis in a heart transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2010; 12:60–63.
152. Gazzoni FF, Hochhegger B, Severo LC et al. High-resolution computed tomographic findings of Aspergillus infection in lung transplant patients. *Eur J Radiol* 2014; 83: 79–83.
153. Geltner C, Lass-Flörl C. Invasive pulmonary Aspergillosis in organ transplants – Focus on lung transplants. *Respir Investig* 2016; 54:76–84.
154. Singh N, Husain S, Practice ASTIDCo. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4:228–241.
155. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1759–1765.
156. Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. Mold infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:371–379.
157. Singh N, Suarez JF, Avery R et al. Risk factors and outcomes in lung transplant recipients with nodular invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2013; 67:72–78.

158. Bhaskaran A, Mumtaz K, Husain S. Anti-Aspergillus Prophylaxis in Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 514–525.
159. Pinney MF, Rosenberg AF, Hampf C et al. Invasive fungal infections in lung transplant recipients not receiving routine systemic antifungal prophylaxis: 12-year experience at a university lung transplant center. *Pharmacotherapy* 2011; 31:537–545.
160. Schaenman JM. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in lung transplant patients? *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:317–325.
161. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation – a world-wide survey. *Am J Transplant* 2011; 11:361–366.
162. Paniagua Martin MJ, Marzoa Rivas R, Barge Caballero E et al. Efficacy and tolerance of different types of prophylaxis for prevention of early aspergillosis after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42:3014–3016.
163. Uribe LG, Cortes JA, Granados CE, Montoya JG. Antifungal prophylaxis following heart transplantation: systematic review. *Mycoses* 2014; 57:429–436.
164. Munoz P, Valerio M, Palomo J et al. Targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96:664–669.
165. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2015; 15:180–189.
166. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant* 2014; 14:2765–2776.
167. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:523–530.
168. Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2011; 53:168–176.
169. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:621–625.
170. Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2015; 15:205.
171. Cornillet A, Camus C, Nimubona S et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 577–584.
172. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1272:31–39.
173. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45:205–216.
174. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:27–34.
175. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56–64.
176. Bassetti M, Righi E, De Pascale G et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:458.
177. Blot S, Charles PE. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79:1396–1405.
178. Radej J, Krouzicky A, Stehlik P et al. Pharmacokinetic evaluation of voriconazole treatment in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monit* 2011; 33:393–397.
179. Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:6782–6789.
180. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J et al. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis* 2004; 39:e49–52.
181. Perbet S, Blondonnet R, Guerin R et al. Voriconazole-induced bradycardia without QT interval prolongation: a possible non-concentration-dependent adverse effect. *Intensive Care Med* 2013; 39:531–532.

Screening plicního karcinomu

M. Marel, L. Fila, A. Hajná, L. Koubková

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol

SUMMARY

Lung cancer screening

The preview describes the reasons why screening must be considered; of those, the most important are small numbers of patients with lung cancer surviving for more than 5 years, ranging from 11 % to 16 %, as well as small numbers of cases of early-stage lung cancer diagnosed with standard methods, accounting for less than 20 % in this country. It includes the historical development of the methods used, risks associated with examining patients suspected of having lung cancer and results of studies suggesting that in high-risk individuals, examination using low-dose computed tomography (LDCT) should be preferred. It also gives a detailed overview of the National Lung Screening Trial, the most important completed screening study, in which, for the first time, mortality was significantly lowered (by 20%) in persons screened with LDCT as compared with those examined using chest X-ray. Finally, recommendations valid for the USA and Europe are listed, as issued by the National Comprehensive Cancer Network and European Society of Radiology and European Respiratory Society, respectively.

Keywords: lung cancer, screening, low-dose computed tomography

SOUHRN

V přehledovém sdělení jsou popsány důvody, proč je nutno o screeningu uvažovat. Nejpádňější z nich jsou nízké počty přežívajících diagnózu plicní rakoviny (BCA) 5 let, které se pohybují stále jen kolem 11 až 16 %, i nízké počty časných stadií standardně diagnostikovaných BCA, kterých je u nás méně než 20 %. Je uveden historický vývoj používaných metod screeningu i rizika spojená s vyšetřováním nemocných s podezřením na BCA a výsledky studií, které vedly k preferenci vyšetřování rizikových osob pomocí low dose computerové tomografie (LDCT). Dále je zevrubně popsána nejvýznamnější, dosud ukončená, screeningová studie National Lung Cancer Screening Trial (NLST), ve které byla poprvé významně snížena (o 20 %) mortalita u osob se screeninem pomocí LDCT versus u osob vyšetřovaných pomocí skiagramu hrudníku (CXR). Nakonec jsou uvedena doporučení platná pro USA dle National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a pro Evropu dle European Society of Radiology (ESR) a European Respiratory Society (ERS).

Klíčová slova: plicní rakovina, screening, low dose computerová tomografie

ÚVOD

V České republice zemřelo na plicní karcinom (BCA) v roce 2014 3 588 mužů a 1 671 žen, celkem 5 259 osob, celková mortalita byla 50/100 000 osob [1]. V současnosti u nás diagnostikujeme v časných TNM stadiích (I a II) méně než 20 % všech nemocných. V USA se odhadují počty zemřelých na BCA v roce 2015 na 158 040 (86 380 mužů a 71 660 žen). Z nemocných u nás přežije pět let cca 11 %, v USA 16,8 %. V Evropě v roce 2012 zemřelo na BCA 354 000 osob, což představovalo 20 % ze všech úmrtí na rakovinu. V roce 2008 dle GLOBOCAN byla úmrtnost v EU-27 51,3/100 000 obyvatel [2]. Dle Kauczor HU et al. [3] na BCA ve světě zemře 1,37 milionu osob ročně, což představuje 18 % úmrtí na všechny malignity.

Z uvedených dat je zřejmé, že rychlost diagnostiky, úspěšnost léčby i prognóza BCA není dobrá a je třeba situaci změnit. Jak se vyvíjely názory na možnost screeningu BCA, jaké máme možnosti včasné detekce BCA, jaké jsou jeho výhody i rizika, se pokusíme popsat v tomto článku.

CO JE SCREENING?

Definice screeningu pochází z roku 1951, kdy byla formulována na konferenci s názvem Conference on Preventive Aspects of Chronic Disease. Podrobnosti jejího vzniku i další členění screeningu je zevrubně popsáno v publikaci Wilsona a Jungera z roku 1968 [4]. Screeninem se rozumí identifikace dosud neznámé choroby (poruchy) použitím vyšetřovacích metod (testů), které lze jedno-

duše a rychle použit. Tak lze rozlišit ve vyšetřovaném souboru osob bez manifestní nemoci jedince, kteří pravděpodobně nemocní jsou a pravděpodobně nemocní nejsou. Současně byly stanoveny obecně platné zásady pro screening, který by měl zatěžovat účastníky jakýmkoliv rizikem co nejméně, měl by být dostatečně senzitivní tak, aby odhalil nemoc v časně fázi, měl by mít „málo“ falešně pozitivních výsledků, měl by být akceptovatelný pro potenciální pacienty a neměl by příliš zatěžovat výdaje ve zdravotním systému, tedy by měl být levný.

