
ISSN 1213-810X
ČÍSLO 3

STUDIA

ČERVEN 2022
ROČNÍK 82

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
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 Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. 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 300,- Kč/12,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 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: Karcinom plic – nové přístupy k adjuvantní a neoadjuvantní léčbě	79
J. Skříčková, K. Hejduk, O. Májek, M. Vašáková, I. Peterová-Čierná: Program časného záchytu karcinomu plic	81
J. Herzinger, V. Hytych, J. Mališ, L. Dundelová, J. Čermák, K. Česlarová, A. Tašková: Chirurgická cytoredukce s HITHOC v multimodálním léčebném schématu terapie maligního pleurálního mezoteliomu	85
M. Marel, L. Fila, L. Valentová Bartáková, D. Rakita, L. F. Casas Mendez, D. Trnková, A. Zajacová: Covidové pneumonie v 1. a 4. vlně pandemie u nemocných přijatých na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a FN Motol	92
J. Tisančinová, I. Míšková, K. Papugová, V. Konopáč: Inhalační antibiotika v terapii těžké pneumonie	101
N. Šťastná: Jaké je centrum cystické fibrózy v norském Oslu aneb Ph. D. stáž na severu Evropy	116

Contents

M. Pešek: Lung cancer – new approaches to adjuvant and neoadjuvant treatment	79
J. Skříčková, K. Hejduk, O. Májek, M. Vašáková, I. Peterová-Čierná: Early lung cancer detection program	81
J. Herzinger, V. Hytych, J. Mališ, L. Dundelová, J. Čermák, K. Česlarová, A. Tašková: Cytoreductive surgery with HITHOC in multimodality treatment for malignant pleural mesothelioma	85
M. Marel, L. Fila, L. Valentová Bartáková, D. Rakita, L. F. Casas Mendez, D. Trnková, A. Zajacová: COVID pneumonia in patients admitted to the Department of Pneumology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Motol during the first and fourth pandemic waves	92
J. Tisančinová, I. Míšková, K. Papugová, V. Konopáč: Inhaled antibiotics in the treatment of severe pneumonia	101
N. Šťastná: PhD. internship at the center for cystic fibrosis in Oslo, Norway	116

Karcinom plic – nové přístupy k adjuvantní a neoadjuvantní léčbě

M. Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

Karcinom plic zůstává nadále jednou ze závažných kapitol medicíny i lidské společnosti celosvětově. V roce 2020 bylo toto onemocnění diagnostikováno u 2,2 milionu pacientů celosvětové populace a 1,8 milionu lidí na toto onemocnění zemřelo. Pravděpodobnost onemocnění u muže tímto nádorem je aktuálně 1/15 a u ženy 1/17, bez ohledu na kuřácký status. U kuřáků obou pohlaví je tato pravděpodobnost ještě vyšší. Kouření cigaret je zodpovědné za více než 80 % případů karcinomu plic. Více než jedna čtvrtina všech onemocnění se objeví do 60 let věku postižených. Analýzy americké a čínské populace dokládají pokles incidence karcinomu plic v důsledku zanechání kouření. Nicméně v obou zemích stoupá výskyt této nemoci ve skupině mladých žen do 45 let – nekuřaček. K rizikovým faktorům, které jsou pravděpodobnou příčinou tohoto jevu, patří pasivní kouření, expozice radonu, azbestu, znečištěnému životnímu prostředí, genetické predispozice a interakce rizikových faktorů s hormony. Publikace Mount Sinai Medical Center dokládá, že více než 90 % těchto onemocnění mladých nekuřaček trpí karcinomy, které obsahují řídicí mutace, a většina těchto nemocných může být účinně léčena biologicky cílenou léčbou. Vyšetření nádorové tkáně metodou sekvenace nové generace se tak stává nezbytnou součástí diagnostiky a klíčem k cílené léčbě, podobně jako vyšetřování exprese PD-L1 je stále využíváno jako rutinní součást algoritmů léčby imuno-onkologické.

Využití biologicky cílené léčby u nádorů řízených onkogenními genetickými změnami i podávání imuno-onkologické léčby preparáty, jako jsou nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab, znamenalo zlepšení výsledků léčby u pokročilých metastazujících NSCLC nejprve ve druhé i v dalších léčebných liniích. Postupně se tato léčba spolu s využitím dalších preparátů, jako jsou ipilimumab a cemiplimab, dostává k nemocným jako léčebná modalita v první linii systémové léčby, či durvalumab jako adjuvantní léčba po konkomitantní chemoradioterapii.

Průlomový význam pro léčbu pokročilého metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii mají studie KEYNOTE 24, KEYNOTE 407 a KEYNOTE 189, v nichž byla prokázána účinnost

imuno-onkologické léčby, případně v kombinaci s chemoterapií u nemocných se skvamózními i neskvamózními karcinomy, benefit byl prokázán i u nemocných s metastázami do jater i s metastázami do mozku. Dále sem patří studie IMpower 150 s využitím kombinace chemoterapie, atezolizumabu a bevacizumabu, zde byl prokázán i přínos u nemocných dříve léčených pro EGFR/ALK řízené karcinomy plic.

Kombinace chemoterapie s nivolumabem a s ipilimumabem – studie Check – Mate 9LA prokázala významný přínos této léčby v porovnání se standardní chemoterapií, bez ohledu na TPS skóre PD-L1 nádorové tkáně.

Také biologicky cílené terapie u karcinomů řízených mutacemi genů EGFR či translokacemi genů ALK a ROS1 přinesly násobné zvýšení frekvence léčebných odpovědí i parametrů celkového přežití nemocných v porovnání s kombinovanou chemoterapií. Také v této oblasti se však publikované výsledky týkají nemocných s pokročilými metastazujícími nemalobuněčnými karcinomy plic. Na rozdíl od pokročilých stadií nádorových onemocnění, kde je benefit imuno-onkologické i biologicky cílené léčby přesvědčivě doložen, a tato léčba patří k zavedeným léčebným postupům, u nádorů časných stadií je v současnosti reálná situace jiná.

Časná i lokálně pokročilá stadia NSCLC, kde jako základní léčebná metoda přicházejí v úvahu léčba chirurgická s případnou adjuvantní chemoterapií, mají v horizontu let neměnné výsledky. Podobně je tomu i u chemoterapie, podávané u časných stadií NSCLC v neoadjuvantním – předoperačním režimu.

Obecně platí, že přežití nemocných operovaných pro NSCLC je významně horší, než je tomu u nemocných operovaných pro časná stadia karcinomů prsu, kolon či prostaty. Přínos dosavadní adjuvantní chemoterapie u NSCLC v porovnání s délkou života nemocných bez adjuvantní chemoterapie je, pokud jde o dosažení pětiletého přežití, cca 5,4 %. Prognóza nemocných s lokálním, regionálním či systémovým pooperačním relapsem bývá velmi nepříznivá. I když je radikální chirurgická léčba základem léčby NSCLC v časných stadiích,

je zde očividná potřeba zlepšit časnou systémovou kontrolu těchto onemocnění.

V roce 2020 byl schválen FDA jako adjuvantní léčba radikálně resekovaných NSCLC s řídicí mutací EGFR osimertinib, o necelý rok později byl v této indikaci schválen atezolizumab. Zlepšení výsledků přežití nemocných s NSCLC po operaci prokázaly i studie s použitím adjuvantně podávaného pembrolizumabu – studie PEARLS/ KEYNOTE 091, bylo doloženo významné zlepšení DFS, data k hodnocení celkového přežití ještě nejsou zralá.

Alternativou chirurgické léčby u lokálně pokročilých NSCLC je konkomitantní chemoradioterapie. Pozitivní přínos, který je již využíván v praxi, prokázala studie PACIFIC s adjuvantním podáváním durvalumabu. Řada dalších studií, zaměřených na využití kombinací chemoterapie s radioterapií a s imuno-onkologickou léčbou, v současné době probíhá.

Objevují se také první výsledky studií zaměřených na imuno-onkologickou léčbu, podávanou jako indukčně-neoadjuvantní léčbu v časných stádiích onemocnění před plánovaným chirurgickým výkonem.

Neoadjuvantní léčba – chemoterapie v kombinaci s nivolumabem – studie Check Mate 816 vedla k významně vyšší frekvenci patologických kompletních remisí nemoci, ke snížení objemu resekované plicní tkáně, i k prodloužení časů do progresu onemocnění.

Závěrem je možné konstatovat, že v poslední době dochází k významným pokrokům v účinnosti léčebných postupů u nemalobuněčných karcinomů plic, především v pokročilých stádiích, a jsou zde již i schválené a využívané postupy a léky v adjuvantní léčbě. Jako nadějně se jeví i studie zaměřené na kombinace radioterapie, včetně SBRT s imuno-onkologickou léčbou, jakož i adjuvantní chemoterapie kombinovaná s nivolumabem.

Rok 2021 je rokem, kdy vstoupila v platnost nová klasifikace WHO nádorů plic. Ve svých důsledcích nepochybně přinese další rozšíření našich diagnostických obzorů v oblasti precizace diagnostiky a věřme, že přispěje i k dalšímu zlepšování výsledků terapie této mimořádně heterogenní skupiny nádorových onemocnění.

Program časného záchytu karcinomu plic

J. Skříčková¹, K. Hejduk², O. Májek², M. Koziar Vašáková³, I. Peterová-Čierná⁴

¹Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno;

²Národní screeningové centrum, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
a Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno;

³Pneumologická klinika I. LF a FTN;

⁴Plicní ambulance, Brandýs n. L.

SUMMARY

Early lung cancer detection program

The epidemiology of lung cancer is related to cigarette consumption. The risk of the disease increases with the number of cigarettes smoked. In smokers, the relative risk is 22.4, rising to 50 in heavy smokers, that is those smoking more than 25 pack-years. Most lung cancer cancers are only detected when advanced, meaning that surgery or other active treatment options are no longer possible.

The early lung cancer detection program primary goal is early and accurate diagnosis which, together with adequate subsequent therapy, should reduce deaths from the disease. At present, the burden of this disease is rather high in the Czech Republic, with most patients being diagnosed with advanced stage disease and inoperable tumors.

For mortality reduction, screening for lung cancer in high risk groups is of key importance, as cases with less advanced disease and operable tumors may be identified.

Keywords: lung cancer, disease risk, screening, early diagnosis, low-dose CT

SOUHRN

Epidemiologie karcinomu plic souvisí se spotřebou cigaret. Riziko onemocnění se zvyšuje s množstvím vykouřených cigaret. Relativní riziko u kuřáků je 22,4, u velmi silných kuřáků s náloží větší než 25 balíčkoroků může dosahovat až 50. Většina případů karcinomu plic se zachytí ve fázi pokročilého onemocnění, kdy již není možná operace a někdy ani jiné aktivní způsoby léčby.

Primárním cílem programu časného záchytu karcinomu plic je časná a přesná diagnóza daného onemocnění, která povede v kombinaci s vhodnou navazující léčbou ke snížení mortality v důsledku tohoto onemocnění. Česká republika je v současné době výrazně zatížena tímto onemocněním a většina pacientů má v době diagnózy pokročilé stadium nemoci a nádor již není operovatelný.

Zásadní význam pro snížení úmrtnosti na karcinom plic má právě vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách, což vede k záchytu tohoto onemocnění v nízkém stadiu, kdy je nádor operabilní.

Klíčová slova: karcinom plic, riziko onemocnění, screening, časná diagnostika, low-dose CT

ÚVOD

Rozhodování o léčbě nemocného s karcinomem plic se odvíjí od klinického stadia onemocnění, morfologické diagnózy, vyšetření prediktivních markerů, celkového klinického stavu a přihlížet se musí i k přání dobře informovaného pacienta. Přesně provedená diagnostika má zásadní význam pro další osud nemocného s karcinomem plic.

Vzhledem k tomu, že plicní tkáň má málo senzitivních zakončení a plice mají velkou kompenzační

schopnost, přichází většina nemocných poprvé k lékaři s příznaky (bolest na hrudníku, kašel, dušnost, vykašlávání krve...). A pokud jsou přítomny příznaky, jedná se o pokročilé onemocnění [1].

Výskyt i mortalita karcinomu plic stoupají. Vztah s kouřením je velmi úzký, až 90–95 % nemocných tvoří kuřáci. Epidemiologie karcinomu plic souvisí se spotřebou cigaret. Riziko onemocnění se zvyšuje s množstvím vykouřených cigaret. Relativní riziko u kuřáků je 22,4, u velmi silných

kuřáků s náloží větší než 25 balíčkoroků může dosahovat až 50. Výskyt karcinomu plic je u této populace asi 0,4–2,7 %. Většina případů karcinomu plic se zachytí ve fázi pokročilého onemocnění, kdy již není možná operace a někdy ani jiné aktivní způsoby léčby [2,3].

Již mnoho let trvají snahy o zlepšení časné diagnostiky této zákeřné nemoci. Programy časné diagnostiky karcinomu plic navazují na řadu studií, které byly prováděny v různých státech od 60. let minulého století a v poslední době byly inovovány s použitím modernější techniky. Největší byly publikovány v 80. letech a patří mezi ně i tzv. Kólinská studie a tři rozsáhlé studie amerických center (John Hopkins, Memorial Sloan Kettering a Mayo Clinic), které používaly skiagram hrudníku a cytologii sputa jako screeningové testy. V tehdejších poměrech se prokázalo zvýšení počtu operovaných, ale v dlouhodobém sledování se neprokázalo zlepšení přežívání aktivně sledovaných nemocných. Studie byly kritizovány z pohledu metodiky, protože určité screeningové přístupy byly použity v obou ramenech, jen 30 % úmrtí bylo doloženo sekčně a nebyly hodnoceny komplikace léčby. Velmi pozitivně dopadly japonské kontrolované studie na rozsáhlé populaci, kdy čtyři z pěti měly pozitivní výsledky. Studie publikované v letech 1999 až 2001 ukázaly snížení relativního rizika úmrtí na karcinom plic od 0,40–0,72 při použití skiagramu hrudníku [4,5].

V japonských, amerických a německých studiích ze začátku nového tisíciletí byly použity nízkodávkové CT (LDCT) přístroje. Tyto studie neprokázaly „cost-benefit“ efekt, i když dosáhly snížení pokročilých forem onemocnění v době diagnostiky, zvýšení operability a prodloužení přežívání v krátkodobém horizontu. To, že tyto studie neprokázaly jednoznačný „cost-benefit“, je s největší pravděpodobností způsobeno tím, že ekonomická rozvaha byla dělána na chemoterapeutické režimy, které jsou levnější než ty, které jsou užívány v současnosti [5].

Rozsáhlá randomizovaná anglicko-americká studie PLCO (prostate, lung, colorectal and ovary) Trial, která hodnotila význam ročního provádění skiagramu hrudníku při současném screeningu karcinomu prostaty, kolorekta a ovaria, také neprokázala snížení mortality na karcinom plic [6].

Jednou ze zásadních studií byla Studie NLST (National Lung Screening Trial, USA). Byla ukončena v roce 2011, účastnilo se jí celkem 53 456 účastníků, kteří byli aktivní nebo bývalí těžcí kuřáci a jejich věk spadal do rozmezí 55–74 let. Byla srovnávána efektivita screeningového vyšetření s využitím RTG snímku (kontrola) a nízkodávkového CT hrudníku (LDCT). Lepších výsledků dosahuje detekce karcinomu pomocí LDCT, kdy dochází k odhalení nádorových ložisek v raném stadiu mnohem častěji ve srovnání s rentgenovým snímkem. Účastníci podrobení screeningu s využitím LDCT měli o 20 % nižší riziko úmrtí v důsledku

karcinomu plic než účastníci, kteří podstoupili rentgenové vyšetření hrudníku [7].

Významnou evropskou studií časné detekce karcinomu plic je evropská studie NELSON, jejíž mortalitní výsledky byly zveřejněny v Torontu 25. září 2018. Do programu bylo zahrnuto celkem 15 792 osob. Jednalo se o asymptomatické pacienty s vysokým rizikem karcinomu plic. Pacienti byli rozděleni do dvou ramen v poměru 1:1. Pacienti z prvního ramene podstoupili vyšetření CT při zařazení do studie, následně po jednom, třech a pěti a půl letech. Účastníci ve studijním ramenu podstoupili screening na začátku, 1, 3, 5 let po randomizaci. Byli ve většině případů sledováni po dobu 10 let. Studie ukázala snížení úmrtnosti na rakovinu plic, a to zejména u mužů, o 26 % (95% interval spolehlivosti 9 až 41 %) [8,9].

Vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách v České republice

Prvního ledna 2022 byl spuštěn program vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách i v České republice. Na základě výše uvedených studií NLST a NELSON byla vybrána jako nejvhodnější cílová populace kuřáci (současní či bývalí), jejichž kuřácká minulost čítá alespoň 20 balíčkoroků, a jsou ve věku 55–75 let. Na podkladech studií NLST a NELSON, které jsou aktuálně v oblasti ověřování účinnosti screeningu karcinomu plic nejvýznamnější, se jeví jako vhodné screeningové vyšetření k detekci karcinomu plic low-dose CT (LDCT, technika CT využívající sníženou dávku záření). Jedná se o metodu výpočetní tomografie, která využívá snížené dávky záření, a představuje tedy sníženou radiační zátěž pro pacienta.

Primárním cílem programu časného zachytu karcinomu plic je časná a přesná diagnóza daného onemocnění, která povede v kombinaci s vhodnou navazující léčbou ke snížení mortality v důsledku tohoto onemocnění. Česká republika je v současné době výrazně zatížena tímto onemocněním a většina pacientů má v době diagnózy pokročilé stadium nemoci a nádor již není operovatelný. Navzdory významnému vývoji v onkologické léčbě přežití těchto pacientů zůstává nízké a pěti let od stanovení diagnózy se dožije dle literatury přibližně 5 % nemocných (pětileté přežití se s ohledem na zdroj mírně liší, pohybuje se však okolo zmíněných 5 %). Z aktuálně dostupných údajů ÚZIS je celkové pětileté přežití pacientů s bronchogenním karcinomem v ČR o něco vyšší a dosahuje více než 10 %, i přesto patří bronchogenní karcinom mezi diagnózy se špatnou prognózou [2].