Screeningový test nemá za cíl určit konečnou diagnózu, ta musí být pevně stanovena až následným vyšetřením u příslušných specialistů. Screeningem mohou být odhaleny jak dosud nerozpoznané nemoci provázené symptomy, tak nemoci asymptomatické. Autoři dále rozlišují „masový“ screening, tedy vyšetření nabídnuté „celé“ populaci, a „selektivní“ screening rizikové populace. Posledně jmenovaný se asi nejvíce blíží screeningu plicní rakoviny, tedy aplikaci jednoduchého vyšetření populace vystavené známým rizikovým faktorům plicní rakoviny (kouření, azbest, profese, rodinná zátěž, chronická plicní nemoc aj.)

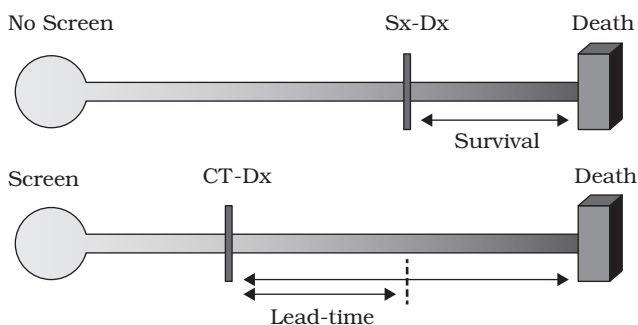
V současné medicíně chápeme screening jako vyšetřování předem definované skupiny lidí za účelem vyhledávání chorob v jejich časných stadiích, kdy pacient ještě nemá potíže a příznaky. Cílem screeningu je včasná diagnostika nemoci, kterou lze léčebným opatřením efektivně léčit, takže dojde ke snížení úmrtnosti a útrap pacienta.

KDY JE SCREENING ÚSPĚŠNÝ?

Úspěšnost screeningu BCA lze hodnotit podle mnoha charakteristik, jako jsou zastoupení „čas-

Obrázek 1: Screeningem se dříve prokáže tumor, je delší přežití, ale úmrtnost stejná [8]

Lead-time Bias



With screening the lead time in diagnosis prolongs survival even if death is not delayed.

ných“ stadií TNM v době diagnózy, dle poměru diagnostikovaných BCA k počtu vyšetřovaných, v délce přežití (s omezením viz níže). Za nejdůležitější parametr, a podle některých autorů za jediný objektivní, je však považováno snížení jak „disease specific mortality“, tak i „overall mortality“ [5]. V některých studiích (Mayo Project) byla hodnocena i tzv. resekabilita [6]. V National Lung Screening Trial [7] (NLST) bylo předem stanoveno kritérium úspěšnosti screeningu plicní rakoviny pomocí LDSCT vs. skiagram hrudníku jako snížení mortality na BCA o 20 % a snížení úmrtnosti na všechny příčiny na 6,7 %. Obě tato kritéria byla v této klinické studii splněna.

JAKÁ RIZIKA ČI JAKÉ KOMPLIKACE SE SCREENINGEM SOUVISEJÍ?

I když může screening vést k časnější diagnóze, ukazuje se, že ne vždy screeningová vyšetření prospějí testované osobě. Se screeningem souvisí i množství rizik pro toho, kdo se ho účastní. Hlavními komplikacemi mohou být tzv. overdiagnosis bias (tedy poznání i nemoci, která by za života nositele nezpůsobila žádné obtíže) a falešná pozitivita. Tedy průkaz abnormalit, které nejsou plicní malignitou, ale mohly by jí být. Je zřejmé, že takové nálezy si vyžadují množství následných verifikačních procesů, event. opakování screeningového vyšetření. Cena takových vyšetření, která jsou ve své podstatě zbytečná, je velká, stejně jako je velké riziko komplikací plynoucí z nadbytečných vyšetření (radiace, biopsie, operace aj.). V neposlední řadě nutno vzít do úvahy i psychické strádání, stres u osob mylně uvedených do kategorie „pozitivně“ vyhodnocených screeningových vyšetření.

V souvislosti se screeningem se často hovoří o tzv. „biases“, tedy mylných či zavádějících výsledcích.

Asi nejvhodnějším českým překladem pro lead-time bias je „zdánlivé prodloužení přežití u screeningem odhalených nádorů“. Jde o to, že nádor je pouze odhalen dříve, než by se sám projevil, ale úmrtnost se nemění, viz obrázek 1 podle [8].

Length bias (obrázek 2) znamená, že screeningem se detekují pomalu rostoucí nádory, zatímco agresivně rychle rostoucí nemusí být poznány. Příklad by asi mohl být – zkrácení délky přežití. To se tak opět zdánlivě prodlužuje u nemocných se screeningem poznáním nádorem (screened population) ve srovnání s tzv. general population, viz obrázek 2.

Overdiagnosis bias (pseudodisease) znamená, že screening odhalí regredující, či jiné nemaligní nebo maligní léze a život neohrožující tumory, vedoucí např. k většímu počtu „zbytečných“ resekcí či jiných léčebných opatření, a v součtu se opět zdánlivě prodlužuje přežití „screened population“. Tedy překlad do češtiny by mohl být zkrácení délky přežití „nadbytečnou“ diagnostikou, které opět

může mylně vést k domněnce, že screening je úspěšný, viz obrázek 3.

HISTORIE SCREENINGU PLICNÍ RAKOVINY

Klasickou metodou, která byla prověřována v minulosti, byla skiografie hrudníku (CXR). V roce 1968 byly publikovány výsledky „Londýnské studie“ [9] (Northwest London Mass Radiography Service) screeningu BCA pomocí skiagramu hrudníku ve dvou projekcích. Účastnilo se jí 55 034 kuřáků, kteří byli randomizováni do dvou ramen. V screened group byl rtg prováděn každých 6 měsíců po dobu 3 let, v druhém rameni byl rtg na začátku studie a poté za 3 roky (control group). V těchto ramenech bylo diagnostikováno 132 vs. 96 nemocných s BCA, mortalita na BCA byla však podobná, 62 nemocných zemřelo ve screened group a 59 v „control group“.

Je známo, že čtyři randomizované studie s využitím skiagramu hrudníku s/nebo bez cytologie sputa, provedené v 70. letech minulého století, neprokázaly snížení mortality. Jednalo se o tři studie v USA: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer Screening Program, Johns Hopkins Lung Project a Mayo Lung Project a tzv. Czechoslovak study. Pro lepší představu o organizaci a výsledcích těchto studií blíže uvedeme výsledky Mayo Lung Project a Czechoslovak study.

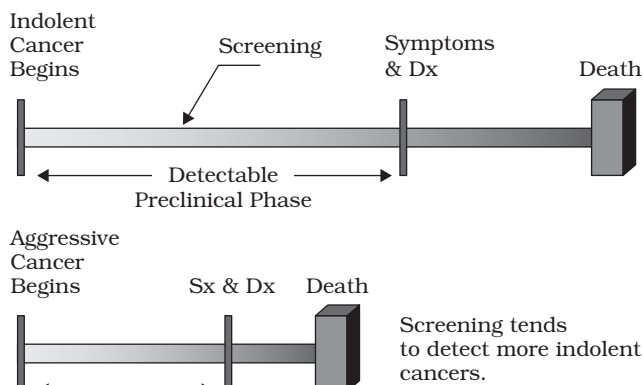
V Mayo Lung Project bylo 10 993 kuřáků, všichni podstoupili „vstupní“ screening pomocí skiagramu hrudníku a cytologie sputa. Pokud byly výsledky negativní, byli randomizováni do „ramene“, ve kterém měli CXR a cytologii sputa a čtyři měsíce, nebo do kontrolní skupiny se standardní péčí, spočívající v CXR 1x ročně [10]. Za 6 let studie bylo v experimentálním rameni detekováno 206 BCA, zatímco v kontrolním rameni 160. Mortalita na BCA v rameni s častým a opakovaným vyšetřením CXR a cytologií sputa byla 3,2/1 000 za rok, což se nelišilo významně od mortality na BCA v kontrolní skupině, která byla 3,0/1 000 za rok.

Velmi často jsou citovány výsledky Czechoslovak study, publikované v časopise Cancer v roce 1986 [11]. Studie byla zahájena v roce 1976, zařadili do ní 6 364 silných kuřáků ve věku 40–64 let. Všichni podstoupili tzv. prevalenční skiagram hrudníku a vyšetření cytologie sputa, a pak byli randomizováni do experimentální skupiny, ve které podstoupili CXR spolu s vyšetřením cytologie sputa a 6 měsíců (screened group) po dobu tří let. Kontrolní skupina měla skiagram hrudníku a cytologii sputa až za 3 roky (control group). Následně měli všichni účastníci studie v dalších třech letech ročně CXR. Více BCA bylo prokázáno ve screened group [39] než v kontrolní skupině [27], mortalita na BCA byla v obou ramenech obdobná.

Po těchto prokázaných nezdarech zájem o screening BCA opadl. Až koncem devadesátých let se začaly objevovat názory, že uvedené studie nepři-

Obrázek 2: Screening pozná více pomalu rostoucích, „méně“ zhoubných tumorů, a proto se zdá, že přežití „screened population“ je delší než „general population“, zatímco agresivní nádory nemusejí být screeningem zachyceny [8]

Length Bias



nesly očekávané výsledky, jelikož byly špatně organizované a neměly „sílu“ prokázat benefit tohoto screeningu. Konečný soud nad screeningem pomocí CXR přinesla až studie PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial). Dostatečně velká ($n = 154\,901$) studovaná populace osob ve věku 55–74 roků byla randomizována na osoby, které měly 4 roky po sobě CXR, zatímco druhá polovina měla „standardní“ péči bez CXR. Obě ramena se nelišila věkem, pohlavím a kuřáckými zvyky a následně byli všichni účastníci sledováni 12 let. Na konci studie byla v obou skupinách stanovena stejná incidence BCA 20,1 vs. 19,2/10 000 osob/rok i stejná mortalita na BCA. V rameni s CXR screeningem zemřelo na BCA 1 213 a v kontrolní skupině 1 230, stejná byla i distribuce TNM stadií a morfologie nádorů [12]. Lze tedy říci, že éra množného screeningu BCA pomocí skiagramu hrudníku byla definitivně uzavřena v roce 2011.

SCREENING POMOCÍ NÍZKOVOLTÁŽNÍHO SPIRÁLNÍHO CT HRUDNÍKU

Vzhledem k výše uvedeným zkušenostem se již v devadesátých letech obrátila pozornost k možnosti vyhledávat asymptomatická stadia BCA pomocí computerové tomografie (CT). Konvenční CT nebylo pro svoji radiační zátěž 7 milisievertů (mSv) a délku expozice vhodné, proto se začalo zkoušet tzv. nízkodávkové CT (Low Dose CT), při kterém byla radiační dávka snížena na 1,6 mSv a k expozici stačil čas jednoho nádechu. Poskytnuté zobrazení je srovnatelné s konvenčním CT a je vhodné

k průkazu ložisek v plicích od velikosti 5 mm. První výsledky dvou malých studií s LDCT byly publikované v roce 1996 a 1998. Kaneko publikoval výsledky screeningu BCA u 1 369 rizikových osob, které měly dvakrát za rok (à 6 měsíců) jak CXR, tak i LDCT. Pomocí LDCT, z celkových 3 457 vyšetření, u nich prokázali 15 BCA, z nichž 11 nebylo na CXR patrných. 14 z 15 BCA byly v TNM stadiu I [13]. Sone [14] publikoval o dva roky později výsledky podobné studie s 3 958 účastníky, kteří podstoupili jednou LDCT a rtg. Pouze 4 z 19 prokázaných BCA pomocí LDCT bylo poznáno i na CXR, 84 % BCA poznanych na LDCT bylo ve stadiu I.

Průkopnicí v prosazení LDCT do screeningu BCA byla v USA profesorka Claudia Henschke a ve Velké Británii profesor John Field. Henschkeová publikovala v roce 1999 výsledky studie ELCAP [15] (Early Lung Cancer Action Project) a v roce 2006 výsledky ELCAP – international [16]. V první studii bylo 1 000 kuřáků starších 60 let vyšetřeno LDCT a RTG. Při vstupním vyšetření byly nekalcifikované noduly prokázány pomocí LDCT u 233 osob (23 %) a pomocí RTG u 68 osob (7 %). Dalším vyšetřením bylo diagnostikováno 27 BCA (na CXR z nich bylo poznáno jen 7), ve stadiu I bylo 23 plicních tumorů, resektabilních bylo 26 nádorů. Celkem byly biopsizovány 4 benigní léze, žádná torakotomie nebyla provedena pro benigní ložisko. Následně byl ELCAP rozšířen do dalších zemí a center (5 zemí, 38 center) jako International ELCAP. 31 567 účastníků studie mělo „vstupní“ LDCT (pozitivní nález byl u 13 %) a 27 456 LDCT s odstupem 7 až 18 měsíců (pozitivní byl u 5 %). BCA byl identifikován u 484 nemocných, z nichž ve stadiu I bylo 85 %.