Časná a přesná diagnóza bronchogenního karcinomu je nezbytná zejména pro zahájení léčby v rané fázi onemocnění, kdy nádor ještě nemetastazoval do okolních tkání a pacient může podstoupit chirurgický zákrok. Pokud je onemocnění odhaleno v raném stadiu (I. stadium), přibližně 60 % pacientů se dožije pěti let od stanovení diagnózy, v II. stadiu je toto procento nižší (30 %) a u pozdních

stadií dosahuje přežití řádově jednotek procent. Přínos časně diagnostiky je tedy zcela zásadní a může významně prodloužit život pacientů a v některých případech také vede k vyléčení onemocnění [2,5].

Určitým rizikem programu je radiační zátěž, která odpovídá přibližně 1,5 mSv na jedno vyšetření, což je ale dávka nízká, v podstatě zanedbatelná. Je nicméně skutečností, že u pacienta může dojít k tzv. overdiagnosis, tedy detekci onemocnění, která by zdraví pacienta nijak neovlivnila (pacient by před klinickou manifestací pravděpodobně zemřel z jiné příčiny). Takového pacienta tedy vystavujeme zbytečnému vyšetřování a léčbě, které ho mohou poškodit, proto je třeba, aby každý pacient vstupující do programu byl řádně poučen o tomto riziku [10].

V České republice představují cílovou populaci programu kuřáci (současní či bývalí), jejichž kuřácká minulost čítá alespoň 20 balíčkoroků a jsou ve věku 55–74 let. Velikost populace ČR v dané věkové kategorii je dle dat ČSÚ přibližně 2,6 mil. osob a podmínku kuřáctví splňuje dle přiložených rozvah založených na demografických datech a výběrových šetřeních přibližně 500 000 vysoce rizikových osob [10].

Program byl spuštěn 1. 1. 2022. Koncem roku 2021 a na počátku letošního roku byl představen laické i odborné veřejnosti. Do procesu programu časněho záchytu karcinomu plic jsou zapojeni praktičtí lékaři pro dospělé, ambulantní pneumologové a radiologická pracoviště Komplexních onkologických center (KOC), kde bude probíhat návazná pneumoonkochirurgická péče dle stávajících standardů. Vyhledávání karcinomu plic je spojeno i s osvětovou kampaní, jejímž cílem je zvýšení povědomí v populaci, jednak o riziku vzniku

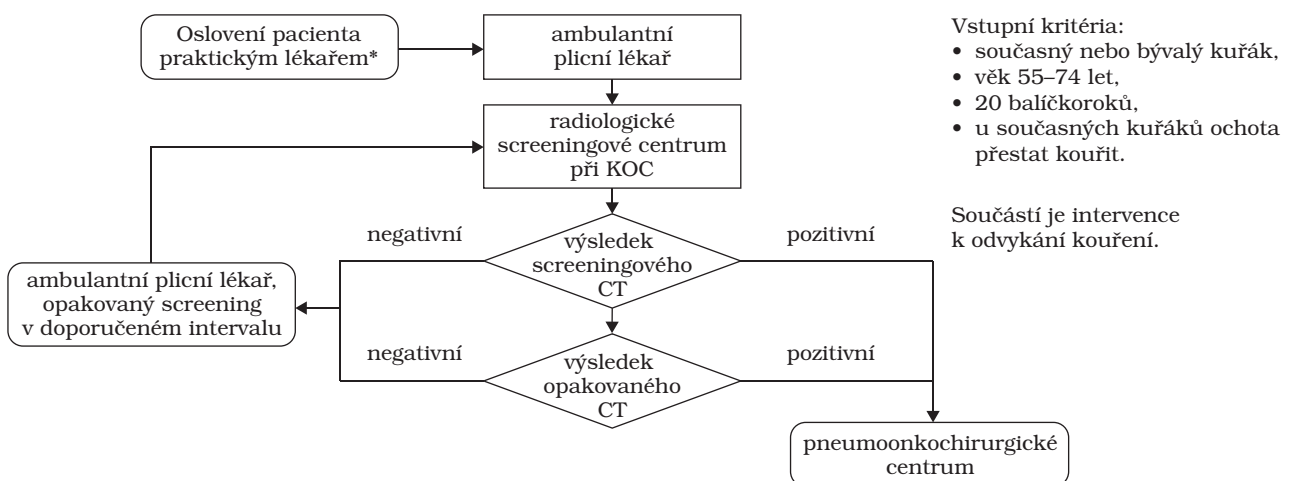
karcinomu plic na základě kouření a pozitivním efektu ukončení kouření, jednak o vlastním programu časněho záchytu za účelem zvýšit účast cílové populace [10].

Místem primárního kontaktu jsou praktičtí lékaři pro dospělé, kteří vyhledávají rizikové osoby (věk, kuřáctví v anamnéze) a cíleným rozhovorem ověří zátěž (20 balíčkoroků). Praktičtí lékaři odesílají osoby splňující kritéria k ambulantnímu pneumologovi. Ambulantní pneumologové provádějí cílené plicní vyšetření, vylučují jiné závažné onemocnění, případně doplňují vhodnou diagnostiku dle stáva-

Tabulka 1: Radiologická pracoviště, která prošla akreditací k provedení nízkodávkového CT. V průběhu roku 2022 bude tento seznam inovován a doplňován (viz www.pneumologie.cz)

• Fakultní nemocnice Bulovka
• Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
• Fakultní nemocnice v Motole
• Fakultní Thomayerova nemocnice
• Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
• Fakultní nemocnice Plzeň
• Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
• Krajská nemocnice Liberec, a. s.
• Fakultní nemocnice Hradec Králové
• Fakultní nemocnice Brno
• Nemocnice Jihlava, p. o.
• Fakultní nemocnice Olomouc
• Nemocnice AGEL Nový Jičín, a. s.

Obrázek 1: Navržený algoritmus programu



* Ve specifických případech je možné přímé odeslání osob splňujících vstupní kritéria praktickým lékařem na radiologické centrum a dále pak koordinuje následnou péči

jících pravidel. Ambulantní pneumolog také provádí základní intervenci k zanechání kouření a hodnotí vhodnost účasti klienta k léčbě v centru pro odvykání kouření. Vhodné osoby pro pokračování vyšetřovacího algoritmu jsou odesílány do akreditovaného radiodiagnostického centra. Jejich seznam je v tabulce 1.

Radiodiagnostické vyšetření LDCT je prováděno dle metodiky Národního radiologického standardu na radiologickém pracovišti pomocí CT přístroje a splňuje kritéria pro časný záchyt karcinomu plic. Odborný lékař – radiolog hodnotí a popisuje snímek. Výsledky vyšetření předá radiologické pracoviště ambulantnímu pneumologovi nebo praktickému lékaři v situacích, kdy tento pacienta na vyšetření odeslal (obrázek 1) [10].

Ambulantní pneumolog získává výsledek LDCT z radiologického pracoviště a dále koordinuje proces časného záchytu. V případě negativního výsledku je referován pacient na následující LDCT, v doporučeném schématu screeningového vyšetření v dalším roce a poté po 2 letech. Při nejistém výsledku je pacient referován na opakovanou LDCT v kratším intervalu dle charakteru nálezu. Při pozitivním výsledku je pacient referován na pneumonochirurgické pracoviště k odbornému konziliu v rámci mezioborového týmu a k dalším vyšetřením. Odborná pneumonochirurgická péče dle stávajících standardů pak probíhá beze změny [10]. Algoritmus programu vyhledávání karcinomu plic je znázorněn a popsán na obrázku 1.

ZÁVĚR

Domníváme se, že program časného záchytu karcinomu plic bude mít zásadní význam pro snížení úmrtnosti na toto onemocnění, protože povede k jeho záchytu v nízkém stadiu, kdy je nádor většinou vyléčitelný.

LITERATURA

1. Adam Z, Vorlíček J a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Grada Publishing, a. s., 2004.
2. Dušek L, Malúšková D, Mužík J, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. Současné trendy v léčbě karcinomu plic, Speciál. Onkologická Revue 2016; 8:7–11.
3. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Husell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 2017; 7(9):170070.
4. Kubík A, Polák J. Lung Cancer Dtection. Results of the randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2428–2437.
5. Skříčková J, Kolek V a kol. Základy moderní pneumonologie. Druhé rozšířené vydání. Maxdorf, Praha 2017, s 561.
6. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality. The prostate, Lung, Colorectal, and Ovaria (PLCO) Randomized Trial. *JAMA* 2011; 306(17):1865–1873. doi. 10.1001/jama.1591.21.
7. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design 1. *Radiology* 2011; 258(1):243–253.
8. Horeweg N, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1342–1350.
9. Harry J, de Koning HJ, Carlijn M, van der Aalst CM, A. de Jong PA, Scholten ET, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382:503–513 DOI: 10.1056/NEJ-Moa1911793.
10. <https://www.mzcr.cz/metodika-realizace-populacniho-pilotniho-programu-casneho-zachytu-karcinomu-plic/> 2.12.2020

Došlo: 6. 6. 2022

Adresa:

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a TBC
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
Česká republika
e-mail: skrickova.jana@fnbrno.cz

Chirurgická cytoredukce s HITHOC v multimodálním léčebném schématu terapie maligního pleurálního mezoteliomu

J. Herzinger¹, V. Hytych¹, J. Mališ¹, L. Dundelová², J. Čermák¹,
K. Česlarová¹, A. Tašková¹

¹Klinika hrudní chirurgie, Thomayerova nemocnice;

²Klinicko-farmakologická jednotka, Thomayerova nemocnice

SUMMARY

Cytoreductive surgery with HITHOC in multimodality treatment for malignant pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma is known as an aggressive and resistant tumor originating in serous structures that is caused by long-term persistence of asbestos fibers. Despite strict and preventive measures in the production of asbestos-containing materials, the incidence of malignant pleural mesothelioma has been rising globally. Its incidence in Western Europe had been expected to peak in 2020 but malignant mesothelioma was among many health issues overshadowed by the COVID-19 pandemic. Very poor prognosis and rapid progression of the disease call for search for innovative approaches. The course of the disease is significantly improved by several multimodality treatments that should be considered in patients diagnosed with malignant pleural and/or peritoneal mesothelioma. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intrathoracic chemotherapy is a safe approach increasing the median survival of patients. The combination is a potential curative method of choice in a highly selected group of patients with both primary and secondary pleural malignancies.

Keywords: malignant pleural mesothelioma, cytoreductive surgery, extrapleural pneumonectomy, pleurectomy/decortication, extended pleurectomy/decortication, hyperthermic intrathoracic chemotherapy

SOUHRN

Maligní pleurální mezoteliom (MPM) je agresivní nádor, vycházející ze serózních struktur a má svůj původ v dlouhodobé iritaci těchto tkání vlákny azbestu. I přes preventivní a striktní opatření ve zpracování materiálů obsahujících azbest, incidence mezoteliomu celosvětově stoupá. Na rok 2020 byl v západní Evropě očekáván nejvyšší výskyt tohoto nádoru, nicméně pandemie covid-19 zastínila nejen problematiku maligního mezoteliomu [1]. Nepříznivá prognóza a rychlá progresse onemocnění nutí k hledání inovativních postupů. Signifikantní zlepšení průběhu nemoci přináší více režimů multimodální terapie, které by měly být zváženy u pacientů s diagnózou maligního mezoteliomu pleury i peritonea [2,3,4,5]. Cytoredukční chirurgie (CRS) v kombinaci s perioperační intratorakální chemoterapií (HITHOC) je bezpečný a medián přežití zvyšující postup. CRS+HITHOC reprezentuje možnou léčebnou „metodu volby“ u selektovaných pacientů s primárními i sekundárními pleurálními malignitami [6].

Klíčová slova: maligní pleurální mezoteliom (MPM), cytoredukční chirurgie (CRS), extrapleurální pneumonektomie (EPP), pleurektomie-dekortikace (P/D), rozšířená pleurektomie-dekortikace (EPD), hypertermická intratorakální chemoterapie

ÚVOD

Nepříznivá prognóza maligního pleurálního mezoteliomu (MPM) je hlavní motivací v hledání úspěšnějších způsobů léčby. Kombinace známých léčeb-

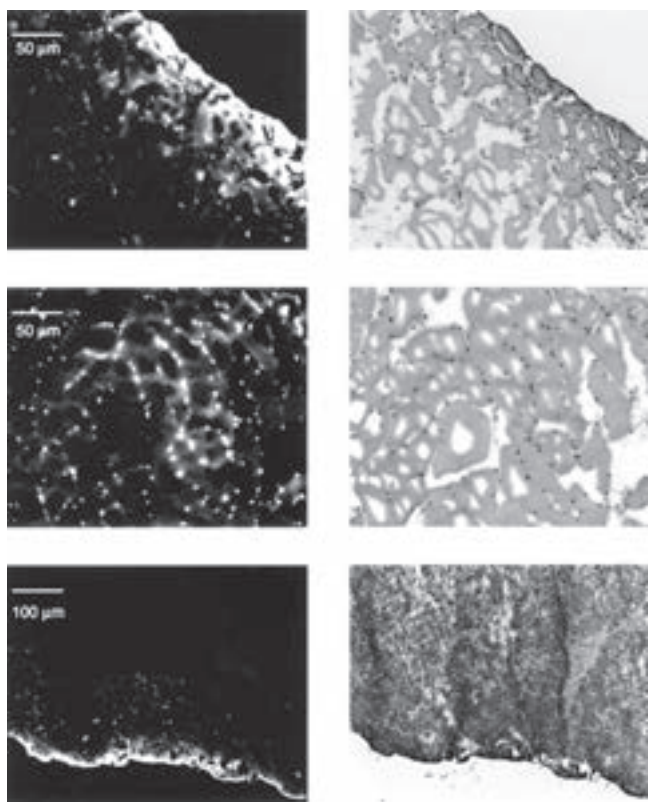
ných modalit se ukazuje jako nadějný směr. V České republice je medián přežití při konvenční chemoterapii (založené na kombinaci pemetrexed + CDDP) 20,1 měsíce. V průběhu posledních desetiletí se intrakavitální hypertermické chemolaváže

(HITHOC, HIPEC) etablojí jako součást chirurgické resekce, zvyšující její efektivitu, jež má vliv na lokální kontrolu nemoci a její další průběh. I přes názorovou nejednotnost se CRS+HITHOC zařadil do klinické praxe, jak pro svůj paliativní význam, tak i pro kurabilní potenciál. Efekt imunoterapie, targeted therapy drugs, checkpoint inhibitory, genová nebo vakcinační terapie jsou většinou v současnosti prozatím v experimentální či preklinické fázi [7,8] s velmi omezeným vlivem na širší klinickou praxi.

Klinický obraz nemoci je zpravidla dlouho oligosymptomatický (dráždivý suchý kašel, atypická pleurální bolest imitující vertebrogenní původ obtíže, námahová dušnost). Nález iniciálních stadií bývá ojedinělý a spíše překvapující. Určitým vodítkem v klinickém podezření může být anamnestický

údaj o expozici azbestu, avšak vzhledem k délce latence (od expozice azbestu ke vzniku maligního bujení může být až 50 let) a časté nevědomosti pacientů o kontaktu s azbestem (až v 67 % s MPM) [1] je tento anamnestický údaj spíše okrajový. První, vážné podezření vyvolá až radiologický nález jednostranného výpotku, pleurálního zesílení a objemných, kalcifikujících ložisek v RTG a CT obraze. Cytologie výpotku je pro diagnózu nedostatečná a histologické potvrzení je pro stanovení diagnózy nutností. Nejčastějším způsobem samplingu je single-port VATS, nebo corecut biopsie při CT navigaci. K určení lokálního rozsahu nádorového postižení, vyloučení vzdálených metastáz a kontralaterálního postižení je PET/CT metodou volby. Klinicko-radiologický staging zpravidla podceňuje skutečný rozsah nemoci [9].

Obrázek 1: Lokální efekt HITHOC ve fluorescenčním mikroskopu

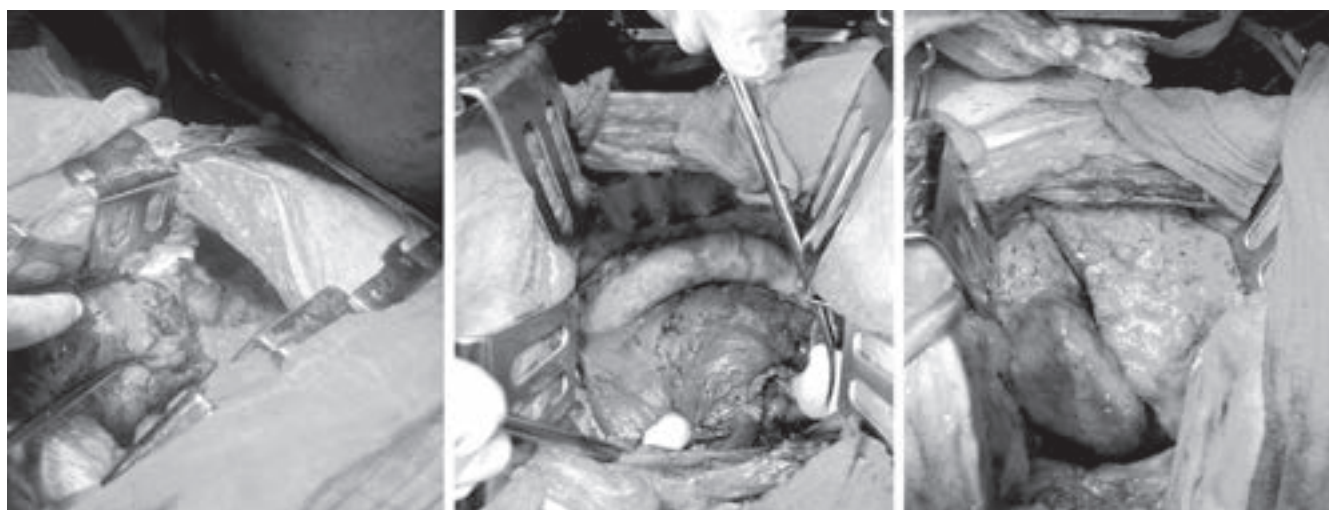


Obraz tkáně (interkostálního svalu) vystavené HITHOC (doxorubicin) ve fluorescenčním mikroskopu, ukazující vrstevnatý, souvislý depozit cytostatika. Zároveň je patrné, kam sahá HITHOC svým cytostatickým efektem [19]. Precizní makroskopická resekce nádorové hmoty je pro konečnou RO resekci podmínkou. Více než toxita perfuzního roztoku je pro hladký průběh HITHOC laváže především v iniciální fázi HITHOC kardiopulmonální nestabilitou. Zkušený anesteziolog je dalším nezbytným faktorem úspěšného dokončení celé procedury [20].