Nadšení pro novou metodu nebylo univerzální, kritici hovořili zejména o vysokém množství falešně pozitivních nálezů (a jejich důsledcích). Jedním

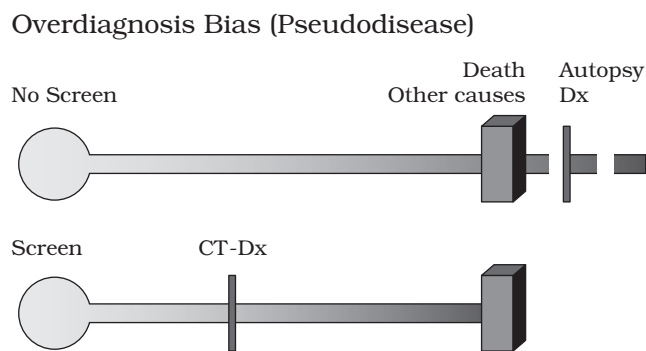
z nich byl i profesor James Jett, který spolu se Swensenem provedl tzv. The Mayo Clinic LDCT studii, kterou publikovali v roce 2005 [17]. V této studii během pěti let sledování 1 520 současných či bývalých kuřáků starších 50 let provedli vstupní a 4 následné LDCT à 1 rok. Během studie bylo na CT prokázáno 3 356 nekalcifikovaných plicních nodulů (95 % z nich bylo benigních) u 1 118 (74 %) vyšetřované populace. Celkem bylo nalezeno 31 BCA při vstupním vyšetření, 34 při ročních kontrolách a 3 BCA byly diagnostikovány v intervalech mezi LDCT vyšetřeními, tzv. intervalové BCA. 61 % BCA bylo v TNM stadiu I. Výsledky této studie srovnali s výše uvedenou studií Mayo program [6,10], zaměřenou na vyhledávání BCA pomocí CXR, s překvapivými závěry, že nedošlo k statisticky významnému „shiftu“ (posunu) k časnějším TNM stadiím a že se ani významně nelišila úmrtnost na BCA prokázaná v následných 4 LDCT od mortality ve studii publikované v roce 1986.

Shrnutí výsledků výše uvedených studií a dalších 3 studií provedených v Německu, Itálii a Japonsku [18,19,20] svědčilo pro cca 4x vyšší záchyt BCA pomocí LDCT ve srovnání s CXR, vyšší resektabilitu nádorů i prodloužení přežití nemocných, nicméně dosud nebyla prokázána efektivita tohoto screeningu na snížení mortality na BCA. Proto se přistoupilo k organizaci randomizovaných studií, které měly tuto krucální otázku zodpovědět. Dvě malé studie [21,22] publikované do roku 2008 nedávaly mnoho nadějí na průkaz snížení mortality, jelikož pomocí LDCT bylo poznáno hodně pokročilých BCA. Přesto se přistoupilo k organizaci randomizované studie skutečně gigantických rozměrů pod názvem National Lung Cancer Screening Trial (NLST), která byla od roku 2002 realizována v USA.

NATIONAL LUNG CANCER SCREENING TRIAL – USA

V NLST bylo randomizováno 53 454 současných kuřáků s více než 30 balíčkoroky nebo exkuřáků zanechavších kouření před méně než 15 roky, ve věku 55 až 74 roků, kteří neměli plicní symptomy ani jiná závažná onemocnění, do ramene s LDCT a do ramene s CXR 3 roky po sobě. Následně byli účastníci studie minimálně 3,5 roku sledování, aniž by byli podrobováni dalším vyšetřením [7]. Nelze se ubránit dojmu, že tvůrci této studie mohli být inspirováni podobnou organizací výše zmíněné Československé study, kdy byli nemocní rovněž po 3leté screeningové fázi (vyšetřování CXR a cytologie sputa) následně další 3 roky sledování. Na LDCT byl za pozitivní považován nález nekalcifikovaného ložiska většího než 4 mm a na CXR nález jakéhokoli nekalcifikovaného ložiska či plicní masy. Během 3 let screeningu byl pozitivní nález LDCT u 39,1 % a CXR u 16 % účastníků. BCA byl prokázán u 3,6 % a 5,5 % ze všech pozitivních nálezů

Obrázek 3: Screening detekuje i regredující, nemaligní či maligní léze, ale život neohrožující tumory [8]



Screening detects cancer (pseudodisease) that would remain subclinical before death from other causes.

na LDCT, respektive na CXR, falešně pozorovaných nálezů bylo tedy 96,4 % a 94,5 % v rameni s LDCT, resp. s CXR. Ve větvi s LDCT a CXR bylo během 6,5 let screeningu a následného sledování prokázáno 1 060, resp. 941 BCA. BCA prokázané LDCT byly v 63 % v TNM stadiu I, zatímco u osob vyšetřovaných CXR byly BCA ve stadiu I pouze u 47,6 % nemocných. Na BCA zemřelo v rameni s LDCT 356 a s CXR 443 nemocných, tedy o 20 % statisticky významně méně. K zabránění jednoho úmrtí muselo být podrobeno screeningu 320 osob.

Organizátoři studie uchovávají části resekovaných BCA k dalším analýzám, včetně molekulárních studií, i porovnání osudu nemocných se screeningem odhaleným nádorem vs. odhaleným díky symptomům. Rovněž tak se uchovávají vzorky krve, moči a sputa k hledání biomarkerů BCA.

Výsledky NLST jsou neustále podrobovány kritickým rozborům, hledajícím limitace této studie. Nejčastěji je zmiňováno chybění „ramene“, ve kterém by rizikové osoby měly „standardní péči“, tedy žádný screening. Stejně tak je zmiňován vyšší „odpad“ účastníků studie v rameni s CXR, tedy u více takto vyšetřovaných měl BCA delší čas k progresi či metastazování bez kontroly CXR. Další otázkou je, zdali lze populaci účastníků studie zahrnout do pojmu „general population“, jelikož u nich byla prokázána 90% adherence k opakovaným vyšetřením, která se prováděla ve velkých centrech, vedených nejlepšími experty na BCA. Stejně tak není jisté, zda by vyšetřovací metody (biopsie, bronchoskopie či chirurgické diagnostické metody), nutné k verifikaci nálezu zobrazovacích metod, byly zatíženy tak malým počtem komplikací, pokud by byly prováděny mimo specializovaná centra. Otázkou je rovněž, zda by bylo operační řešení BCA zatíženo tak malým počtem komplikací, pokud by bylo prováděno rutinně. Během NLST byla perioperační mortalita 1 %, avšak dle dřívějších studií lze odhadovat, že by mohla v rutinní praxi dosáhnout až 4 %. Pokud by v reálném životě byla skutečně perioperační mortalita takto vysoká (4 %), je otázkou, zdali za těchto „standardních“ podmínek bude mortalita na BCA ve „screened group“ významně (o 20 %) nižší než u osob mimo screening.

Účastníci studie NLST byli mladší, lépe edukovaní a povětšinou exkuřáci, tedy odlišní od „general population“ v USA, šlo tedy o tzv. healthy volunteer effect. Průměrný věk, kdy se Američanům diagnostikuje BCA, je 70 let, přičemž pouze 8,8 % účastníků studie NLST bylo ve věku 70–74 let.

Není také jasné, zdali tři po sobě jdoucí LDCT vyšetření jsou dostačující, neboť se prokázalo, že počty BCA zjištěných při prvním, druhém a třetím CT byly obdobné, a tedy že negativní nález na LDCT v jednom roce v žádném případě neimplikuje to, že bude LDCT negativní opět po dalším roce. S tím souvisejí i názory, že by se LDCT mělo opakovat více let po sobě, minimálně do té doby, než se projeví jiné chronické nemoci, limitující očekávanou dobu přežití.

EVROPSKÉ ZKUŠENOSTI Z NEDÁVNÉ DOBY

V roce 2012 byly publikovány výsledky menší studie provedené v Dánsku [23]. 4 104 zdravých kuřáků bylo randomizováno do ramene s 5 ročními LDCT vs. žádný screening. Ve skupině se screeningem bylo diagnostikováno 69 BCA (48 z nich bylo ve stadiu I-IIb), v kontrolní skupině 24 BCA (16 z nich bylo ve stadiu vyšším než IIIA). Během 5 let studie zemřelo ve skupině se screeningem 61 osob, z nich 15 na BCA, v kontrolní skupině zemřelo 42 osob, z nich 11 na BCA. Autoři uzavírají, že se screeningem diagnostikovalo více BCA, častěji v časných stadiích, ale mortalita nebyla ovlivněna.

V randomizované studii DANTE, provedené v Itálii (4 roky LDCT vs. žádný screening), bylo randomizováno 2 472 kuřáků. Po třech letech studie v obou ramenech zemřel stejný počet osob na BCA – 20 – a autoři usoudili, že efekt ve snížení mortality pomocí LDCT je malý [24].

Stále se očekávají (v roce 2016) konečné výsledky největšího evropského trialu NELSON, ve kterém bylo 15 600 rizikových osob randomizováno do větve s opakovaným LDCT v roce 0, 1, 2 a 4 vs. do kontrolní skupiny bez screeningu. Studie by mohla prokázat až 25% snížení mortality ve skupině se screeningem [25]. Rovněž lze předpokládat, že bude podstatně méně falešně pozitivních nálezů, jednak pro zvýšení hranice „pozitivity“ na 10 mm průměru ložiska, nebo 50 mm³ jeho objemu, a jednak pro nutnost průkazu více než 25% zvětšení objemu ložiska na kontrolním LDCT scanu. Počet falešně pozitivních scanů by se tak měl snížit oproti NLST z 27 % na 2,7 % a počet falešně pozitivních nálezů z 95 % v NLST na cca 50 % ve studii NELSON [26].

Hlavním problémem screeningu s LDCT zůstává vysoká falešná pozitivita, kdy až u 43 % účastníků jsou nalezeny nekalcifikované noduly, z nichž je cca 96 % benigních. Nemalý význam má i cena screeningu. Jedno LDCT stojí 300 USD, zatím byla cena jednoho života zachráněného pomocí LDCT stanovena na 19 000 USD, což je méně než záchrana života při screeningu rakoviny prsu, kdy tato cena byla stanovena na 31 000 USD.

Z výše uvedeného vyplývá, že screening pomocí LDCT je schopen detekovat časná stadia BCA a ve studii NLST bylo prokázáno i snížení mortality. Tento závěr menší evropské studie zatím neprokázaly, ale vzhledem k rozsahu a správnému designu NLST studie lze považovat metodu LDCT za vhodnou ke screeningu BCA.

SOUČASNÁ DOPORUČENÍ SCREENINGU PLICNÍ RAKOVINY V EVROPĚ A V USA

V USA je odhadem 7 milionů osob splňujících vstupní kritéria do NLST a asi 94 milionů současných nebo dřívějších kuřáků. Po zvážení všech pro

i proti byl v USA screening BCA pomocí LDCT doporučen poprvé v únoru 2012 Lung Cancer Screening Panel of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a následně (12/2013) i organizací US Preventive Services Task Force viz [27] osobám ve věku 55–80 let. Jejich doporučení mělo „sílu B“, druhé „nejsilnější“, a proto začal být tento screening plně hrazen většinou poskytovatelů zdravotní péče. Nicméně další vznesené námitky – vysoká falešná pozitivita tohoto screeningu, nezajištěná vysoká kvalita LDCT scanů i jejich zhodnocení, nejistá úroveň následné vyšetřovací a léčebné péče v rutinní praxi vedly k tomu, že členové US Federal Agency Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) advisory panel v dubnu 2014 hlasovali proti hrazení BCA screeningu pomocí LDCT. Ale příběh pokračoval tím, že v únoru 2015 tentýž panel expertů (Medicare) v rozporu s předchozím hlasováním vyhlásil, že doporučuje hradit LDCT 1× ročně u silných kuřáků s vysokým rizikem BCA. Z výše uvedeného jasně vyplývá, že rozhodnutí o hrazení tohoto screeningu nebylo černobílé.

Na rozdíl od USA dosud v Evropě takto silné doporučení k provádění tohoto typu screeningu i k jeho úhradě není a současný názor byl nejlépe shrnut v publikaci **ESR/ERS white paper on lung cancer screening** [3]. Autoři v ní opět připomínají výše uvedené limitace LDCT screeningu BCA, z nichž vyzdvihují problém „overdiagnosis bias“, velkého množství falešně pozitivních nálezů a radiační zátěže. Dalším rizikem je i vysoké očekávání účastníků tohoto screeningového programu, které nemusí být naplněno. Totiž ne všichni úspěšně diagnostikovaní díky screeningu přežijí svoji nemoc, mnoho účastníků bude vystaveno následným opakovaným CT a jiným diagnostickým

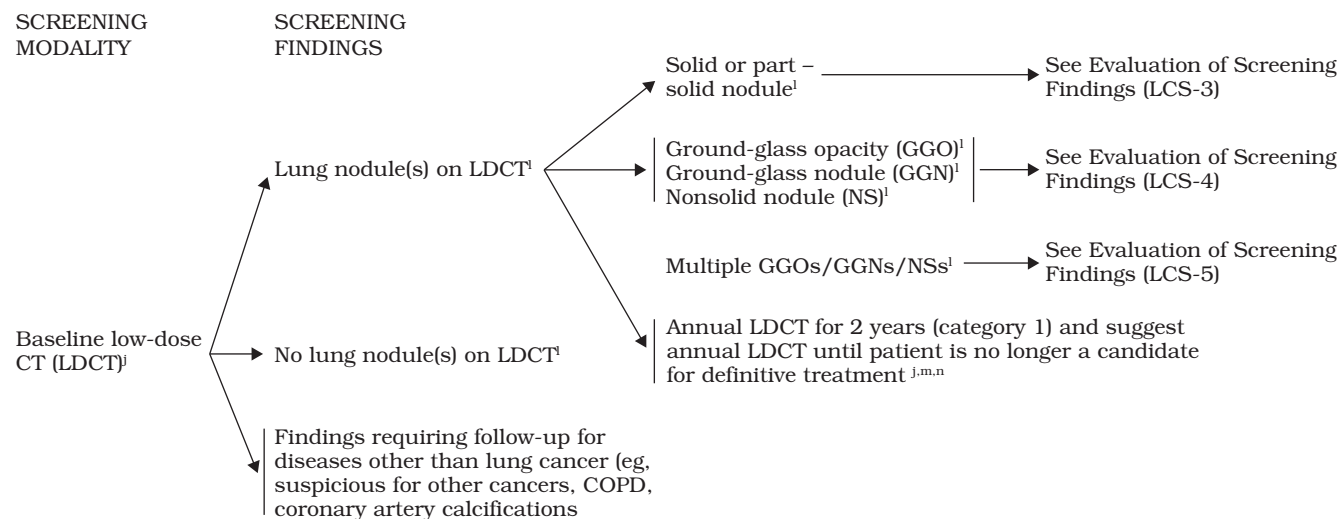
procedurám. Naopak jako pozitivum hodnotí autoři White paper, že dle CT se pozná mnoho jiných nemocí, jako např. kardiovaskulární nemoci, aneuryzmata, emfyzém, intersticiální plicní procesy až v 8 %.