CHIRURGICKÁ TERAPIE MPM

Chirurgickou léčbu maligního mezoteliomu rozlišujeme na skupinu s kurabilním záměrem a skupinu paliativně-symptomatickou.

Operace s kurabilním záměrem (extrapleurální pneumonectomie – EEP a Pleurectomie/dekortikace – P/D) mají za cíl makroskopickou resekci nádoru. EEP byla vyvinuta k léčbě TBC pleuritidy a TBC empyému (Sarot, 1949). Později se uplatnila jako onkochirurgický radikální zlatý standard v léčbě resekabilního MMP (Buchart, 1976). Jedná se o en bloc odstranění pleury s ipsilaterální plicí a resekci ipsilaterální bránice z perikardu. Extenzivita výkonu znamená i vyšší morbiditu i mortalitu před méně extenzivní metodou P/D. Výsledky studie MARS (2008) [10,11] neprokázaly signifikantnější prodloužení celkového přežití po operaci mezoteliomu s odstraněním plicí (EPP) [12]. P/D je výkonem zachovávaným plicí a v dnešní době řadou autorů favorizován pro menší invazivitu, a s tím spojenou nižší morbiditu a mortalitu výkonu, a zejména dosažení vyššího mediánu přežití při vyšší kvalitě života [13]. V 10letém souboru 49 pacientů s epiteloidním typem nádoru bylo léčeno v režimu P/D+HITHOC, s následnou chemoterapií založenou na kombinaci CDDP/Pemetrexed, s dosažením DFS 62 % (1y) a 18,5 % (5y). Kompetitivní chápání EPP a P/D není na místě, neboť chirurgické centrum zabývající se chirurgickou terapií MPM by mělo mít oba výkony ve svém portfoliu. Schéma CRS+HITHOC+ CHT svými výsledky prezentuje alternativu k trimodální terapii (zahrnující neoadjuvantní CHT, EPP a radioterapii) [14]. Druhá skupina paliativních postupů zahrnuje částečnou pleurektomii a prostou talkáž, aplikovanou pro dosažení snížení tvorby rekurentních výpotků. Nitroductinové terapie (HITHOC, HIPEC) se v posledních desetiletích etablovaly jako doplňující léčba za účelem zvýšení lokální kontroly. V indikovaných případech dopomáhá dosažení mikroskopické

Obrázek 2: Maligní mezoteliom levého hemithoraxu

1. Posterolaterální torakotomie s ex-
cizí VI. žebra

2. Stav po pleurektomii parietální
pleury

3. Stav po dekortikaci viscerální pleury
a resekci hemiperikardu vlevo

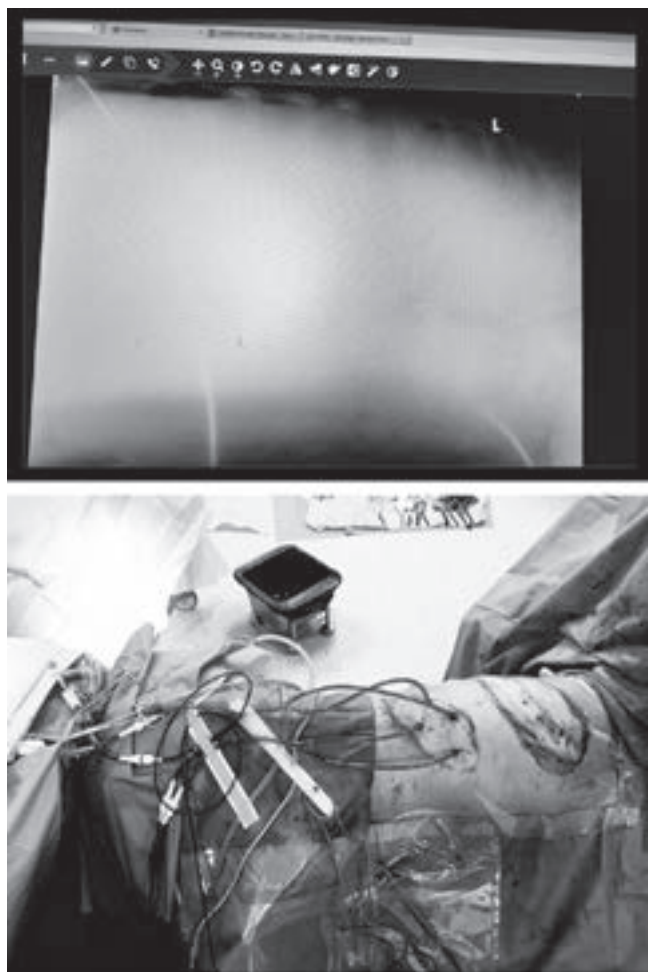
ké (R0) resekce lokálním působením chemoterapeutik přímo v resekčních okrajích [4,15]. Nejčastěji aplikovaným cytostatikem používaným pro perioperační chemoperfuze je cisplatina. Nejvyšší tolerovanou dávkou cisplatinu je 250 mg/m² při trvání 60 min. [33]. Jako bezpečná a zároveň účinná je koncentrace cisplatinu v perfuzním roztoku 150 mg/m². Ze sérových hladin byla stanovena křivka sérové koncentrace (AUC) pro cisplatinu (CCPD), a zároveň renální „bezpečnost“ vzhledem k degradaci cisplatinu ledvinnou cestou [16]. Vomitogenní účinek pozorovaný při i. v. podání CCCP nebývá po CRS+HITHOC obvyklý [17]. Bylo zjištěno, že hypertermie zvyšuje cytotoxicitu cisplatinu, a zároveň zvyšuje permeabilitu cytostatika do tkání s preferencí nádorové tkáně [16]. Při hypertermických podmínkách je penetrace cisplatinu do tkání 3 až 4 mm hloubky tkáně [18,19] (obr. 1).

CHIRURGICKÉ INDIKACE

Cytoredukční chirurgická terapie je indikována u pacientů s resekabilním MPM, u kterých je dobrý předpoklad tolerance multimodální terapie (v neoadjuvantním anebo adjuvantním režimu). Multimodální terapie má významně pozitivní vliv na prodloužení mediánu přežití. Přetrvávající neuspokojivý celkový medián přežití je hlavním motívem v hledání léčebných inovací v onkochirurgických a onkologických postupech. Pacienti s MPM s resekabilním stadiem nemoci (T1-T3N1, klin. stadium III A) mají z multimodální terapie benefit a měla by být u těchto nemocných zvažována [4,21,22]. Současná data odhadují, že pouze 20 % pacientů s dia-

gnostikovaným MPM jsou kandidáty k chirurgické makroskopické resekci [23]. Kromě vyšších stadií choroby (III B, IV) [21] jsou dalšími kontraindikujícími faktory histologický non-epitelioidní typ MPM a deteriorace performens status (ECOG, Karnofski). Sarkomatoidní typ MPM je infaustní, onkoterapeuticky rezistentní onemocnění, jehož letální průběh je neodvratitelný a medián přežití se pohybuje v rozmezí 4–15 měsíců [23]. Častější epithelioidní typ má u selektované skupiny pacientů v případě multimodální terapie medián přežití 43,7 měsíce [23]. V případě bifázického typu je indikačním kritériem procentuální zastoupení sarkomatoidní složky pod 10 % [15]. Osmé přepracování klasifikace MPM již nerozeznává mezi postižením parietálního (dříve T1a) nebo viscerálního listu pleury (dříve T1b). Obdobně došlo ke zjednodušení kategorie N klasifikace: postižení ipsilaterálních (N1) a kontralaterálních (N2) lymfatických uzlin. V případě N1 stadia je pro přežití více určující množství postižených lymfatických uzlin než jejich lokalizace. Mediastinoskopie se pro staging nemoci neuplatnila [25]. Samotná chirurgická terapie je asociována s 5letým přežitím u 15 % nemocných [22]. Chirurgická cytoredukce, obohacená o intraoperační hypertermickou chemoperfuzi významně prodlužuje tento interval v případě epithelioidních histotypů MPM (5leté přežití u 30,7 % a medián přežití na 35 měsíců) [18]. Jiným multimodálním postupem je protokol SMART (surgery for mesothelioma after radiation therapy), kde se uplatňuje adjuvantní radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT, intensity-modulated radiation therapy), s dosažením mediánu přežití 51 měsíců a disease-free interval 47 měsíců v případě epithelioidních histotypů MPM [2] (obr. 2, 3).

Obrázek 3: HITHOC, hypertermická intratorakální chemoterapie



1. Perioperační snímek naplněného hrudníku během HITHOC s verifikací umístění drenážního systému (vyloučením vzduchových bublin, které by efekt HITHOC snižovalo. Finální plnění je zatíženo přechodnou kardiovaskulární nestabilitou. Kardiologické rezervy jsou pro výkon nutností [20].

2. Dočasná kuto-kutánní sutura, přívodný a odvodný systém s tepelnými čidly.

DISKUZE

MPM je agresivní, k terapii rezistentní malignita, postihující pacienty pokročilého věku (průměrný věk v době stanovené diagnózy je 71–74 let). Nejvíce postiženou skupinou jsou muži bílé rasy [25]. Podle Národní americké onkologické databáze z let 2004–2013 (NCDB) se medián přežití bez jakékoli terapie udává na 4,8 měsíce. Z celkového počtu 19 134 diagnostikovaných osob byla multimodální terapie provedena pouze u 2,8 % pacientů, se signifikantně lepším mediánem přežití 19,9 měsíce. Jiná americká databáze (SEER) rovněž favorizuje

multimodální terapii v dosažení lepších výsledků [25]. Výsledky studie MARS (2011) přinesly do diskuze o volbě operační techniky a radikality nové poznatky. Sice více radikální EPP je zatížena vyšší mírou morbiditu a mortality a nevede ve srovnání s P/D (extended) s markantnímu prodloužení přežití, ba naopak [10,11]. Vyšší benefit z plíci šetřící P/D (EPD) potvrdily i další práce [13,27]. Americká NCCN doporučuje chirurgickou resekcí charakteru P/D u stadií I–III (bez N2 postižení, epiteloidní histologie). V Evropě (ERS/ESTS a BTS) je otázka chirurgické resekce více kontroverzní, přesto řada MPM center v Evropě, Severní Americe a Japonsku upřednostňuje P/D s kurativním záměrem. Role EPP zůstává nezastupitelná u extenzivního plicního postižení. Konverze z P/D na EPP je rozhodnutí zakládající se často až na intraoperačním nálezů [27].

Plíci šetřící výkon, doplněný o hypertermickou intraoperační chemoterapii je procedura prováděná v několika posledních dekáдах za účelem dosažení mikroskopické resekce (RO) [28]. Během intrakavitární hypertermické chemoterapie je roztok cytostatika pomocí extrakorporální pumpy vhaněn do pohrudniční dutiny, ohřátý na Tt 40–42 °C, po dobu 90 min. Efekt a bezpečnost HITHOC byla opakovaně prokázána [18,29]. Mikroskopická resekce je tak rozšířena zajištěním dostatečné koncentrace cytostatik do hloubky 2–4 mm tkáně, která je přímo vystavena působení hypertermického roztoku [18,19].

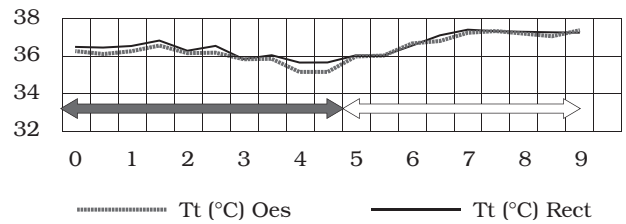
Biologická terapie (Bevacizumab, Pembrolizumab, Tremelimumab) nepřinesla vzhledem k nežádoucím účinkům léčby a dostatečné reakci na léčbu zásadní změnu v klinické praxi [1]. Průlomový úspěch imunoterapie v léčbě maligního mezoteliomu přinesla studie CheckMat 743 [30]. Nivolumab (Opdivo) podávaný společně s ipilimumabem přinesl signifikantní zlepšení OS (18,1 měsíce, 2leté přežití z celkových 605 nemocných u 41 % z nich) oproti standartní chemoterapii (14,1 měsíce, 2leté přežití u 27 %) u pacientů s **neresekebilním MPM (bez ohledu na histologický typ)**. Kombinace nivolumab/ipilimumab byla schválena v USA jako metoda 1. volby u pacientů s neresekebilním MPM [30]. Prospěšnost kombinace „targeted drugs“ – nivolumab/ipilimumab byla prokázána i u recidivy MPM po proběhlé chemoterapii (obv. platinový derivát s pemetrexedem) [32]. Ipilimumab je protilátka proti anti-toxickým T-lymfocytům 4 (CTLA-4), která indukuje proliferaci T-buněk, a tím de-novo protinádorovou T-buněčnou odpověď. Nivolumab je PD-1 protilátka, která restituuje protinádorové funkce již existujících T-lymfocytů. Kromě MPM byl efekt kombinace nivolumab/ipilimumab prokázán v terapii maligního melanomu, renálního karcinomu a NSCLC. NCCN (National comprehensive cancer network) doporučuje nivolumab (s nebo bez ipilimumabu) v druhé linii léčby maligního mezoteliomu pleury od roku 2020 [30]. Ačkoli je chemoterapie cisplatina+pemetrexed konzistent-

ním postupem, v případě non-epiteloidních histotypů je efekt omezený. Sarkomatoidní i bifázický typ jsou prognosticky nepříznivým faktorem (OS 21,3 měsíce epiteloidní vs. 9,6 měsíce non-epiteloidní) [23,31]. Vzhledem k obecnému konsenzu o prospěchu multimodálního pojetí terapie maligního pleurálního mezoteliomu je otázkou času zařazení biologické terapie do multimodálních schémat, stejně jako větší využití modulované radioterapie (IMRT).

ZÁVĚR

Na Odd. hrudní chirurgie Thomayerovy nemocnice se metoda CRS+HITHOC provádí od roku 2019. Rozšířená pleurektomie/dekortikace (EPD) s hypertermickou chemoperfuzí (HITHOC) byla provedena u 7 pacientů (5 muži : 2 ženy) ve věku 65 až 75 let. Operační čas činil od 5 hod. 35 min. do 7 hod. 50 min. a krevní ztráta se pohybovala od 600–1 800 ml. V dosavadním souboru došlo k jednomu úmrtí v pooperačním období pro perforaci žaludečního vředu transdiafragmaticky s rozvojem MODS/MOF. Na našem pracovišti pracujeme s cisplatinou v dávce 150 mg/m² při trvání chemoperfuze 90 min. Signifikantní změny v hladině renálních parametrů (cystatin-C, urea, kreatinin) a vomitogenní nežádoucí účinek cisplatinu nebyly pozorovány. Dostatečná hydratace v pre-operačním období je považována za nefroprotektivní. Sledování tepelného komfortu a minimalizace oscilace tělesné teploty je zajištěno pomocí teplotních čidel umístěných v jícnu a rektu (obr. 5, 6). Průměrná doba hospitalizace byla 10,5 dnů (6–23 dnů). 6 pacientů po CRS+HITHOC podstoupilo adjuvantní chemoterapii. I přes malý soubor indikovaných pacientů se domníváme, že cytoredukční chirurgický výkon s hypertermickou intratorakální chemoterapií je slibnou a bezpečnou metodou v multimodálním schématu léčby maligního pleurálního mezoteliomu.

Obrázek 4: Prům. Tt během CRS+HITHOC



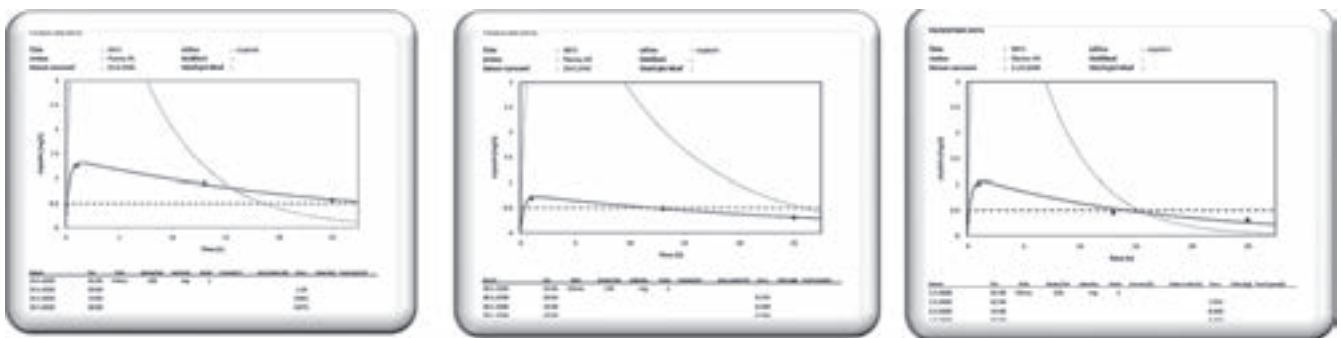
Během CRS fáze (červená šipka) je pacient zahříván (heating); před naplněním hrudníku horkým cytostatikem začíná cooling-fáze (vychlazené gelové vaky, vychlazené infuzní a ředící roztoky). Tepelný komfort pacienta je sledován pomocí teplotních čidel v jícnu a rektu.

pií je slibnou a bezpečnou metodou v multimodálním schématu léčby maligního pleurálního mezoteliomu.

SEZNAM ZKRATEK

AUC	křivka sérové koncentrace
CRS	(Cytoreductive Surgery) cytoredukční chirurgie
EPP	(Extrapleural Pneumonectomy) extrapleurální pneumonektomie
P/D	(Pleurectomy/Decortication) pleurektomie-dekortikace
EPD	(Extended Pleurectomy/Decortication) rozšířená pleurektomie-dekortikace
ERS/ESTS	European Respiratory Society / European Society of Thoracic Surgeons

Obrázek 5: AUC cit-Pt



Hladiny cis-Pt v séru nepřesáhly bezpečnou AUC (cis-Pt) 0–24hod mg x h/L - 25. Signifikantní změny v hladině renálních parametrů (cystatin-C, urea, kreatinin) nebyly pozorovány. Vomitogenní účinek cis-Pt nebyl, po HITHOC je nevýznamný. Hydratace v pre-operačním období považujeme za nefroprotektivní.