Na závěr autoři formulují následující doporučení:

Screening BCA pomocí LDCT by se měl provádět v rámci studií nebo rutinně, ale v excelentních multidisciplinárních centrech. Vycházejíce z předchozích zkušeností jiných screeningových programů, autoři považují následující požadavky za minimální k tomu, aby se LDCT screening BCA mohl provádět:

- Centra zabývající se screeninem plicní rakoviny musí mít nejlepší odborníky mnoha lékařských disciplín, mezi nimiž musejí být radiologové, pneumologové, onkologové, patologové a hrudní chirurgové.
- Screening musí být provázen programem odnaučování kouření.
- Screening ve vhodném věku musí trvat více let, nedoporučuje se jednorázové vyšetření.
- Vstupní kritéria jsou věk mezi 55 až 80 lety, kouření 30 balíčkoroků, u exkuřáků by měl být interval od ukončení kouření méně než 15 let.
- Do screeningu by neměly být zařazeny osoby s komorbiditami bránícími kurativní léčbě, stejně jako neochotné podstoupit tuto léčbu.
- Screeningová centra musejí být schopna provádět hrudní operace, správně zhodnotit a monitorovat prokázaná ložiska, sledovat i počet falešně pozitivních nálezů a iatrogenních komplikací.
- V centrech musí být počítačový program, hodnotící a dokumentující všechna ložiska na LDCT,

Obrázek 4: Doporučení screeningu plicní rakoviny dle National Comprehensive Cancer Network verze 1/2016



volumetrické hodnocení má přednost před stanovením diametru ložisek.

- 16ti řadý, multidetektorový LDCT má být schopen hodnotit nálezy na 1 mm silných řezech a nezatížit osoby s normální hmotností větší dávkou záření než je 1 mSv, oběžní pak ne větší dávkou než jsou 3 mSv.
- Je potřebné uchovávat všechna data a předávat je do registru screeningů BCA. Vytvoření jednotného evropského registru screeningů BCA včetně založení biobanky a banky plicních scanů je vysoce žádoucí.

Autoři ESR/ERS white paper on lung cancer screening **dále doporučují** ke zvýšení kvality a zvýšení kostefektivit screeningů BCA následující opatření:

- Při zařazování do screeningů by se měly využívat i existující modely predikce rizika vzniku BCA, podobná, jaká publikoval Kovalchik v NEJM v roce 2013 [28]. Účastníky NLST rozdělil do pěti podskupin podle stupně rizika vzniku BCA dle počtu vykouřených cigaret, věku, výskytu BCA v rodině a plicních komorbidit. 5 276 osob s nejnižším rizikem vzniku BCA muselo být podrobeno screeningu, aby se zabránilo jednomu úmrtí, kdežto mezi osobami s nejvyšším rizikem to byla pouze 161. osoba. Podobně chtěl zvýšit „výtežnost“ vyšetření pomocí LDCT i profesor T. L. Petty. V roce 2005 v časopisu CHEST publikovali výsledky screeningů vysoce rizikových kuřáků, kteří měli i spirometricky prokázanou obstrukci. U 86 takových osob prokázali 6 BCA (6,8 %) [28].
- Postupně by se měla dávka radiace snížit na méně než 1 mSv/LDCT vyšetření.
- K zhodnocení dynamiky růstu ložisek doporučují používat volumetrickou techniku a sledovat tumour doubling time.
- K hodnocení LDCT používat systém automatické detekce, sledovat objem nodulu a vždy vypracovat plán dalšího managementu ložisek.
- Screeningové intervaly upravovat podle rizikových modelů.
- Vztít v potaz i další výsledky LDCT, jako je plicní emfyzém či kalcifikace v cévách.
- Současně s LDCT nálezy je třeba sledovat i biomarkery a zahrnout je do dalšího managementu ložisek.

SOUČASNÉ DOPORUČENÍ PRO USA

Podle National Comprehensive Cancer Network [30] verze 1/2016 se doporučuje screening BCA vysoce rizikovým osobám ve věku 55 až 74 let s 30 pack-years kouření, nebo těm, které ukončily kouření před méně než 15 roky. Za vysoce rizikové se považují i osoby nad 50 let s 20 pack-years, které mají navíc další rizikový faktor (rodinná zátěž, radon, profesní rizika aj.). Naopak osobám se středním či s nízkým rizikem se screening dle NCCN

nemá doporučovat, viz obrázek 4. Dle podobného doporučení ATS lze screening u rizikových osob provádět déle, až do věku 79 let.

Při nálezů solidních, částečně solidních ložisek, stejně jako při nálezů „zastření mléčného skla“ (ground glass opacity) se doporučuje buď další opakování LDCT, nebo provedení dalších zobrazovacích metod, jako je PET /CT nebo biopsie či kurativní léčba, viz sdělení na toto téma ve Studia pneumologica 2015 [31].

Kolikrát se má opakovat LDCT není jasné, shoda je asi největší ve třech po sobě jdoucích vyšetřeních, opakovat je lze však i déle, až do dosažení stavu, kdy by radikální léčba nebyla pro nemocné přínosem.

ZÁVĚR

Z výše uvedeného přehledu vyplývá, že máme již dostatek informací o smysluplnosti screeningů BCA pomocí LDCT. Ačkoli zatím v Evropě nebyly publikovány výsledky největší studie NELSON, máme k dispozici údaje ze studií provedených jinde ve světě, a především z americké studie NLST. Domníváme se, že lze souhlasit s doporučením ESR/ERS společnosti a připravovat se na zahájení tohoto screeningů i u nás.

Bez společného postupu pneumologů, radiologů, onkologů, hrudních chirurgů, patologů a dalších odborníků spolu s organizátory našeho zdravotnictví nebude však možno pokročit dále.

Na závěr připojujeme **základní teze ESR/ERS white paper on lung cancer screening** [3]

- Screening plicní rakoviny pomocí nízkodávkového CT snižuje mortalitu.
- Významné americké lékařské společnosti doporučují tento typ screeningů vysoce rizikovým osobám.
- Zatím není v Evropě screening plicní rakoviny ani doporučován, ani hrazen.
- Evropská Radiologická Společnost a Evropská Respirační Společnost doporučují screening plicní rakoviny v rámci klinických studií, nebo jako rutinní klinickou praxi v certifikovaných multidisciplinárních lékařských centrech.
- Vysoce riziková jedinci, splňující potřebná kritéria, mají být zařazeni do dlouhodobých, kontrolovaných programů.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