HITHOC	(Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy) perioperační intratorakální chemoterapie
HIPEC	(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) hypertermická intratorakální chemoterapie
IMRT	(Intensity-Modulated Radiation Therapy) Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
MPM	(Malignant Pleural Mesothelioma) maligní pleurální mezoteliom
NCDB	National Cancer Database
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
CDDP	cis-DiammineDichloroPlatinum
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

LITERATURA

- Kolek V. Maligní mezoteliom pleury – dosud nepokořený nádor. *Vnitr Lek* 2017; 63(11):884–888. doi: 10.36290/vnl.2017.161
- de Perrot M, Feld R, Leigh NB, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma, Toronto general Hospital, Canada. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(2): 468–473. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.129.
- Klotz LV, Lindner M, Eichhorn ME, et al. Pleurectomy/decortication and hyperthermic intrathoracic chemoperfusion using cisplatin and doxorubicin for malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Disease* 2019; 11(5): 1963–1972. doi:org/10.21037/jtd.2019.04.93
- Takuwa T, Hasegawa S. Current surgical strategies for malignant pleural mesothelioma. *Surg Today* 2016; 46(8): 887–894. doi:10.1007/s00595-015-1275-3
- Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58(1):1–24. doi: 10.1093/ejcts/ezaa158.
- Migliore M, Calvo D, Criscione A, et al. Pleurectomy/decortication and hyperthermic intrapleural chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: initial experience. *Future Oncology* 2015; 11(24 suppl),19–22. doi: 10.2217/fo.15.286.
- American Cancer Society, cancer.org./1.800.227.2345, www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma/references.html, last revised: November 16, 2018.
- Kučera. Maligní mezoteliom, 6-12-2006 <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/maligni-mezoteliom-280962>
- Geubardo VH, Mamede M, Trotman-Dickenson B, et al. FDG PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma: Relationship to histologic type, treatment algorithm, and survival. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011; 38(5):810–21 doi: 10.1007/s00259-010-1704-x.
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy vs. pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: result in 663 patient, *Journal Thorac Cardiovascular Surg*. 2008; 135:620–26.
- Treasure T, Land-Lazdunski L, Waller D, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extrapleural pneumonectomy for patient with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12:763–772. doi: 10.1016/S1470-2045(11)701.49-8
- Duranti L, Pardolesi A, Bertolaccini L, et al. Extra-pleural pneumonectomy. *Journal of Thoracic Disease* 2019; 11(3): 1022–1030. doi: 10.21037/jtd.2019.02.61
- Cao Ch, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 83(2):240–245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.026>
- Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systematic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 558–566. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.10.041
- Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(4):955–963. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.037.
- Sakaguchi H, Ishida H, Nitanda H, et al. Pharmacokinetic evaluation of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy using cisplatin in patients with malignant pleural effusion. *Lung Cancer* 2017; 104:70–74. doi: org/10.1016/j.lungcan.2016.12.015
- Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, et al. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;1 17(4):759–765. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70297-7.
- Zhou H, Wu H, Tang X, et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion, a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96:1(e5532). doi:org/10.1097/MD.00000000000005532
- van Ruth S, van Tellingen O, Korse CM, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and cisplatin used in intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy after cytoreductive surgery for malignant pleural mesothelioma and pleural thymoma. *Anticancer Drugs* 2003, 14:57–65. doi: 10.1097/00001813-200301000-00008.
- Unigarro-Londoño F, Navarro-Ripoll R, Sánchez-Lorente D, et al. Perioperative anaesthetic management of patients undergoing thoracic cytoreductive surgery and HITHOC. *Ann Transl Med* 2021; 9(11):956. <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6221>
- Bonomi M, De Filippis C, Lopci E, et al. Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2017; 8:127–139. doi: 10.2147/LCTT.S102113
- Wolf AS, Flores RM. Current Treatment of mesothelioma Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication. *Thor Surg Clin* 2016; 26:359–375. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2016.04.003>
- Cedres S, Assaf J-D, Iranzo P, et al. Efficacy of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma according to histology in a real-world cohort. 2021; 11:21357, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00831-4>
- Berzenji L, van Schil PE, Carp L, et al. The 8th TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Trans Lung Cancer Res* 2018; 7(5):543–549. doi: 10.21037/tlcr.2018.07.05
- Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in 21st century in Europe and United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Trans Lung Cancer Res* 2020; 9(suppl 1):S28–S38, doi:org/10.21037/tlcr.2019.11.11
- Bibby AC, Tsim C, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2016; 25:475–486. doi:10.1183/16000617.0063-2016
- Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Gen*

- Thorac Cardiovasc Surg 2014; 62(9):516–521. doi: 10.1007/s11748-014-0389-7
28. Ambrogio MC, Bertoglio P, Aprile V, et al. Diaphragm and lung-preserving surgery with hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(4):1857–1866. doi:org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.070
29. Szkorupa M, Klos D, Chudáček J, et al. Hypertermická peroperační intrapleurální chemoterapie a chirurgická cytorédukce jako součást multimodální léčby maligního mezoteliomu pleury – kasuistika. *Rozh Cir* 2020; 99:456–461. doi:10.33699/PIS.2020.99.10.456-461
30. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10275): 670. doi:10.1016/S0140-6736(21)00369-X
31. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma – The European experience. *J Thor Dis* 2014; 6(Suppl 2): S238–S252. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.03
32. Disselhorst M, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Resp Med* 2019; 7(3):260–270. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30420-X
33. Chang MY, Sugarbaker DJ. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy, *Thorac Surg Clin* 2004; 14:549–556. doi:10.1016/S1547-4127(04)00109-4

Došlo: 8. 5. 2022

Adresa:
 MUDr. Jaroslav Herzinger
 Klinika hrudní chirurgie
 Thomayerova Nemocnice
 Vídeňská 800
 148 00 Praha-Kunratice
 Česká republika
 e-mail: larsvonherz@gmail.com

Covidové pneumonie v 1. a 4. vlně pandemie u nemocných přijatých na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a FN Motol

M. Marel, L. Fila, L. Valentová Bartáková, D. Rakita,
L. F. Casas Mendez, D. Trnková, A. Zajacová

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SUMMARY

COVID pneumonia in patients admitted to the Department of Pneumology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Motol during the first and fourth pandemic waves

In the last two years, COVID pneumonia has frequently been dealt with by both outpatient and inpatient pulmonology centers. To describe the actual situation, we conducted a retrospective study including 200 patients admitted to the Department of Pneumology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Motol during the first (autumn 2020) and fourth (autumn 2021) waves of the COVID-19 pandemic. Of those, 25 % of patients died, significantly more in the first wave (33 %) than in the fourth wave (17 %). The mean age of the deceased was 76 years, as compared with 67 years in the entire sample. The risk factor for admissions was, besides older age, a higher number of comorbidities, with 38 % of patients being obese. A negative prognostic factor was high C-reactive protein. There were fewer deaths among patients treated with remdesivir (18 % vs. 30 %) and those with a body mass index over 31 (17 % vs. 30 %). Two thirds of patients died of COVID-19; one third died with the disease. Vaccination was beneficial for patients in the fourth wave, with significantly fewer of them dying, staying in intensive care units and requiring mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation.

COVID pneumonia is a severe, life-threatening disease whose course was positively influenced by vaccination, treatment and herd immunity through previous infection.

Keywords: COVID-19, pneumonia, treatment

SOUHRN

Covidová pneumonie byla v uplynulých dvou letech častou náplní práce pneumologických ambulancí i lůžkových zařízení. Ke stanovení reálného stavu péče o tyto nemocné jsme uspořádali retrospektivní studii. Zařadili jsme do ní 200 nemocných přijatých na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a FN Motol v 1. a 4. vlně pandemie covid-19. Zemřelo 25 % pacientů z celého souboru, významně více v 1. vlně (podzim 2020) než ve 4. vlně (podzim 2021), 33 % versus 17 %. Průměrný věk zemřelých byl 76 roků, průměrný věk celého souboru byl 67 roků. Rizikovým faktorem pro přijetí byl vedle vyššího věku i větší počet komorbidit, 38 % z přijatých pacientů bylo obézních. Negativním prognostickým faktorem byl vysoký CRP. Méně nemocných zemřelo z těch, kteří byli léčeni remdesivirem (18 % vs. 30 %), a z těch, kteří měli BMI nad 31 (17 % vs. 30 %). "Na" covid-19 zemřely 2/3 nemocných, 1/3 zemřela "s" covid-19. Vakcinace měla příznivý vliv na nemocné z 4. vlny, významně méně nemocných zemřelo, byli významně častěji léčeni na standardu, méně často na ARO a měli významně méně často indikovanou UPV a ECMO.

Covidová pneumonie je závažným, život ohrožujícím onemocněním, jehož průběh byl příznivě ovlivněn vakcinací, léčbou a promořeností populace.

Klíčová slova: covid-19, pneumonie, léčba

ÚVOD

V této retrospektivní studii jsme zpracovali klinická data, průběh diagnostiky a výsledky léčby dvou

stovek nemocných přijatých na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a FN Motol, u nichž byla diagnostikována pneumonie s pozitivním PCR testem na SARS-CoV-2. Prvních sto nemocných bylo přijato

na podzim roku 2020 a druhých sto na podzim roku 2021. Na úvod si dovolíme zrekapitulovat průběh pandemie SARS-CoV-2 a uvedeme klasifikaci onemocnění dle doporučení National Health Institute, USA.

31. 12. 2019 byla Světová zdravotnická organizace (WHO) informována o opakovaném výskytu pneumonie nejasného původu v městě Wuhan, provincie Hubei, v Číně. 9. ledna 2020 WHO oznámila, že byl zjištěn nový coronavirus a byla zahájena jeho identifikace, včetně stanovení jeho genomu. V únoru 2020 byl nový virus nazván SARS-CoV-2 a nemoc, kterou tento virus způsobuje, covid-19. 11. března 2020 vyhlásila WHO propuknutí globální (celosvětové) pandemie rychle se šířícího těžkého onemocnění covid-19.

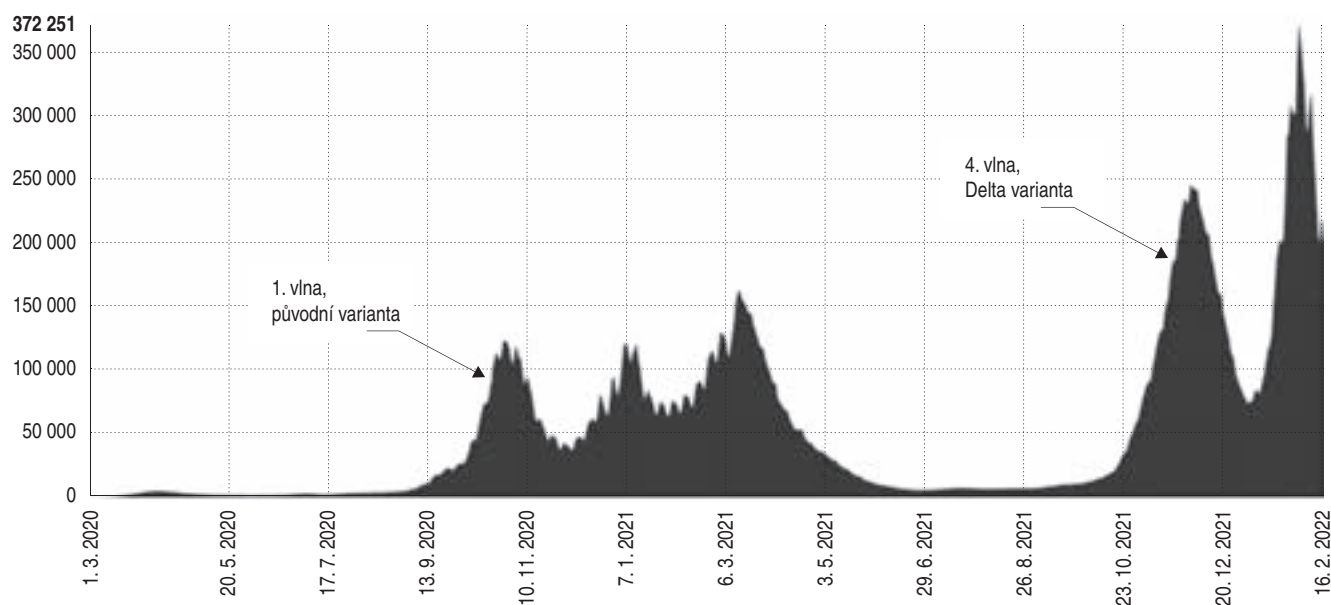
Koronaviry jsou velkou „rodinou“ příbuzných virů, způsobujících nemoci zvířat i lidí. Mohou mít podobu lehkého nachlazení (common cold) až po

těžší formy respiračních nemocí, jako je Middle East Respiratory Syndrome (MERS), anebo těžký respirační syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS). Nově detekovaný virus SARS-CoV-2 je geneticky nejbližší viru SARS-CoV, detekovanému v roce 2003 u netopýřů.

Původně detekovaný virus SARS-CoV-2 (Wuhan 2019) se nazývá „wild type“ (divoký typ), který v dalším průběhu pandemie mutoval. Od května 2021 se následné variant označují písmeny řecké abecedy (delta, omikron).

Infekce se rozšiřuje kapénkami nebo přímým kontaktem s viry znečištěným povrchem předmětů. Po infekci je v prvním týdnu nejvyšší nálož viru v horních dýchacích cestách, následně se rozšiřuje do dolních dýchacích cest. Nakažený člověk je nejvíce infekční 2 dny před vznikem symptomů a až 5 dnů po jejich vzniku. Po uplynutí 10 dnů od vzniku symptomů infekciozita výrazně klesá.

Obrázek 1: Počty osob s onemocněním covid-19 v průběhu („vlnách“) pandemie



Tabulka 1: Charakteristiky souborů nemocných z 1 a 4. vlny pandemie covid-19

	1. vlna	4. vlna	celkem	1. vlna vs. 4. vlna
muži : ženy	58 : 42	50 : 50	108 : 92	P = 0,32 χ^2 test
jen na standardu	59	59	118	
i na JIP	17	22	39	P = 0,32 χ^2 test
i na ARO	24	19	43	P = 0,49 χ^2 test
průměrný věk	69	65	67	
průměrný věk zemřelých	76	77	76	

Variabilita odpovědi nakažených osob výrazně kolísá. Jeden ze tří nakažených nemusí mít žádné příznaky, inkubace u prvotních kmenů byla 5–6 dnů, u pozdějších (omikron) byla kratší, kolem 4 dní.

Tabulka 2: Výskyt komorbidit u nemocných v 1. a 4. vlně pandemie covid-19

	1.+ 4. vlna
hypertenze	61 %
ICHS	42 %
D. M.	34 %
malignita v anamnéze	19 %
CHOPN	19 %
revmatoidní artritida /imunoprese	7 %
LuTx (transplantace plic)	3 %

Tabulka 3: Počet komorbidit a riziko úmrtí

	1. a 4. vlna			
	N	exitus	%	
0–1 komorbidita	48	4x	8,3 %	P = 0,005 χ^2 test
2–3 komorbidity	105	29x	28 %	
4 a více komorbidit	47	17x	36 %	

Tabulka 4: Symptomy nemocných s covidovou pneumonií

	1. a 4. vlna
jeden ze symptomů kašel, dušnost, teplota mělo	97 %
všechny tři symptomy (K+ D + T)	42 %
Ani jeden z nejčastějších symptomů (K+D+ T)	3 %
zmatenost	15 %
průjem, zvracení	11 %
slabost	8 %
nechutenství	6 %
zhoršení čichu, chuti	5 %
hemoptýza	3 %

Tabulka 5: Hodnoty CRP u nemocných v 1. a 4. vlně a celkově

	1. vlna	4. vlna	Celkem
průměr CRP (n = 200)	142	123	132
CRP u žijících (n = 150)	127	115	121
CRP u zemřelých (n = 50)	172	158	165
	P = 0,004 (Mann-Whitney U-test)		

Hlavními symptomy onemocnění covid-19 jsou: teplota, nově vzniklý kašel, ztráta čichu a chuti, dušnost, únava, ztráta chuti k jídlu, bolesti svalů, bolest v krku, bolest hlavy, rýma, průjem, nauzea a zvracení. Mohou se vyskytovat i atypické symptomy, jako je delirium, omezení pohyblivosti aj.

Nemoc probíhá jako lehké nachlazení ve 40 %, jako středně těžká respirační infekce rovněž u 40 %. Asi 15 % nemocných má pneumonii s potřebou kyslíkové podpory a 5 % má kritické onemocnění typu ARDS, sepse či septického šoku s komplikujícími plicními emboliemi a/nebo s multiorgánovým selháním. Později identifikované varianty (delta, omikron) měly snižující se závažnost (case fatality rate) a nižší riziko nutné hospitalizace. Na tomto nižším riziku se podílely jak vnitřní vlastnosti viru, tak i zvýšená imunita populace díky promoření virem i díky vakcinaci a novým lékům.

Rizika těžšího průběhu nemoci jsou dobře známa. Je to vyšší věk (nad 65 let), obezita, přítomnost kardiovaskulárních nemocí, chronických plicních či ledvinových nemocí, anémie, diabetu. Mezi vyšší rizika těžšího průběhu se počítá i těhotenství, kouření cigaret, stav po transplantaci či užívání imunosupresiv a výskyt více komorbidit u jedné osoby.

Vyšší riziko úmrtí mají muži, osoby žijící v horších sociálních podmínkách. Děti se zdají být vůči tomuto viru odolnější a je u nich i nižší riziko hospitalizace či úmrtí [1].

De NIH (National Institute of Health, USA) lze dělit SARS-CoV-2 infekci do následujících kategorií [2].

1. Asymptomatická či presymptomatická infekce. Jedná se o osoby pozitivně testované, ale bez příznaků.
2. Lehký typ nemoci mají i osoby se symptomy (teplota, kašel, bolest v krku, únava, bolest hlavy, bolest svalů, nauzea), které ale nejsou dušné a na skiagramu hrudníku je normální nález.
3. Středně těžká nemoc je určena pozitivním nálezem na skiagramu hrudníku a klinickými symptomy pneumonie, avšak ještě s normální SaO_2 nad 94 %.
4. Těžká nemoc je definována jako SaO_2 pod 94 %, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ je méně než 300 mmHg, počet dechů je větší než 30/minutu a plicní infiltráty postihují více než 50 % plicních polí.

5. Kritická nemoc je charakterizována respiračním selháním, septickým šokem a/nebo multiorgánovým selháním.

Z výše uvedeného vyplývá, že nemocní s pneumonií přijatí do FN Motol v uvedených obdobích spadají do kategorií 3 až 5 dle NIH.

Cílem a smyslem naší práce bylo popsat reálný stav diagnostiky a léčby nemocných s covidovou pneumonií, přijatých na klinické pracoviště ve fakultní nemocnici v České republice.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Do analýzy jsme zařadili vždy sto po sobě jdoucích nemocných, přijatých na Pneumologickou kliniku 2. LF UK a FN Motol s pneumonií a s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Prvních sto nemocných bylo přijato mezi 9. 9.–23. 11. 2020 (1. vlna pandemie covid-19) a druhých sto nemocných bylo přijato mezi 17. 11. až 27. 12. 2021 (4. vlna) (obrázek 1). Celkem jsme tedy zpracovali výsledky od 200 nemocných. Jedná se o retrospektivní studii, zdrojem dat byly veškeré údaje (anamnéza, průběh nemoci, skiagramy hrudníku a/nebo CT hrudníku a laboratorní výsledky) v počítačové síti UNIS FN Motol. Statistické výpočty významnosti rozdílů mezi skupinami byly provedeny pomocí Mann-Whitney U-testu, χ^2 testu, Fisherova přesného testu a Studentova t-testu (Primer of Biostatistics, Version 6.0, McGraw-Hill, 2005).

VÝSLEDKY

Výsledky uvedeme jak odděleně pro obě skupiny nemocných, tedy z let 2020 a 2021, tak i souhrnně pro celý soubor 200 nemocných.

V tabulce 1 jsou uvedeny počty mužů a žen a další charakteristiky souborů. V tabulce 2 jsou uvedeny zjištěné komorbidity u nemocných v 1. a 4. vlně. Nejčastěji měli nemocní s covidovou pneumonií hypertenzi, ICHS, cukrovku a přibližně jedna pětina měla v anamnéze maligní onemocnění a CHOPN.

Počet komorbidit úzce souvisel s úmrtím nemocných. Čím více komorbidit nemocní měli, tím bylo riziko úmrtí významně vyšší (tabulka 3). Symptomy nemocných s covidovou pneumonií jsou znázorněny v tabulce 4. Interval od vzniku symptomů do přijetí byl v celém souboru 6 dní. V další tabulce jsou uvedeny hodnoty CRP u nemocných v obou vlnách i celkově. CRP bylo významně vyšší u 50 nemocných, kteří zemřeli (tabulka 5).

Průměrný Body Mass Index (BMI) byl u všech 200 nemocných 30. Pokud vyjdeme z definice nadváhy a obezity (nadváha 25,1–30,0, obezita 1. stupně 30,1–35,0, obezita 2. stupně 35,1–40,0, obezita 3. stupně 40,1 a více BMI), pak 56 (28 %) našich nemocných mělo ideální váhu, nadváhu mělo 69 nemocných, což bylo 34 %, a obézních bylo 75, tj. 38 %. Přehled BMI v 1. a 4. vlně je znázorněn v tabulce 6.

Oboustranných pneumonií bylo 177, pravostranná pneumonie byla diagnostikována u 17 nemocných a 6× byla postižena levá plic. Všem nemoc-

Tabulka 6: Nemocní s pneumonií dle BMI v 1. a 4. vlně pandemie

	1. vlna n = 100, BMI 29,2	4. vlna n = 100 BMI 30,5	Celkem	P = 1. vs. 4. vlna
BMI 21–25 (n)	31	25	56 (28 %)	P = 0,505, χ^2 test
BMI 25,1–30,0 (nadváha) (n)	31	38	69 (34 %)	
BMI nad 30 (obezita) (n)	38	37	75 (38 %)	
1. stupně (30,1–35,0)	29	21	50	
2. stupně (35,1–40,0)	7	6	13	
3. stupně (40,1–více)	2	10	12	

Tabulka 7: Počty nemocných léčených remdesivirem a výsledky léčby

	1. vlna	4. vlna	Celkem
Remdesivir podán	33	54	87 (43 %)
exitus s REM	10/33	6/54	16/87 (18 %)
exitus bez REM	23/67	11/46	34/113 (30 %)
	P = 0,822 Fisher	P = 0,112 Fisher	P = 0,084 χ^2 test

ným byla poskytnuta oxygenoterapie (dle potřeby vysokoprůtoková neinvazivní ventilace – HFNO), nízkomolekulární heparin, kortikoidy, antibiotika a další péče dle jejich stavu. Některým byla dle současně platných doporučení poskytnuta léčba remdesivirem. Počty nemocných s tímto lékem i výsledek léčby jsou uvedeny v tabulce 7.

Ve 4. vlně (ne ve vlně první) jsme zaznamenali statisticky významný rozdíl v úmrtí nemocných s a bez remdesiviru na standardních lůžkách a na lůžkách JIP. Významně menší podíl nemocných zemřel ve skupině nemocných, kteří měli remdesivir. Na oddělení ARO jsme tento rozdíl nezaznamenali (viz tabulka 8).

Typy dalších léčebných opatření jsou v tabulce 9. Je z ní patrné, že ve 4. vlně ubylo nemocných na umělé plicní ventilaci (UPV) a přibývalo nemocných na extrakorporální membránové oxygenii (ECMO).

V tabulce 10 jsou uvedeny počty zemřelých cel-

kově a na jednotlivých typech lůžek. Významně více nemocných zemřelo celkově v 1. vlně a v 1. ver- sus 4. vlně na oddělení ARO.

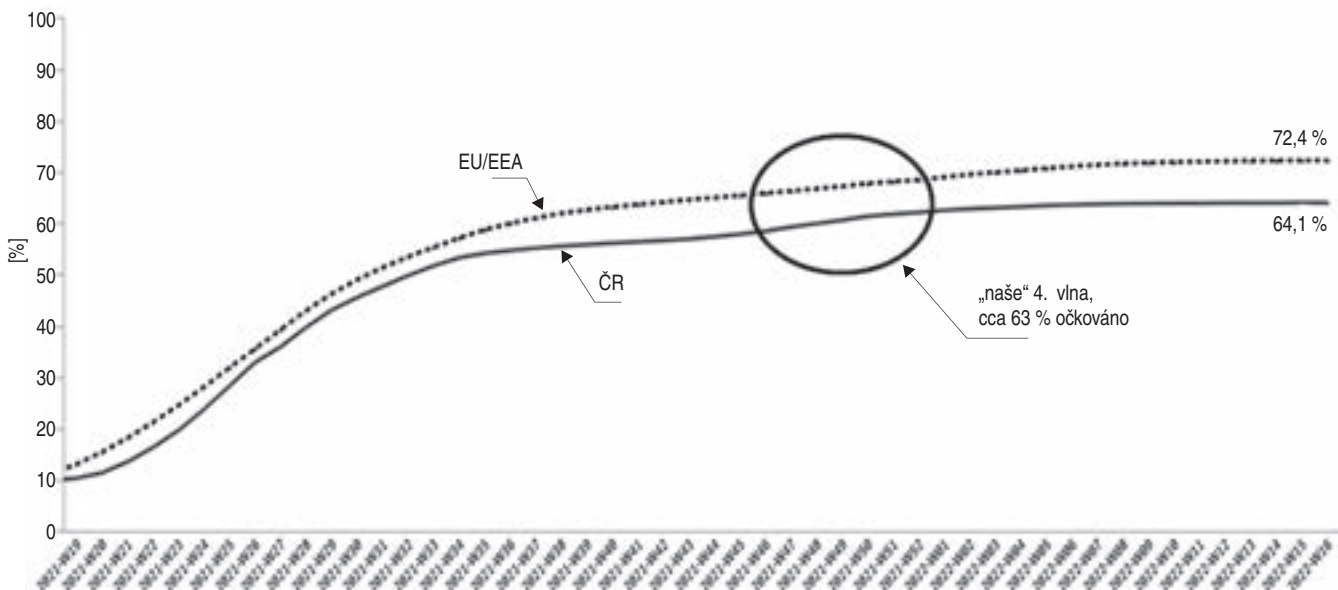
Zemřelých bylo více ve skupině s BMI pod 30. BMI index do 30 mělo 125 nemocných, z nichž zemřelo 37, což je 30 %, BMI nad 30 mělo 75 nemocných, z nichž zemřelo 13 nemocných, což je 17 %. Zdá se, že obezita s BMI nad 30 je rizikový faktor pobytu na ARO. Ze 125 nemocných s BMI pod 30 muselo být přeloženo na ARO 21 (17 %), z nichž zemřelo 5 nemocných (24 %), zatímco ze 75 nemocných s BMI nad 30 muselo být léčeno na ARO 19 (25 %) nemocných a 9 (47 %) tam i zemřelo. Naopak významně více nemocných zemřelo na standardu a na JIP s BMI do 30 (tabulka 11).

Rozborem všech klinických dat našich nemocných jsme dosti obtížně určovali, zdali zemřeli „na“ covid anebo „s“ covidem. Podle našeho názoru u 2/3 nemocných byla hlavní příčinou smrti covi-

Tabulka 8: Indikace remdesiviru na jednotlivých odděleních a výsledek léčby

	1. vlna	4. vlna
úmrtí STANDARD	z 13 s REM zemřeli 2 (15 %) z 46 bez REM zemřelo 15 (33 %) p = 0,31 Fisher	z 32 s REM zemřel 1 (3 %) z 27 bez REM zemřelo 9 (33 %) p = 0,004 Fisher
úmrtí JIP	ze 7 s REM zemřel 1 (14 %) z 10 bez REM zemřeli 4 (40 %) p = 0,338 Fisher	ze 14 s REM zemřel 1 (7 %) z 8 bez REM zemřeli 4 (50 %) p = 0,039 Fisher
úmrtí ARO	z 13 s REM zemřelo 7 (53 %) z 11 bez REM zemřeli 4 (36 %) p = 0,444 Fisher	z 8 s REM zemřel 1 (12 %) z 11 bez REM zemřel 1 (9 %) p = 1,0 Fisher

Obrázek 2: Proočkovanost v České republice a v zemích Evropské unie, s vyznačením doby zařazení nemocných z 4. vlny



dová pneumonie, u 1/3 hodnotíme příčinu úmrtí tak, že nemocní zemřeli pro zhoršení jiných základních nemocí, tedy „s“ covidem. Souhrnné výsledky viz tabulka 12.

Na závěr uvedeme nálezy u nemocných ve 4. vlně dle toho, zdali byli, nebo nebyli očkováni. Na obrázku 2 je graficky znázorněna situace s vakcinací (s „proočkovaností“) v České republice a v Evropské unii v době, kdy jsme zařazovali 100 nemocných ze 4. vlny do naší retrospektivní studie. Data pocházejí od European Centre for Disease Prevention and Control, COVID-19 Vaccine Tracker.

V tabulce 13 jsou uvedeny počty očkovaných a neočkovaných ve 4. vlně pandemie covid-19, počty nemocných léčených na jednotlivých odděleních i počty tam zemřelých pacientů. Vyplývá z ní, že na odděleních ARO byla převaha neočkovaných, počty zemřelých byly podobné mezi očkovanými a neočkovanými.

V poslední analýze jsme chtěli na souborech očkovaných a neočkovaných zjistit, zdali (a jak) se liší jejich některé charakteristiky, na jakých odděleních a jak dlouho byli hospitalizováni a jak se lišila jejich léčba. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 14. Vyplývá z nich, že očkovaní, kteří onemocněli, měli významně více komorbidit, byli významně starší, významně častěji byli léčeni na standardu než na oddělení ARO a potřebovali významně méně často umělou plicní ventilaci či ECMO. Naopak oba soubory se významně nelišily v BMI, v CRP, v délce intervalu od zahájení symptomů do přijetí, v počtu přijatých na JIP a v délce hospitalizace (tabulka 14).

DISKUZE

Výše uvedená analýza dat od 200 nemocných s covidovou pneumonií měla za cíl přinést pravdivý obraz diagnostiky a léčby těchto nemocných na pneumologickém pracovišti (klinice) ve fakultní nemocnici v Česku. Pro posouzení dynamiky změn

Tabulka 9: Další léčebná opatření u nemocných v 1. a 4. vlně

	1. vlna	4. vlna	
O ₂	100	100	
HFNO	42	50	P = 0,32 χ^2 test
UPV	23	19	P = 0,60 χ^2 test
ECMO	2 (17 a 57 dní)	6 (1–44 dní)	P = 0,28 χ^2 test
Isoprinosin	13 (9 žije/4+)	4 (3 žijí/1+)	

jsme vybrali dvě období, tedy 1. a 4. vlnu pandemie covid-19, podzim 2020 a podzim 2021.

V souboru 200 nemocných mírně převažovali muži, průměrný věk byl 67 let. Téměř 60 % všech pacientů bylo léčeno na „standardních“ lůžkách, na JIP a na ARO vždy cca 20 %. Nepřekvapilo nás, že tyto nemocní měli hojně komorbidit (hypertenze, ICHS, diabetes mellitus), cca pětina z nich měla v anamnéze maligní onemocnění a CHOPN. S počtem komorbidit stoupalo i procento zemřelých. Nemocných se čtyřmi a více komorbiditami bylo téměř 25 % a z nich zemřela více než třetina, zatímco nemocných s jednou komorbiditou zemřelo „pouze“ 8 %. K podobným výsledkům dospěli i autoři práce publikované v roce 2020 [3]. V souboru 1 786 nemocných s covid-19 byly nejčastějšími komorbiditami, stejně jako v našem souboru, hypertenze, kardiovaskulární nemoci a diabetes. Autoři považují komorbiditu a vyšší věk nad 65 let za významný rizikový faktor pro přijetí na JIP, progresi nemoci i úmrtí.

Symptomy nemocných našeho souboru byly stejné, jako jsou popisovány ve světové literatuře [4], s tím rozdílem, že u našich nemocných jsme nezaznamenali tak často poruchy čichu a chuti, udávalo je pouze 5 % nemocných. Z literárních údajů vyplývá, že poruchy chuti a čichu výrazně kolísají od 5 do 98 % v různých sestavách nemocných. Např. v italské studii na 202 nemocných mělo výrazné zhoršení chuti 24 % nemocných [5].

Oproti našim dřívějším zkušenostem s CRP u virových pneumonií, jsme stejně jako jiní autoři u covidové pneumonie zaznamenali hodnoty podstatně

Tabulka 10: Počty zemřelých celkem a na jednotlivých odděleních

	1. vlna	4. vlna	Celkem N = 200	1. vs. 4. vlna
celkově	33 zemřelo	17 zemřelo	50; 25 %	P = 0,014 χ^2 test
na standardu léčeno/zemřelo (%)	N = 59/17+ (29 %)	N = 59/10+ (17 %)	118/27+ (23 %)	P = 0,189 χ^2 test
na JIP léčeno/zemřelo (%)	N = 17/5+ (29 %)	N = 22/5+ (23 %)	39/10+ (26 %)	P = 0,721 χ^2 test
na ARO léčeno/zemřelo (%)	N = 24/11+ (46 %)	N = 19/2+ (11 %)	43/13+ (30%)	P = 0,019 χ^2 test

Tabulka 11: BMI index a počty zemřelých

	1.+ 2. vlna				
	BMI do 30 N = 125	Zemřelí 37 (30 %)	BMI nad 30 N = 75	Zemřelí 13 (17 %)	P = 0,077 χ^2 test
na standardu	78	23 (29 %)	46	4 (9 %)	P = 0,013 χ^2 test
na JIP	26	9 (35 %)	10	0 (0 %)	P = 0,039 Fisher test
na ARO	21 (17 %)	5 (24 %)	19 (25 %)	9 (47 %)	P = 0,19 Fisher test

Tabulka 12: Zemřelí „na“ a „s“ covidem

	1. vlna	2. vlna	Celkem	P
zemřelo	33	17	50	P = 0,014 χ^2 test
„na“ covid	22 (66 %)	11 (65 %)	33 (66 %)	P = 1,0 χ^2 test
„s“ covidem	11 (34 %)	6 (35 %)	17 (34 %)	P = 1,0 χ^2 test

Tabulka 13: Počty očkovaných a neočkovaných ve 4. vlně pandemie covid-19, léčených na jednotlivých odděleních, a počty zemřelých

4. vlna	Celkem n = 100	Očkovaní n = 44	Neočkovaní n = 56	
z nich zemřeli	17 (17 %)	7 (15 %)	10 (18 %)	P = 1,0 Fisher test
Léčení: na standardu	59 z nich zemřelo 10	34 6+	25 4+	P = 1,0 Fisher test
na JIP	22 z nich zemřelo 5	8 1+	14 4+	P = 0,61 Fisher test
na ARO	19 z nich zemřeli 2	2 0+	17 2+	P = 1,0 Fisher test

Tabulka 14: Rozdíly některých parametrů mezi očkovanými a neočkovanými 4. vlny pandemie

	Očkovaní N = 44	Neočkovaní N = 56	P
BMI	29,8 30,0 ± 5,0 kg/m ²	31,1 30,9 ± 7,3 kg/m ²	P = 0,46 Studentův t-test
počet komorbidit	2,6 2,6 ± 1,3	1,6 1,6 ± 1,3	P = 0,0002 Studentův t-test
CRP	123 123 ± 78 mg/l	122 123 ± 80 mg/l	P = 0,99 Studentův t-test
Interval vznik symptomů – přijetí	6,6 dne 6,7 ± 4,6 dne	7,6 dne 7,5 ± 4,2 dne	P = 0,32 Studentův t-test
věk	71,2	60,4	P = 0,00002 Studentův t-test
standard	34 z 44 (77 %)	25 z 56 (46 %)	P = 0,001 Fisher
JIP	8 z 44 (18 %)	14 z 56 (25 %)	P = 0,473 Fisher
ARO	2 z 44 (5 %)	17 z 56 (29 %)	P = 0,002 Fisher
počet dní hospitalizace	16,4 16,5 ± 14,2 dne	19,6 19,5 ± 18,7 dne	P = 0,38 Studentův t-test
UPV	2... 40 dní	16... 12,8 dne	P = 0,002 Fisher
ECMO	0	6x... 12 dní	P = 0,033 Fisher

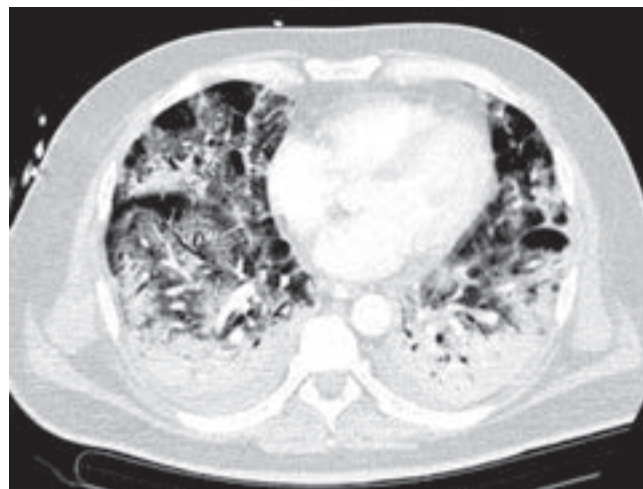
vyšší. CRP v průměru dosáhl výše 132 mg/l. Významně vyšší byl CRP u 50 zemřelých (165 mg/l), zatímco u 150 nemocných, kteří covidovou pneumonií přežili, byl 121 mg/l. Podobné výsledky zjistili autoři na souboru 429 nemocných, které rozdělili do dvou skupin na „těžký“ covid a „netěžký“ covid. CRP byl významně vyšší u těžšího průběhu nemoci 97 vs. 50 mg/l ($p < 0,001$) [6]. Jiní autoři prokázali, že CRP má u nemocných s covid-19 i prognostický význam, dle kterého lze odhadnout mortalitu [7].