LITERATURA

1. Tuberkulóza a respirační nemoci, UZIS 2015.
2. <http://globocan.iarc.fr>.

3. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M et al. On behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Respiratory Society (ERS): ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *European Respiratory Journal* 2015; 46(1):28–39.
4. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. *Publichealth papers No. 34. World Health Organization, Geneva* 1968.
5. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, Fong KM, Berg ChD. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 5):S524–S539.
6. Sanderson DR. Lung Cancer Screening: The Mayo Study. *Chest* 1986; 89 (4 Supplement).
7. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395–409.
8. <http://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst-qa>.
9. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23:414–420.
10. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28:746–750.
11. Kubík A, Polák J. Lung Cancer Detection. Results of a Randomized Prospective Study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2428–2437.
12. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306:1865–1873.
13. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201:798–802.
14. Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351:1242–1245.
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99–105.
16. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators: survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355:1763–1771.
17. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259–265.
18. Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222:773–781.
19. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: two-year results. *Lancet* 2003; 362:593–597.
20. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20:911–920.
21. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R et al. Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126:114–121.
22. Blanchon T, Brechot J, Grenier PA. “Depiscan” Group et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low-dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007; 58:50–58.
23. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67(4): 296–301.
24. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5): 445–453.
25. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11 Spec No A: S79–84.
26. Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M et al. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. *Radiology* 2009; 250: 264–272.
27. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>
28. Kovalchik SA et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013; 369(3):245–254.
29. Bechtel J, Petty L et al. Lung Cancer Detection in Patients With Airflow Obstruction Identified in a Primary Care Out-patient Practice. *CHEST* 2005; 127:1140–1145.
30. [nccn.org](http://www.nccn.org) guidelines.
31. Marel M, Kočová E et al. Solitární plicní ložiska na CT vyšetření u rizikové populace. Návrh Doporučeného postupu managementu plicních ložisek u rizikové populace. *Stud Pneumol Phthiseol* 2015; 75(3):102–113.

Došlo: 19. 4. 2016

Adresa:

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
 Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
 V úvalu 84
 155 00 Praha 5
 Česká republika
 e-mail: miloslav.marel@fnmotol.cz

Latentní tuberkulóza

Skupina pracovníků z londýnské Imperial College, britského Medical Research Council a Amerického institutu veřejného zdravotnictví v Bethesda, MD, zpracovala aktuální problematiku latentní tuberkulózy (LTBC) v obsáhlé kritické studii, která se opírá o rozsáhlý soubor 129 citovaných odkazů, vesměs z anglofonní odborné literatury (Esmail H, Barry CE, Zouny DB a Wilkinson RJ: The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Phil Trans Royal Soc B* 2013; 369:20130437). Hlavním cílem studie je kritické posouzení klíčové úlohy LTBC ve finální fázi globální eliminace TBC, kterého má být podle Světové zdravotnické organizace dosaženo v roce 2050, kdy má být incidence TBC snížena na méně než 1 případ TBC na 1 milion světové populace. Tento vytčený cíl hodnotí autoři kriticky a považují jej za vysoce „odvážný“, neboť ještě v roce 2012 byla incidence 1 220 případů na 1 milion celosvětové populace a podle uvedeného plánu by se měla v dalších letech snižovat každoročně o 20 % hlášených případů. Strategie tohoto vývoje má být sledována v mezičasech let 2025 a 2035, kdy bude stále ještě záležet na úspěšné implementaci současných metod kontroly TBC a také na příznivém vývoji socioekonomické úrovně zejména ve státech BRICS, tj. Brazílie, Rusko, Indie, Čína a Jižní Afrika. Snížení globální incidence TBC na současnou úroveň, dosaženou zatím jen v USA a v některých západoevropských státech (100 případů na jeden milion populace), bude však po roce 2035 vyžadovat zavedení nových metodických postupů. Zatímco současné metody kontroly TBC jsou zaměřeny na detekci a léčbu aktivních forem TBC, kritickým faktorem dalšího úspěšného vývoje se stane LTBC, jejíž léčba se stane nejúčinnější cestou k dalšímu snižování incidence TBC. Strážlivý odhad ukazuje, že asi třetina světové populace je dnes postižena inaparentní latentní formou TBC, jejíž léčba dnešními tří až devítiměsíčními režimy není v takovém měřítku proveditelná.

Pozitivní odpověď na tuberkulin, původně ohlášený R. Kochem v roce 1890 jako lék proti TBC, zůstala již po dobu více než 100 let hlavní diagnostickou pomůckou LTBC u asymptomatických jedinců, u nichž nelze prokázat klinickým vyšetřením známky aktivity získaných primárních infekcí. Připomeňme objevitelské studie LTBC českého vojenského lékaře a pozdějšího generála a profesora pražské lékařské fakulty MUDr. Karla Franze (1864–1933), které prováděl v letech 1901–1902. V souboru 723 vyšetřených vojáků-nováčků z Bosny Hercegoviny zjistil febrilní reakci u 465 (64,6 %) jedinců, jako odpověď na podkožní injekci starého tuberkulinu. Během další tříleté prezenční služby došlo v tomto souboru k aktivizaci TBC procesu v 39 (8,4 %) případech a z nich 18 (3,9 %) na

TBC zemřelo. Franz poukázal také na geografické rozdíly v incidenci LTBC, když v kontrolní skupině vojáků-nováčků z východního Maďarska prokázal LTBC jen ve 2,5 % vyšetřených jedinců (Jedlička J.: Vývoj ftiseologie, nauky o tuberkulóze. Česká grafická unie, Praha 1932). V průběhu doby byl podkožní tuberkulinový test a jeho hodnocení podle vzestupu tělesné teploty nahrazen perkutánní a intrakutánní aplikací tuberkulinu (Pirquet 1907, Mantoux 1908) a Kochův starý tuberkulin byl nahrazen proteinovou frakcí získanou z metabolitů *Mycobacteria (M.) tuberculosis* (Purified Protein Derivative, PPD, Seibert 1937). Novým imunodiagnostickým prostředkem se pak staly testy uvolňování gamma interferonu (Interferon-gamma Release Assays, IGRA).

Prevalence infekce v populaci není v současné době hodnocena přímo podle tuberkulinových testů, nýbrž odvozována buď od rizika infekce podle výsledků tuberkulinace dětí školního věku, anebo podle incidence TBC v dané oblasti. Podle výsledků studie WHO z roku 1999 bylo (s výhradami o nedostatku přesných dat) odhadnuto, že asi 32 % světové populace (2,33 miliardy ze 7 miliard) je infikováno *M. tuberculosis*. Spolehlivost výsledků tuberkulinových testů je ovšem limitována jednak metodickými problémy a hodnocením výsledků positivity/negativity podle rozsahu kožní infiltrace, a jednak pak vlivy senzibilizace vyšetřované populace environmentálními mykobakteriemi a BCG vakcinací. Širšímu použití testů IGRA k hodnocení prevalence TBC infekce brání technická náročnost jejich provádění (venepunkce a specializované laboratorní vybavení) a jejich vysoká cena. Jiným přístupem k odhadu LTBC je předpoklad, že každý nemocný s mikroskopicky pozitivní TBC plic je po dobu 2 let zdrojem infekce pro 10 exponovaných jedinců ročně. Tento ukazatel je však v současné době ovlivňován řadou různých okolností, např. dobou zahájení léčby nemocného a její úspěšností, hustotou populace, výskytem HIV infekce, úspěšností kontrolních programů TBC, výskytem lékové rezistence apod. Také genová výbava *M. tuberculosis* vykazuje vývojovou variabilitu a různé mykobakteriální populace mohou vykazovat různé stupně virulence a imunogenity a v důsledku migračních pohybů populace se mohou šířit do různých geografických oblastí. Stanovení přesnějšího odhadu prevalence TBC infekce v populaci je proto velice obtížné a z vysokého počtu infikovaných jedinců nelze zatím spolehlivě vyčlenit osoby, u kterých dojde k aktivizaci dosud klidových TBC infekcí.