Ideální váhu (BMI do 25) mělo pouze 28 % našeho souboru, nadváhu mělo 34 % a obézních bylo nejvíce, 38 %. Mírně nás překvapilo, že zemřelo více nemocných s BMI pod 30 (30 %) než osob obézních s BMI nad 31, z nichž zemřelo „pouze“ 17 %. Vysvětlením může být fakt, že více takto extrémně obézních bylo léčeno i na lůžkách ARO (25 %), kde jim byla poskytnuta maximální péče, včetně UPV a ECCMO, nemocných s BMI indexem pod 30 bylo na ARO „pouze“ 17 %. Souhrnně se problematikou obezity a BMI zabýval tým francouzských autorů [8]. V jejich studii byli sledováni nemocní ($n = 1\,451$) s covidovou pneumonií léčení na JIP v 21 centrech ve Francii, Izraeli, Belgii, Itálii, Španělsku a v USA. Výsledkem byl průkaz významné souvislosti mezi lineárně se zvyšujícím BMI a zvyšujícím se rizikem umělé plicní ventilace. V úmrtnosti tento lineární nárůst nebyl přesný, neboť na vyšší úmrtnosti obézních osob se podílela pouze skupina nemocných s morbidní obezitou, s BMI nad 40. Nicméně na rozdíl od našeho souboru zemřelo více nemocných s BMI nad 30 (25 %) než ve skupině s BMI do 30 (13 %).

Náš soubor 200 nemocných nedovoluje činit dalekosáhlé závěry o účinnosti remdesiviru (RDV), nicméně z osob, kterým jsme tento lék podali, zemřelo 18 %, zatímco z nemocných bez RDV zemřelo 30 %. Statisticky významné rozdíly v úmrtnosti s/bez RDV jsme zaznamenali pouze na standardních lůžkách a na JIP, ne na ARO. V literatuře lze nalézt mnoho článků svědčících pro i proti schopnosti RDV ovlivnit mortalitu. Podle názoru amerických autorů [9] sledujících efektivitu RDV u 1 138 hospitalizovaných nemocných s pneumonií a s hypoxemií, byla mortalita tímto lékem příznivě ovlivněna ve srovnání s jinou podpůrnou léčbou. Naopak v jiné studii na 113 ventilovaných nemocných, z nichž bylo léčeno RDV 33, nebylo prokázáno významné ovlivnění mortality [10].

Z celého souboru 200 nemocných zemřelo 50 osob (25 %). Nebylo pro nás překvapením, že jsme zaznamenali nižší úmrtnost ve 4. vlně (kdy zemřelo 17 %) oproti vlně první, ve které jsme ztratili 33 % nemocných. Vysvětlením může být jak zlepšení léčby, tak nižší patogenita delta varianty viru ve srovnání s „divokým“ typem (Wuchan), tak samozřejmě i vliv očkovaní a zlepšená imunita naší populace. V literatuře jsme našli několik prací sledujících počty vyléčených a počty zemřelých nemocných s covidovou pneumonií. Výsledky se dost výrazně liší.

Obrázek 3: Oboustranná covidová pneumonie na CT



Tak například v souboru 1 537 nemocných s tímto typem, pneumonie s průměrným věkem 60 let, léčených v Limě (hlavní město Peru), v „terciární“ nemocnici od května do srpna 2020 zemřelo 49 %. Rizikovým faktorem úmrtí byl věk nad 65 let a nutnost podat „highflow“ kyslík [11]. Podobná studie byla provedena v severní Itálii ve třech nemocnicích. Ze 1 697 nemocných přijatých k hospitalizaci s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 v březnu a dubnu 2020 zemřelo 29,7 %. Riziko pro úmrtí byl vyšší věk nad 72 roků, arteriální hypertenze, kouření, ICHS, malignita v anamnéze a demence [12]. Podobná studie u hospitalizovaných nemocných s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 byla provedena v USA, v Seattlu a Chicagu, v březnu až červnu 2020. V souboru bylo 1 095 nemocných, průměrný věk byl 58 let, BMI 32. Během hospitalizace zemřelo 197 nemocných, což je 18 %. Rizikem úmrtí v této sestavě byla hypoxemie (SaO_2 pod 92 %) a tachypnoe (počet dechů nad 20). Nemocní s hypoxemií měli 4x a s tachypnoí 3x vyšší riziko úmrtí než normosaturovaní a eupnoičtí pacienti [13].

Rozhodnutí, zdali nemocní zemřeli „na“ nebo „s“ covidem, bylo v našem souboru velmi obtížné a jsme si jisti, že ne úplně objektivní. Snažili jsme se postupovat tak, jak jsme zvyklí při vyplňování „listu o prohlídce zemřelého“. Do úvahy jsme vzali i stanovisko WHO, které definuje úmrtí na covid-19 jako úmrtí, které je způsobeno „klinicky kompatibilní“ nemocí při současně prokázané (ověřené) infekci covid-19, pokud není známa jiná, zcela jasná příčina smrti, která s prokázanou infekcí nesouvisí, např. trauma [14]. Tato definice se nám zdá poněkud zavádějící, jelikož do kategorie zemřel „na“, lze zařadit prakticky každé úmrtí s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Příkladem může být jasné úmrtí na rozsáhlý transmuralní infarkt u nemocného, který měl současně prokázanou asymptomatickou či oligosymptomatickou infekci SARS-CoV-2.

Proto jsme postupovali následovně. Stanovili jsme si arbitrární základní nemoc, komplikující faktory a příčinu smrti. Jediné, o čem nepochybujeme, je to, že jsme se snažili maximálně přesně analyzovat veškeré údaje o nemocných. Konečným výsledkem je naše přesvědčení, že „na“ covid-19 zemřelo 66 % a 34 % nemocných zemřelo „s“ covidem. Pravdy se dobrat bylo v tomto případě skutečně velmi obtížné. Ve světové literatuře jsme našli podobné práce zabývající se touto otázkou. Dle závěru autorů z Leedsu (UK) [15] zemřelo „na“ covid 93 % ze 162 nemocných hospitalizovaných s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Nicméně z popisu hodnocení se zdá, že pro rozhodnutí, že šlo o úmrtí „na“ covid, byl dostatečným argumentem infiltrát na skiagramu hrudníku a potřeba oxygenoterapie. Pouze 12 nemocných s prokázanou covidovou infekcí v této sestavě zemřelo na jinou nemoc, a tedy „s“ covidem. Příčiny úmrtí byly u nich demence, renální selhání, jiné infekce, mozková příhoda aj. Podle jiných (stejně nepřesných) informací zemřelo „na“ covid 96 % ze všech zemřelých v Austrálii [16].

Nakonec jsme na malém souboru 100 nemocných přijatých ve 4. vlně mohli posoudit, jaký vliv měla vakcinace proti covid-19. 44 nemocných mělo dokončené očkování, 56 nemocných bylo neočkovaných. Dle očekávání zemřelo více nemocných (18 %) ve skupině neočkovaných, častěji byli tito nemocní léčeni na JIP a na ARO. Většinu z očekávaných (a již dříve popsanych) [17] efektů vakcinace jsme prokázali i v našem souboru. Očkování pacienti oproti neočkovaným měli vyšší věk, měli více komorbidit, byli kratší dobu hospitalizováni a méně často u nich byla indikovaná UPV či ECMO. Naopak se nepotvrdil náš předpoklad, že u očkovanych bude vyšší BMI.

ZÁVĚR

Z výše uvedeného vyplývá, že covidová pneumonie, se kterou jsme se opakovaně na našich pracovištích setkávali v letech 2020 a 2021, je závažným onemocněním, na které zemřelo ve fakultní nemocnici 25 % pacientů.

Významně více nemocných na ni zemřelo v 1. vlně (podzim 2020) než ve 4. vlně (podzim 2021), 33 % versus 17 %. Průměrný věk zemřelých byl 76 roků, průměrný věk celého souboru 200 nemocných byl 67 roků. Rizikovým faktorem pro přijetí byl vedle vyššího věku i větší počet komorbidit, 38 % pacientů z námi přijatých bylo obézních. Negativním prognostickým faktorem byl vysoký CRP. Méně nemocných zemřelo z těch, kteří byli léčeni remdesivirem (18 % vs. 30 %), a překvapivě i z těch, kteří měli BMI nad 30 (17 % vs. 30 %).

Podle našeho názoru, „na“ covid-19 zemřely 2/3 nemocných, 1/3 zemřela „s“ covid-19. Vakcinace měla příznivý vliv na nemocné z 4. vlny, významně méně nemocných zemřelo, byli významně častěji léčeni na standardních lůžkách, méně často na

ARO a měli významně méně často indikovanou UPV a ECMO.

Na závěr si lze jen přát, abychom typický nálezu oboustranných rozsáhlých infiltrátů na CT scanech (obrázek 3) viděli v budoucnu co nejméně.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO FN Motol 00064203.

LITERATURA

1. COVID-19: epidemiology, virology and clinical features, <https://www.gov.uk>
2. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection – COVID-19, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
3. Sanyaolu AO, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19, *SN Compr Clin Med* 2020; 2(8): 1069–1076.
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – Symptoms and causes. <https://www.mayoclinic.org>
5. Spinato G, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323(20):2089.
6. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2021; 2021:5557582. doi: 10.1155/2021/5557582.
7. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-Reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta* 2020; 509:91–94.
8. Chetboun M, Raverdy V, Labreuche J, Simonnet Arthur, Wallet F, et al. BMI and pneumonia outcomes in critically ill COVID-19 patients: an international multicenter study. *Obesity (Silver Spring)* 2021; 29(9):1477–1486.
9. Diaz GA, et al. Remdesivir and Mortality in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; ciab698. doi: 10.1093/cid/ciab698.
10. Lapadula G, et al. Remdesivir Use in Patients Requiring Mechanical Ventilation due to COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(11):ofaa481. doi: 10.1093/ofid/ofaa481.
11. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2022; 17(3): e0265089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265089>.
12. Bellan M, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 10(1):20731. doi: 10.1038/s41598-020-77698-4.
13. Chatterjee NA, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respi Viruses* 2021; 15:569–572.
14. https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1
15. Slater TA, Straw S, Drozd M, et al. Dying 'due to' or 'with' COVID-19: a cause of death analysis in hospitalised patients. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(5):e189–e190. doi: 10.7861/clinmed.2020-0440.
16. <https://www.abs.gov.au>
17. Moghadas SM, et al. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis* 2021; 73(12):2257–2264.

Došlo: 27. 6. 2022

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

Inhalační antibiotika v terapii těžké pneumonie

J. Tisančinová¹, I. Mišková², K. Papugová¹, V. Konopáč¹

¹Nemocnice ve Frýdku-Místku, příspěvková organizace;

²Institut klinické a experimentální medicíny

SUMMARY

Inhaled antibiotics in the treatment of severe pneumonia

With the growing bacterial resistance, there are fewer standard options for treating pneumonia. A promising strategy is inhaled antimicrobial therapy. This paper proposes indications and outlines the limits of inhaled antibiotics in the treatment of severe pneumonia; the optimal method of administration and risks of their use are described.

Theoretical presumptions and limited literature data suggest possible favorable effects of inhaled antibiotics in the treatment of multiresistant gram-negative pneumonia. These are antibiotics with limited penetration to the lung structures and considerable toxicity limiting their dosage: polymyxins and aminoglycosides. Society guidelines and scientific reviews mostly support their use in pneumonia caused by bacteria susceptible only to these antibiotics. The way of administration can influence antibiotic deposition in the respiratory tract and thus the effects; pretreatment with bronchodilator and specific ventilator settings in the case of mechanical ventilation are recommended. According to the specific situation, inhaled antimicrobial monotherapy or adjunctive therapy to the same or different antibiotic can be used. If there is a risk of reaching significant plasma concentrations of the administered antibiotic, therapeutic drug monitoring is appropriate. Inhaled antimicrobial therapy should not be used in severely hypoxemic patients or those at risk for bronchospasm.

Inhaled antimicrobial therapy of pneumonia is used in intensive care units worldwide. It is an unapproved treatment based on limited evidence and should only be used after thorough risk/benefit assessment if standard therapy is not applicable.

Keywords: pneumonia, inhaled antibiotics, colistin, amikacin, gentamicin

SOUHRN

S narůstající bakteriální rezistencí ubývají možnosti standardní léčby pneumonie. Slibným rozšířením terapie je inhalační aplikace antibiotik. Pomocí rešerše dostupné literatury jsou v tomto článku navrženy indikace a omezení inhalačních antibiotik v off-label terapii těžké pneumonie u pacientů bez cystické fibrózy, popsány optimální způsoby podání a rizika této léčby.

Teoretické předpoklady a omezená data ze studií naznačují možný příznivý účinek inhalačního podání antibiotik u pacientů s multirezistentní gramnegativní pneumonií. Jde o antibiotika s omezeným průnikem do plicních struktur a zároveň významnou systémovou toxicitou limitující jejich dávkování: polymyxiny a aminoglykosidy. Doporučení odborných společností a souhrnné práce většinou podporují jejich použití u infekcí patogeny citlivými pouze k těmto antibiotikům. Způsob podání může ovlivnit depozici antibiotik v dýchacích cestách, a tím jejich účinek. Vhodné je předléčit pacienta bronchodilatanciem a v případě umělé plicní ventilace použít doporučené nastavení. Podle okolností může být použita pouze inhalační léčba, či současné podání stejného či jiného antibiotika intravenózně. V případě rizika významných systémových koncentrací podávaného antibiotika je důležité jejich monitorování. Inhalační antibiotická terapie by neměla být podána u pacientů s těžkou hypoxemií nebo rizikem bronchospasmu.

Inhalační podání antibiotik je v terapii pneumonie pacientů v prostředí intenzivní péče celosvětově využívaným postupem. Jde o neschválenou terapii s omezenou oporou v literatuře a mělo by se k ní přistupovat pouze u pacientů s limitovanými možnostmi léčby po pečlivém individuálním zvážení prospěchu a rizika.

Klíčová slova: těžká pneumonie, inhalační antibiotika, kolistin, amikacin, gentamicin

ÚVOD

Pneumonie patří mezi nejčastější infekce septických pacientů hospitalizovaných na jednotce inten-

zivní péče. Má negativní dopad na závažnost orgánové dysfunkce, délku pobytu na jednotce intenzivní péče, délku celkové hospitalizace a mortalitu [1]. S rozšiřujícím se používáním antibiotik narůstá i po-

díl rezistence bakteriálních původců, u nichž jsou možnosti antimikrobiální terapie omezeny. Vývoj nových antibiotik je obrovskou a značně nejistou investicí. Zdaleka nestačí pokrýt vývoj rezistentních organismů a s obavami je předpovídána antibiotická krize či dokonce „postantibiotická éra“ [2]. Při léčbě pneumonií musí antibiotikum v dostatečné koncentraci dosáhnout místa účinku, tedy plicního intersticia, alveolárních a bronchiálních struktur a ELF (Epithelial Lining Fluid – tekutina kryjící epitel respiračního systému). Průnik do ELF je velmi omezený, zejména v případě aminoglykosidů a kolistinu [3]. Antimikrobiální aktivita aminoglykosidů je pH – dependentní a jejich účinek může být snížen při nízkém pH v plicích a bronchiálním sekretu, nepůsobí v přítomnosti biofilmu a oba tyto mechanismy mohou použití aminoglykosidů v terapii plicních infekcí komplikovat [4]. V ELF se aminoglykosidy váží na mucin, DNA a surfaktant a volná koncentrace účinného antibiotika může být ještě výrazně nižší. Obecně je tedy nepravděpodobné dosažení optimálních poměrů C_{max}/MIC (> 10) nebo AUC/MIC (> 80) [3]. Aminoglykosidová antibiotika jsou navíc v subinhibiční koncentraci schopna podporovat tvorbu nežádoucího mikrobiálního biofilmu [5].

Inhalační podání antibiotik je běžnou součástí léčby pacientů s cystickou fibrózou a několik antibiotik je v Evropě registrovaných pro terapii infekcí respiračního traktu těchto pacientů [6]. Jejich lokální použití ve formě inhalační terapie se jeví výhodné také u pacientů s těžkou pneumonií, zejména v případě omezených možností terapie, a jsou takto také na jednotkách intenzivní péče používána [7]. V tomto případě však registrovaná oficiální terapie k dispozici není.

KLINICKÉ STUDIE HODNOTÍCÍ FARMAKOKINETIKU, BEZPEČNOST A/NEBO ÚČINNOST

Literatura k tématu použití inhalační antimikrobiální terapie u pacientů bez cystické fibrózy se týká většinou gramnegativních pneumonií (zejména ventilátorových pneumonií – VAP), léčených amikacinem, gentamicinem a kolistinem. Ostatní látky popsané ve vyhledaných článcích byly polymyxin B, tobramycin, aztreonam, fosfomycin, cefotaxim, cef-tazidim a vankomycin. Některé jsou v České republice nedostupné, případně pouze jako specializované, finančně nákladné inhalační přípravky pro terapii pacientů s cystickou fibrózou: aztreonam (Cayston – v únoru 2022 není obchodovaný), tobramycin (Tobi Podhaler 28 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce; Bramitob 300 mg/4 ml roztok k rozprašování). Dále jde o antibiotika, jejichž použití inhalační cestou teoreticky nepředstavuje výhodu oproti standardní intravenózní terapii z důvodu širokého terapeutického rozmezí, nízké toxicity a dosažitelných koncentrací v ELF (např. betalak-

tamová antibiotika). Z těchto důvodů se jim v předkládaném článku nevěnujeme. Rovněž neuvádíme i vankomycin, který má obdobný teoretický předpoklad pro inhalační podání jako polymyxiny a aminoglykosidy – omezený průnik a významnou systémovou toxicitu. V terapii grampozitivní pneumonie však vankomycin nebývá jedinou a poslední volbou. Literatura zaměřená na grampozitivní pneumonie je ojedinělá, odborné společnosti inhalační vankomycin v doporučeních nezahrnují vůbec.

Opora v literatuře není robustní. Zkoumání je obtížné z důvodu velké variability kriticky nemocných pacientů a rozdílů v efektivitě doručení antibiotika do dolních dýchacích cest. Navíc získat data srovnávací monoterapii a kombinační terapii je u těchto pacientů nerealistické, velmi často jsou léčeni plejádou dalších antibiotik pro konkomitanti infekce či podezření na ně. Ani rezistence k těmto antibiotikům neumožní reálně hodnotit antibiotika v monoterapii, například vankomycin působící pouze proti grampozitivním bakteriím vykazuje významnou synergii s kolistinem vůči *A. baumannii* [8]. Data z některých klinických studií a meta-analýz ukazují na příznivý efekt v této indikaci ve smyslu klinického či mikrobiologického zlepšení [9,10,11]. Ojediněle bylo zjištěno zkrácení doby hospitalizace, dnů v intenzivní péči a počtu dnů na ventilátoru [10]. Metaanalýzy studií inhalačního kolistinu adjuvantně k intravenóznímu (i. v.) kolistinu prokázaly snížení mortality z infekčních příčin [12] a celkové mortality [13].

Přehled klinických studií inhalačního amikacinu u pacientů bez cystické fibrózy je uveden v tabulce 1, gentamicinu v tabulce 2 a kolistinu v tabulce 3. Z důvodu většího množství studií inhalačního kolistinu a zpracování starších studií v metaanalýzách jsou zde uvedeny pouze studie od roku 2012.

METAANALÝZY, RECENTNÍ REVIEWS A DOPORUČENÍ ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ

Odborné společnosti vydaly doporučení inhalační antimikrobiální terapie pouze kolistinem nebo aminoglykosidy, a to v případě citlivosti mikroba pouze k těmto antibiotikům [14,15,16].

Doporučení pro použití inhalační antimikrobiální terapie u pacientů s VAP je uvedeno v pokynech IDSA/ATS z roku 2016 – Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. V odstavci 14 (Role inhalační antibiotické terapie je uvedeno): Navrhujeme použití inhalačních a systémově podaných antibiotik zároveň u pacientů s VAP, způsobenou gramnegativními patogeny citlivými pouze k aminoglykosidům nebo k polymyxinům, spíše než pouze systémově podaných antibiotik. Dále je poznamenáno, že je rozumné zvážit adjuvantní inhalační an-

tibiotickou terapii jako poslední volbu u pacientů, kteří neodpovídají na intravenózní terapii, i pokud infekční agens není multirezistentní (MDR) [14].

Po publikaci výše uvedených doporučení IDSA/ATS 2016 provedla systematické review a metaanalýzu literatury týkající se použití inhalačních antibiotik v terapii infekcí respiračního traktu u mechanicky ventilovaných pacientů skupina evropských vědců [17]. Nejčastějšími inhalačními antibiotiky ve zkoumaných studiích byly aminoglykosidy a kolistin. Bylo zjištěno, že inhalační antibiotika mohou zvýšit pravděpodobnost klinického zlepšení, zejména u MDR VAP, avšak jednoznačný klinický benefit v podobě signifikantního snížení mortality nebo zkrácení doby umělé plicní ventilace nebyl prokázán. Autoři dále popisují přínos ve smyslu snížení nefro- a neurotoxicity a také snížení vývoje rezistentních kmenů. Bylo však zjištěno 9% zvýšení rizika respiračních komplikací, ke kterým docházelo zejména u pacientů se závažnou hypoxemií.

Na základě této metaanalýzy vydala European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) „Position paper“, kde inhalační antibiotickou terapii nedoporučuje z důvodu slabé úrovně důkazů o účinnosti a podhodnocenému riziku nežádoucích účinků (zejména respiračních komplikací), a vyzývá k dalšímu výzkumu v této oblasti [18].

V roce 2018 byla publikována doporučení francouzských společností French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (FSAICM) and the French Intensive Care Society (FICS) k terapii nozokomiální pneumonie na jednotce intenzivní péče [16]. V případě rezistentních gramnegativních původců citlivých ke kolistinu a/nebo aminoglykosidům, kdy jiná antibiotika použít nelze, je doporučeno jejich inhalační podání. Současně je upozorněno na limitace a nedostatky poznání této problematiky, v jejichž kontextu je doporučení třeba vnímat. Jsou odvozena z výzkumné oblasti, která je soustředěna pouze na gramnegativní infekce, způsobené zejména druhy *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* a *Acinetobacter*. Byly popsány také nežádoucí účinky inhalačních antibiotik, zejména u hypoxemických pacientů. Způsoby nebulizace, dávky antibiotik, souběžná systémová antimikrobiální terapie i kritéria klinického či mikrobiologického vyléčení se mezi kontrolovanými studiemi zahrnutými v hodnocení různí. Techniky inhalační antimikrobiální terapie jsou složité. Proto je doporučeno předchozí proškolení týmu, v souladu s postupy popsány ve studiích s pozitivními výsledky.

V roce 2019 vyšla mezinárodní konsenzuální doporučení k optimálnímu použití polymyxinů [15], zahrnující rovněž otázku jejich inhalačního podání (podpořena mj. i společností ESCMID). Pro pacienty s HAP (nozokomiální pneumonie)/VAP způsobenou extenzivně rezistentními kmeny (či podezřením na ně), kteří potřebují i. v. terapii polymyxiny, je rovněž doporučena adjuvantní inhalační terapie

polymyxiny (slabé doporučení, slabá kvalita důkazů).

Porozumění nebulizaci kolistinu a aminoglykosidů v terapii multirezistentní gramnegativní pneumonie se věnuje recentní článek publikovaný v *Intensive Care Medicine* v roce 2020 [19]. Zdůrazňuje preferenci inhalačního podání v monoterapii místo přídatné terapie. Kombinace může zvýšit riziko toxicity při použití systémově podaných aminoglykosidů a kolistinu, a zlepšení terapeutických výsledků při kombinaci se systémově podanými betalaktamovými antibiotiky se neprokázalo.

Databáze UpToDate zpracovává téma inhalačního podání antibiotik v článku *Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults* [20]. Uvádí, že inhalačně je možné podat polymyxiny a aminoglykosidy jako adjuvantní léčbu k intravenóznímu podání antibiotik pro HAP nebo VAP, způsobenou multirezistentními gramnegativními kmeny, jako jsou *A. baumannii* a *P. aeruginosa*. Síla důkazů není velká a podání může být spojeno s vedlejšími účinky, zejména u hypoxemických pacientů.

INDIKACE

Na základě výše uvedeného přehledu literatury uvádíme možné off-label indikace pro použití inhalační antimikrobiální terapie v terapii těžké pneumonie (tabulka 4). Klíčové pro možnost podání inhalační terapie v monoterapii bez současné systémové léčby je možnost dosažení všech částí plic, tedy nepřítomnost atelektáz, obstrukcí a jiných patologických struktur. Jako poslední je uvedena panrezistence – získaná rezistence ke všem antibiotikům ve všech skupinách. Standardní antimikrobiální léčbu v tomto případě nelze použít, ani obranyschopnost pacienta v případě napadení takovými „superbugs“ již nebývá moc silná. Breakpointy pro určení citlivosti patogenu k danému antibiotiku jsou stanoveny s ohledem na koncentraci dosažitelnou jeho systémovým podáním. Inhalačním použitím antibiotika se v místě infekce může dosáhnout vysoké koncentrace s baktericidním účinkem, a dala by se tak teoreticky rezistence určitého typu „překonat“. Použití inhalační antimikrobiální terapie v této situaci však oporu v literatuře nemá a bylo by založeno pouze na teoretických úvahách.

DÁVKOVÁNÍ

Dávkování jednotlivých inhalačních antibiotik pro terapii pneumonie, uvedené v tabulce 5, je navrženo na základě klinických studií, v guidelinech uvedeno není. Je potřeba zmínit, že ve studiích byl k inhalační aplikaci použit ve většině případů mesh nebulizátor. Tryskový nebulizátor je ve srovnání

Tabulka 1 (část 1a): Studie inhalačního amikacinu

První autor a rok vydání; typ studie	Pacienti	Dávky	Typ nebulizátoru	Podmínky nebulizace
Luyt 2009 intervenční studie farmakokinetiky	ventilovaní pacienti s VAP	amikacin 400 mg po 12 hod. (n = 28) - adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku	mesh	nebulizace synchronizovaná s nádechem, po weaningu dokončeno stejným nebulizátorem bez napojení na ventilační okruh
Luyt 2011 intervenční studie farmakokinetiky	ventilovaní pacienti s gramnegativní pneumonií a AKI (s CVVHDF)	amikacin 400 mg po 12 hod. (n = 7) - adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku	speciální kombinace léčivo + mesh nebulizátor	nebulizace synchronizovaná s nádechem, po weaningu dokončeno stejným nebulizátorem bez napojení na ventilační okruh
Stass 2011 intervenční studie farmakokinetiky	subjekty s renální insuficiencí: 1) CrCl 30–80 ml/min. (n = 6) 2) CrCl < 30 ml/min. (n = 6) 3) ESRD (HD 3 h a 24 h po podání) (n = 7)	400 mg amikacinu jednorázově; u subjektů s ESRD zopakováno 9. den	speciální kombinace léčivo + mesh nebulizátor	
Lu 2011 randomizovaná srovnávací studie fáze II	ventilovaní pacienti s VAP způsobenou <i>P. aeruginosa</i>	ceftazidim 15 mg/kg 8x denně 8 dní + amikacin 25 mg/kg 1x denně po 3 dny (n = 20) srovnávací skupina: i. v. ATB (n = 20)	mesh	objemem řízená ventilace s dechovým objemem 8 ml/kg, 12 dechů/min., I : E: 50 %, pauza na konci nádechu 20 %; sedace propofolem při interferenci
Niederman 2012 multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná dvojitě zaslepená studie fáze II	ventilovaní pacienti s MDR VAP	amikacin 400 mg po 12 hod. (n = 21) amikacin 400 mg po 24 hod. (n = 24) placebo (n = 22) - adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku	speciální kombinace léčivo + mesh nebulizátor	nebulizace synchronizovaná s nádechem (po weaningu dokončeno do sedmého dne stejným nebulizátorem bez napojení na ventilační okruh)
Petitcollin 2016 intervenční studie farmakokinetiky	kriticky nemocní pacienti s VAP (n = 20)	amikacin i. v. 20 mg/kg po 24 hod. 4 dávky amikacin 20 mg/kg i. v. jedna dávka, dále třídávky 60 mg/kg inhalačně	tryskový	nebulizátor před Y spojkou, podmínky ventilace neměněny, zvlhčování nejednotně (měření in vitro prokázalo malý vliv na velikost částic)
Liu 2017 randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie	pacienti s MDR VAP	amikacin 400 mg po 8 hod. 7 dní (n = 27) vs. placebo: FR (n = 5) – adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku	tryskový	odsáty hlenu, objemem řízená ventilace, dechový objem 8 ml/kg, I : E: 50 %, pauza na konci nádechu 20 %, nebulizace synchronizovaná s nádechem; sedace při interferenci
Hassan 2018 prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie	pacienti po kardiochirurgické operaci a MDR VAP/HAP	nebulizovaný amikacin 400 mg po 12 h 5–9 dní (n = 86) i. v. amikacin 20 mg/kg po 24 hod. 7–10 dní (n = 47)	tryskový – u ventilovaných pacientů, ultrazvukový – u spontánně ventilujících pacientů	předléčení bronchodilatanciem (ipratropium 500 µg), tryskový nebulizátor synchronizovaný s nádechem
Niederman 2020 prospektivní, randomizovaná, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III	ventilovaní pacienti s HAP/VAP (ze 153 jednotek intenzivní péče ve 25 zemích)	nebulizovaný amikacin 400 mg po 12 hod. 10 dní (n = 255) placebo (n = 253) - adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku	speciální kombinace léčivo + mesh nebulizátor	nebulizace synchronizovaná s nádechem

Tabulka 1 (část 2a): Studie inhalačního amikacinu

Výsledek	Nežádoucí účinky	Limity studie a poznámky	Zdroj
dosažení vysoké koncentrace amikacinu v dolních dýchacích cestách, v zónách korespondujících se zánětlivou infiltrací dle radiografického zobrazení koncentrace v ELF více než 10x větší než MIC ₉₀ <i>P. aeruginosa</i> (8 µg/ml) nízká systémová absorpce bez kumulace amikacinu	zhoršení renální insuficience u jednoho pacienta (přítomna nefrotoxická komedikace) bronchospasmus u jednoho pacienta		[45]
maximální sérové koncentrace a AUC byly vyšší než u pacientů bez renálního selhání v předchozí studii [45], nicméně koncentrace byly vždy < 7 mg/l (nepřekročily horní limit pro údolní koncentraci) koncentrace v ELF vždy vyšší než 15x MIC pro <i>P. aeruginosa</i> (8 mg/l)	závažný bronchospasmus u jednoho pacienta	možná kumulace amikacinu	[34]
maximální sérové koncentrace a AUC se zvyšovaly spolu se stupněm závažnosti renální insuficience k překročení horního limitu pro údolní koncentraci amikacinu došlo pouze u jednotlivých subjektů s ESRD, byla-li hemodialýza odložena za 24 hod. po podání	nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky	k minimalizaci systémové toxicity byla v případě ESRD navržena hemodialýza 1 hod. po inhalačním podání amikacinu	[35]
bez rozdílů ve vyléčení (klinicky a radiologicky hodnoceno), rekurence VAP, době hospitalizace ani délce UPV, v inhalační skupině zahrnutý i intermediárně citlivé kmeny rychlejší bakteriální eradikace a nižší indukce rezistence v nebulizované skupině	prohloubení hypoxemie 15 % komplikace z důvodu obstrukce výdechového filtru 15 % (z toho jedna závažná)	malý počet subjektů neprokázal signifikantně lepší klinický výsledek (poměr vyléčených 9. den o 15 % vyšší v nebulizované skupině)	[30]
nebulizace dávek 400 mg po 12 hod. vedla k mikrobiologicky relevantním koncentracím v bronchiálním sekretu (primární endpoint 25x MIC 256 µg/ml + AUC _{0-24h} /256 > 100 dosažen u 50 % oproti 17 % ve skupině 400 mg po 24 hod.) systémová dostupnost amikacinu byla nízká – peakové sérové koncentrace byly o několik řádů nižší a pod limitem pro údolní koncentraci amikacinu trend ke klinickému zlepšení (kratší doba terapie)	mírný bronchospasmus (2x u jednoho pacienta)	malý počet pacientů, relativně široká definice klinického uzdravení, umožnění deeskalace i. v. terapie, koncentrace amikacinu hodnocena v tracheálním aspirátu, ne v ELF	[46]
biologická dostupnost amikacinu po nebulizaci byla 2,7 %, maximální koncentrace byly nízké (1,1–9,2 mg/l, medián 3,2 mg/l), medián času k dosažení vrcholových koncentrací byl 2,2 (1,4–4,4 hod.) bez známek akumulace		neobvykle vysoké dávky inhalačního amikacinu (3 250–5 520 mg) časy odběrů 0,5; 1, 1,5; 2, 3, 4, 6, 10 a 24 hod. po podání vysoká inter- i intraindividuální variabilita	[24]
vyšší bakteriální eradikace a klinické zlepšení nebyl signifikantní rozdíl v podílu uzdravených, dnů ventilace a snížení mortality beze změny v indukci rezistence a hladinách kreatininu	bronchospasmus (3x ve skupině s amikacinem, 1x placebo skupina) s úpravou po bronchodilatační léčbě	jednocentrová studie s nízkým počtem pacientů, krátký followup (28 dní), 13 % subjektů nedokončilo	[9]
vyšší podíl klinicky vyléčených, kratší doba na jednotce intenzivní péče (6 vs. 9 dní) a hospitalizace (25 vs. 26 dní), kratší doba na ventilátoru (3 dny vs. 9 dní) ve skupině s nebulizovaným amikacinem bez rozdílů v mortalitě nižší nefrotoxicita v nebulizované skupině nižší údolní koncentrace amikacinu (medián 0,9 vs. 7 mg/l)	bronchospasmus u dvou pacientů (po 4. a 7. dávce) - nebulizace ukončena	nebyly zjišťovány koncentrace v ELF/bronchiálním sekretu Koncentrace amikacinu z finančních důvodů měřeny pouze u části pacientů (14 v i. v. skupině a 13 v nebulizované)	[10]
rozdíl v přežití 28-32 dní (primární endpoint) nebyl dosažen nebyl rozdíl v mortalitě pneumonie, žádná podskupina neprofitovala ze studijní medikace sekundární endpointy (poměr brzké klinické odpovědi, dnů na ventilátoru, dnů v IP) nebyly formálně testovány, avšak rozdíl nebyl nalezen častější bakteriální eradikace v podskupině s infekcí <i>P. aeruginosa</i> nízké sérové koncentrace	bronchospasmus (4 % vs. 1 %) hypotenze (7 % vs. 4 %)	Bez rozdílů v podskupině s MDR kmeny (polovina pacientů)	[28]

Tabulka 1 (část 1b): Studie inhalačního amikacinu

První autor a rok vydání; typ studie	Pacienti	Dávky	Typ nebulizátoru	Podmínky nebulizace
Qin 2021 meta-analýza	ventilovaní pacienti s HAP/VAP	nebulizovaný amikacin vs. placebo/žádná léčba – adjuvantně k jinému i. v. antibiotiku (13 RCTs; 1733 pts)	tryskový (8 studií), mesh (3 studie), ultrazvukový (2 studie)	popisáno u sedmi studií, variabilní