Klíčovou úlohu v LTBC zaujímají perzistentní populace *M. tuberculosis*, které přežívají ve fázi inaparentního asymptomatického průběhu infek-

ce v primárních ložiscích, ze které mohou přejít do fáze plné replikační aktivity. Nekroptické nálezy i moderní zobrazovací techniky ukazují, že v orgánových infektech jedinců s LTBC je možno prokázat jak známky progresu, tak i známky jejich následného hojení, které jsou důsledkem aktivizace perzistujících mykobakterií, nebo naopak jejich návratu do dormantní fáze. Předpokládá se také, že i v aktivních TBC ložiscích je přítomen určitý podíl mykobakterií, které mohou přejít z dormantního stavu do fáze plné replikační aktivity. Prevencí tohoto nepředvídatelného vývoje je nezbytnost dlouhodobého podávání antituberkulotik v léčbě aktivních TBC procesů a používání kombinovaných režimů s preparáty účinnými, jak na plně replikující mykobakteriální subpopulace, tak i na perzistentní mykobakteria v dormantní fázi.

Rozdílnost v biologických vlastnostech různých subpopulací *M. tuberculosis* se vysvětluje genetickými změnami původně slabě virulentních kmenů, které provázely člověka jako perzistentní kmenová mikroflóra a vyvolávaly jen neinvazivní chronické nebo latentní formy infekce provázené přirozenou imunitní odpovědí. Virulentní formy se začaly uplatňovat poměrně nedávno, zejména po vzniku industriální revoluce v Evropě. Tyto hypotézy podporují také rozdílnosti ve vlastnostech různých populací *M. tuberculosis*, ve kterých byly geneticky identifikovány linie s rozdílnými biologickými vlastnostmi, např. zvýšenou virulencí nebo rezistencí na antituberkulotika.

V oddíle věnovaném patogenezi TBC uvádějí autoři některé novější poznatky o průběhu LTBC a jejího přechodu do aktivní fáze infekce. Předpokládá se, že v podmínkách nízké prevalence TBC dochází k aktivizaci dosud klidových forem LTBC nejčastěji v prvním roce od primoinfekce, kdy se v průběhu dalších 5–10 let aktivita TBC procesu projeví asi u 12 % infikovaných. Riziko aktivizace LTBC je vysoké zejména u imigrantů z oblasti vysoké zátěže TBC a přetrvává po dobu 10 let i více od příchodu do hostitelské země. Zkušenosti z hromadného snímkování populace také ukázaly, že tzv. fibrózní léze jsou důsledkem asymptomatických subklinických epizod dočasné aktivace a následného návratu do klidové fáze LTBC. Tyto léze mohou v dalším vývoji přejít do plně rozvinutého obrazu floridní TBC a některé studie ukazují, že až 70 % jedinců s nově zjištěnou TBC mělo v anamnéze fibrózní léze na plicích.

Při přechodu LTBC do klinické formy aktivní TBC se uplatňují predispoziční faktory a spouštěcí mechanismy provázené imunosupresí, jako jsou zejména HIV, podvýživa, chronické postižení ledvin, diabetes a další, které mohou být vzájemně kombinovány. Věk infikovaného jedince je jedním z určujících faktorů vývoje a průběhu LTBC. Vysoké riziko vzniku aktivní TBC je u dětí do 2 let věku – ve věku 5–10 let je naopak riziko nízké a zvyšuje se pak u adolescentů a mladých jedinců, v důsledku imunoendokrinních procesů, provázených změnami rovnováhy mezi prekuzory pohlav-

ních hormonů a glukokortikoidy. Vyšší hodnoty notifikace TBC v jarních a letních měsících se vysvětlují karencí vitamínu D, který má protizánětlivý efekt a jehož syntéza v kůži je vlivem nedostatku slunečního záření v zimních měsících omezena. Na zvýšených hodnotách incidence TBC v jarních měsících a v létě se mohou podílet také prodělané respirační virové infekce, jak např. ukázalo zvýšení incidence TBC po chřipkové pandemii v roce 1918. Progrese TBC infekce může být také hypoteticky ovlivňována genetickou variabilitou *M. tuberculosis*, v různých mykobakteriálních populacích, které vykazují změněné biologické vlastnosti, např. zvýšenou virulencí nebo imunitou.

Současný přístup k léčbě LTBC je cílen na jedince s vysokým rizikem onemocnění, především na osoby v úzkém kontaktu s TBC zdrojem a nemocné v imunosupresi. V preventivním režimu se podává po dobu 6–9 měsíců isoniazid, v kombinaci s rifampicinem nebo rifapentinem se léčba zkracuje na 3 měsíce. V této kombinaci se využívá vysokého sterilizačního účinku obou léků rifamycinové řady, který může být navíc ještě potencován pyrazinamidem (jeho použití je však omezeno jeho toxicitou a vedlejšími účinky); úloha isoniazidu je zde zanedbatelná, neboť působí na plně životné mykobakteriální populace, ne však na jejich dormantní formy. V blízké budoucnosti by se mohla v preventivní terapii LTBC uplatnit nová antituberkulotika, jako např. Bedaqualin, Sutezolid, moxifloxacin, nebo deriváty imidazolu. Hlavním problémem preventivní léčby LTBC je však rozhodnutí, u kterých asymptomatických a klinicky zdravých jedinců mají být dlouhodobě podávána antituberkulotika zatížená mnohdy toxicitou a vedlejšími účinky. Dalším dosud nevyřešeným problémem zůstává kontrola účinnosti této léčby, kde se rýsují možnosti využití biomarkerů, např. testu 18-F fluorodeoxyglukózy, kterým se prokazuje zvýšená metabolická aktivita neutrofilů a makrofágů. Tento test byl již ověřen při antituberkulotické léčbě floridních i inaktivních TBC ložisek.

Zcela novým přístupem k prevenci aktivace LTBC jsou zatím pokusné studie vakcinace infikovaných asymptomatických jedinců. Dosavadní výsledky však nejsou uspokojivé a svědčí o nedostatečných znalostech imunologických mechanismů, které provázejí aktivizaci dosud asymptomatických forem LTBC. Vážné nebezpečí vidí autoři zejména ve vzniku Kochova fenoménu, který by mohl vyvolat nekontrolovanou imunopatologickou reakci v dosud klidných TBC infektech a jejich následnou progresi. Autoři studie zmiňují také již probíhající klinickou studii účinku subjednotkové vakcíny připravené z *M. tuberculosis*, aplikované po jednom měsíci léčby LTBC antituberkulotiky, která by měla vést ke sterilizaci latentních ložisek a současně i dosáhnout zkrácení doby léčby.

MUDr. Milan Kubín, DrSc.
Hygienická stanice hl. m. Prahy