Tabulka 2 (část 1): Studie inhalačního amikacinu

První autor a rok vydání; typ studie	Pacienti	Dávky	Typ nebulizátoru	Podmínky nebulizace
Palmer 1998 prospektivní studie případů	pacienti s tracheostomií na UPV, kolonizovaní GNB s produkcí purulentního sputa	gentamicin 80 mg po 8 hod. (n = 6) amikacin 400 mg	–	–
Palmer 2008	kriticky nemocní pacienti s VAT	gentamicin 80 mg po 8 hod. a/nebo vankomycin 120 mg po 8 hod. (dle gramova barvení) (n = 19) placebo (n = 24)	tryskový	–
Boisson 2018	kriticky nemocní pacienti s VAP	i. v. gentamicin 8 mg/kg, po 48 hod. následováno 8 mg/kg v nebulizaci (n = 12)	mesh	nebulizátor v blízkosti Y spojky, objemem řízená ventilace s dechovým objemem 7–8 ml/kg, 12–15 cyklů/min., vypnuto zvlhčování a zahřívání; pacienti sedování

s mesh nebulizátorem méně účinný, do respiračního traktu je dodáno přibližně o 30–50 % nominální dávky léčiva méně a pro nebulizaci antibiotik je preferován mesh nebulizátor [21]. V recentní studii byly dávky kolistinu doručené tryskovým nebulizátorem o 1/4–1/2 nižší než mesh nebulizátorem [22]. Tryskový nebulizátor je však řádově levnější než mesh nebulizátor a jde o nejpoužívanější typ nebulizátoru v prostředí intenzivní péče [7]. Ve studiích s inhalačními antibiotiky nebyla prokázána superiorita mesh nebulizátoru ve smyslu klinických výsledků či bezpečnostního profilu [23]. Tryskový nebulizátor je tedy k podání antibiotik možné používat, z důvodu jeho nižší efektivity se však při návrhu dávkování řídíme spíše středními až vyššími dávkami antibiotik, použitými ve studiích. Při systémovém podání antibiotik kriticky nemocným pacientům se dávkování řídí řadou faktorů, jako je renální nedostatečnost, sepse, otoky, obezita, vysoký věk, srdeční selhání, malnutrice a jaterní poruchy. U inhalačního podání antibiotik je navrženo dávkování jednotné. Účinek bude zřejmě nejvíce záviset na distribuci do všech částí plic, což může

být ovlivněno těžce hodnotitelnými faktory, jako je anatomie dýchacích cest, množství a charakter sputa, přítomnost patologických struktur (v případě kriticky nemocných pacientů s UPV běžné atelektázy), ucpání části periferie hlenovou zátkou a podobně. Rozdíly v těchto parametrech se zřejmě odráží i ve vysoké variabilitě v systémové dostupnosti inhalačních antibiotik. Intraindividuální variabilita může být částečně vysvětlena také změnou charakteristiky dýchacích cest při progresivním uzdravování během léčby [24].

Kolistin byl ve studiích podáván většinou v rozmezí dávek 0,5 MIU po 8 hod. až 5 MIU po 8 hod. Dávky 1 MIU po 8 hod. by mohly být nedostatečné, ke konci dávkovacího intervalu byly zjištěny koncentrace nižší než MIC zkoumaných gramnegativních patogenů [25]. Nejčastěji používané dávkové režimy inhalačního kolistinu v terapii VAP jsou 3 MIU po 8–12 hod. pomocí tryskového nebulizátoru [26]. Pro použití v podmínkách České republiky navrhuje dávkování 3 MIU po 8 hod. v případě monoterapie, v tomto případě zároveň nedojde k navyšování spotřeby oproti standardnímu dáv-

Tabulka 1 (část 2b): Studie inhalačního amikacinu

Výsledek	Nežádoucí účinky	Limity studie a poznámky	Zdroj
lepší mikrobiologická eradikace a klinická odpověď beze změny v mortalitě, délce hospitalizace na JIP, počtu dní na ventilátoru	bronchospasmus – mírné zvýšení (RR = 2,55) nefrotoxicita nebyla zvýšena	řada studií publikována v čínských medicínských časopisech, které nelze vyhledat přes PubMed velká heterogenita výsledků	[11]

Tabulka 2 (část 2): Studie inhalačního amikacinu

Výsledek	Nežádoucí účinky	Limity studie a poznámky	Zdroj
průměrně 22 % nominální dávky deponováno v respiračním traktu sérové koncentrace nedetekovatelné redukce množství sputa, eradikace patogenů ve většině vzorků	–	velmi malý počet pacientů, údaje čerpány pouze z abstraktu práce	[47]
redukce výskytu pneumonie a příznaků respirační infekce, kratší počet dní na ventilátoru, snížení bakteriální rezistence a spotřeby systémových antibiotik	–	nelze posoudit účinek samotného gentamicinu	[48]
po nebulizaci byly koncentrace (AUC) v ELF přibližně 300x vyšší než po i. v. podání, v plazmě 20x nižší systémová dostupnost inhalačně podaného gentamicinu odhadnuta na 5 % po i. v. podání byly koncentrace v ELF velmi variabilní (0,3–28 mg/l)	žádné zhoršení respiračních funkcí či bronchospasmus	pouze jednorázové podání, velká interindividuální variabilita	[49]

kování při intravenózním podání (9–12 MIU/den u pacientů bez renální insuficience). Lékové hladiny kolistinu většinou není možné prakticky měřit. V případě adjuvantní inhalační léčby k intravenóznímu kolistinu jsou tedy pro snížení rizika systémových nežádoucích účinků vhodné dávky nižší: 1 MIU po 8 hod. Doporučené ředění dle SPC uvádí 3 ml rozpouštědla na 1 MIU CMS. Ve studii vlivu objemu rozpouštědla nebyly při ředění v nižším objemu (1,5 ml/1 MIU) zjištěny rozdíly v charakteristikách aerosolu a farmakokinetice kolistinu, zkrátila se však doba nebulizace a zlepšila se stabilita kolistinu [27].

Amikacin byl ve studiích podáván v rozmezí dávek 400 mg po 24 hod. až 400 mg po 8 hod. V největší studii fáze III byly použity dávky 400 mg po 12 hod. [28]. Léčivý přípravek s obsahem amikacinu, použitelný pro inhalační podání, obsahuje 500 mg v jedné ampuli. Praktické je dávkování 500 mg po 12 hod., které využívá celý obsah ampule s minimálními riziky, vzhledem k nízkému průniku do systémové cirkulace.

Literárních údajů k použití inhalačního gentami-

cinu je velmi málo, byl použit pouze v malých studiích v dávce 80 mg po 8 hod. a 8 mg/kg (jednorázově) a vědecké opodstatnění je oproti kolistinu a amikacinu velmi omezeno. Jde však o aminoglykosid první volby pro i. v. podání u citlivých patogenů. Jeho antibakteriální účinek je ve srovnání s amikacinem silnější a k bakteriálním enzymům odolnější amikacin je z epidemiologických důvodů rezervován pro situace, kdy gentamicin nelze použít. V terapii VAP v České republice je inhalační gentamicin používán, a to nejčastěji v dávkách 80 mg po 8 hod., s délkou terapie obvykle 10–14 dnů [4]. V observační studii použití inhalačních léčiv na jednotkách intenzivní péče ve 22 zemích světa byl gentamicin třetím nejpoužívanějším antibiotikem [16]. Nejsou k dispozici žádné údaje k účinnosti jakýchkoli dávek či dávkovacích intervalů. Vzhledem ke zjištěným bezpečně nízkým plazmatickým hladinám po dávce 8 mg/kg, navrhuje jednotlivou dávku 160 mg s intervalem podání 12 hod. obdobně jako u amikacinu, což se jeví výhodnější vzhledem ke koncentračně dependentnímu účinku i z důvodu menší zátěže pro pacienta a personál.

Tabulka 3 (část 1): Studie inhalačního amikacinu

První autor a rok vydání; typ studie	Pacienti	Dávky	Typ nebulizátoru	Podmínky nebulizace
Athanassa 2012 intervenční studie farmakokinetiky	kriticky nemocní pacienti na UPV s VAT způsobenou GNB citlivými pouze ke kolistinu	1 MIU po 8 hod. monoterapie (n = 20)	mesh	nebulizátor 15 cm od Y spojky; zvlhčování vypnuto; objemem řízená ventilace, I : E 50 %, 12–14 dechů/min., dechový objem 500–600 ml, PEEP 5 cm H ₂ O
Lu 2012 prospektivní, observační, kontrolovaná	pacienti s MDR VAP, srovnávací skupina VAP způsobená citlivými kmeny	5 MIU po 8 hod. monoterapie (n = 28) nebo v kombinaci s i. v. aminoglykosidy v úvodu (3 dny) (n = 15) vs. i. v. betalaktamy v kombinaci s i. v. aminoglykosidy v úvodu (3 dny) (n = 122)	mesh	vypnuto ohřívání a zvlhčování, objemem řízená ventilace, I : E 50 %, pauza na konci nádechu 20 %, 12 dechů/min., objem 8 ml/kg, prohloubení sedace při interferenci s ventilátorem, umístění filtru na výdechovou linku
Boisson 2014 intervenční studie farmakokinetiky	pacienti s VAP	2 MIU jednorázově (dále 2 MIU po 8 hod. i. v.) (n = 12)	mesh	–
Valachis 2015 systematické review a metaanalýza	pacienti s HAP/VAT	adjuvantní inhalační kolistin k i. v. kolistinu vs. i. v. kolistin (meta-analýza 8 studií; systematické review – 8 jednoramenných studií) (690 pacientů)	–	–
Liu 2015 systematické review a metaanalýza	pacienti s HAP způsobenou MDR-GNB	adjuvantní inhalační kolistin k i. v. kolistinu vs. i. v. kolistin (9 studií – 672 pacientů)	–	–
Boisson 2017 intervenční studie farmakokinetiky	kriticky nemocní pacienti s VAP	0,5 MIU po 8 hod. (n = 12)	mesh	vypnuto zvlhčování, objemem řízená ventilace, 12–15 dechů/min., objem 7–8 ml/kg
Jang 2017 retrospektivní komparativní studie	chirurgičtí pacienti s MDR VAP způsobenou <i>A. baumannii</i>	4,5 MIU po 8 hod. (n = 51) vs. 9 MIU i. v. úvodní dávka, dále 4,5 MIU po 12 hod. (n = 44)	mesh	–
Vardakas 2018 systematické review a metaanalýza	pacienti s MDRGNB infekcí respiračního traktu	adjuvantní inhalační kolistin (k i. v. kolistinu) vs. i. v. kolistin (13 studií; 1 115 pacientů)	–	–
Vardakas 2018 systematické review a metaanalýza	pacienti s MDRGNB infekcí respiračního traktu	inhalační kolistin v monoterapii (samostatně nebo v kombinaci s jinými i. v. antibiotiky) (12 studií, 373 pacientů)	mesh i tryskový	–
Benítez-Cano 2019 prospektivní observační studie farmakokinetiky a bezpečnosti	kriticky nemocní chirurgičtí pacienti s HAP nebo VAP	3 MIU po 8 hod. (n = 15) 5 MIU po 8 hod. (n = 12)	mesh (10 + 7) nebo tryskový (5 + 5)	vypnuto zvlhčování, objemem řízená ventilace, I : E 50 %, 12 dechů/min. – pouze u ventilovaných pacientů s dostatečnou úrovní sedace

Tabulka 3 (část 2): Studie inhalačního amikacinu

Výsledek	Nežádoucí účinky	Limity studie a poznámky	Zdroj
dostatečně vysoké koncentrace v ELF po dobu 4 hod. po inhalaci (vzhledem k MIC obvyklých GNB) dosažené koncentrace v plazmě 5 x nižší než v ELF 16 pacientů vyléčeno	neuvedeny	nepřítomnost pneumonie (ovlivnění depozice v alveolech) pacienti se závažnou bronchokonstrikcí a hypoxemií vyloučeni	[25]
noninferiorita v klinickém vyléčení a mortalitě (bez rozdílu ve větvi s úvodní kombinační terapií aminoglykosidy oproti monoterapii) delší doba na UPV ve větvi s kolistinem údolní sérové koncentrace 3. den zvýšeny oproti 2. dni	nebyly pozorovány	přidání aminoglykosidů v úvodní terapii z rozhodnutí lékaře empirická terapie byla nevhodná u všech pacientů ve větvi s kolistinem oproti 16 pacientům v kontrolní skupině	[50]
koncentrace CMS a kolistinu v ELF 100–1 000x vyšší při inhalačním podání oproti i. v. aplikaci koncentrace CMS a kolistinu po inhalačním podání v ELF 100–1 000x vyšší než v plazmě	neuvedeny	–	[51]
adjuvantní inhalační kolistin oproti samotnému i. v. kolistinu vykazoval lepší klinické výsledky, mikrobiologickou eradikaci a infekční mortalitu nebyla zjištěna vyšší nefrotoxicita u skupiny s inhalačním + i. v. kolistinem oproti i. v. monoterapii	nefrotoxicita nebyla vyšší	nízká až velmi nízká kvalita důkazů variabilita v dávkování a vyvolávajícím patogenu, typu infekce (VAP, HAP, VAT) nízký počet účastníků studií, pouze jedna studie randomizovaná	[12]
snížení celkové mortality zlepšení klinické odpovědi a mikrobiologické eradikace	nežádoucí účinky nebyly zvýšeny	založena zejména na retrospektivních studiích	[13]
koncentrace CMS a kolistinu v ELF 100-700x větší než v plazmě	neuvedeny	ELF koncentrace 10x nižší než očekáváno ve srovnání se studií s 2 MIU – preference dávky 2 MIU	[52]
nižší výskyt nefrotoxicity u inhalační skupiny (16 % vs. 61 %) non-inferiorita v klinickém a mikrobiologickém zlepšení	neuvedeny	noninferiorita navzdory závažnějším případům v inhalační skupině	[33]
bez rozdílu v celkové mortalitě, rozdíl prokázán pouze při použití nízkých dávek i. v. kolistinu (< 6 MIU/d) heterogenita byla nízká, pouze u HAP/VAP a infekcí <i>P. aeruginosa</i> vysoká	nebyly hodnoceny	velmi nízká až nízká kvalita dat dávků inhalačního kolistinu: 2–6 MIU/den	[54]
mortalita srovnatelná se studiemi i. v. kolistinu příznivé klinické a mikrobiologické výsledky s dobrou snášenlivostí	nefrotoxicita 12–38 % neurotoxicita 2,6 % bronchospasmus 1,8 %	retrospektivní design většiny studií, bez kontrolní skupiny. nežádoucí účinky bez hodnocení kauzality a bližšího popisu, terapie přerušena pouze 1x pro bronchospasmus a 1x pro neurotoxicitu velikost dávek 1,25–15 MIU/den	[55]
nízké plazmatické koncentrace i při dávkách 5 MIU po 8 hod. vyšší koncentrace při podání mesh než tryskovým nebulizátorem (o 1/4–1/2), bez rozdílu při různých typech ventilace dobrá snášenlivost	žádné známky bronchospasmu ani neurotoxicity	neměřili koncentrace v plicích nefrotoxicita u 6 pacientů pravděpodobně z jiných příčin 3 MIU ředěno 6 ml FR, 5 MIU ředěno 10 ml FR (dvakrát naplněna nebulizační nádobka)	[33]

DĚLKA PODÁNÍ

Délka podání inhalačních antibiotik se mezi studii účinnosti a bezpečnosti lišila v širokém rozmezí 5–20 dní a účinek nebyl hodnocen vzhledem k délce podání. K doporučení pro délku podání tedy podklady z literatury nemáme. Můžeme se řídit pouze obecnými doporučeními délky léčby nozokomiální pneumonie, která je v současných doporučeních 7 dní [14,16], s individualizací u jednotlivých pacientů dle stavu a klinické odpovědi.

OPTIMALIZACE INHALAČNÍHO PODÁNÍ

Způsob podání inhalační terapie ovlivňuje množství látky deponované v různých oblastech dýchacích cest, a tím její účinek. Částice aerosolu se v plicích deponují přímou impakcí, kdy se zachytávají partikule větší než 5 μm v centrálních dýchacích cestách, zejména v místech jejich větvení, kde je proudění vzduchu turbulentní. Druhým mechanismem je gravitační sedimentace, jíž podléhají částice velikosti 1–5 μm v periferních dýchacích cestách, kde je proudění vzduchu pomalejší. Částičky < 1 μm již gravitaci nepodléhají a jsou vydýchány zpět [29].

U uměle ventilovaných pacientů byl popsán optimální způsob podání inhalační antimikrobiální léčby, který zahrnuje vypnutí ohřívání a zvlhčování, nastavení objemem řízené ventilace s rychlostí 12 dechových cyklů/min. a objemem 8 ml/kg, pauzu na konci nádechu o délce 20 % dechového cyklu,

poměr nádechu a výdechu 50 % a prohloubení sedace při interferenci s ventilátorem. Nedodržení těchto postupů může vést k selhání terapie z důvodu nedosažení místa účinku – dolních dýchacích cest. Konkrétně zahřívání a zvlhčování vede ke shlukování částic aerosolu a depozici v horních dýchacích cestách, nekonstantní rychlost ventilace k turbulentnímu proudění vzduchu a usazování částic zejména v oblasti bifurkací. Není-li zařazena pauza na konci inspiria, nemají částice aerosolu dosáhnoucí plicních sklípků dostatečný čas k usazení a hrozí jim opětovné vydechnutí [19,30]. S nádechem synchronizovaná nebulizace může zvýšit plicní depozici inhalovaného antibiotika [31], tato synchronizace je dnes již standardní vlastností moderních ventilátorů.

Literární údaje k použití inhalační antimikrobiální terapie u spontánně ventilujících pacientů jsou omezené. Nebulizace ve srovnání s ostatními inhalačními způsoby podání nejméně závisí na vlastní aktivitě pacienta, obecně je zapotřebí pouze klidné dýchání bez nutnosti koordinace pacienta s přístrojem [32]. Depozici antibiotika v dolních dýchacích cestách nicméně napomáhá pomalý hluboký nádech se zadržetím dechu na konci nádechu, což může být u pacientů v intenzivní péči těžce dosažitelné, a je třeba mít na paměti možné snížení účinku. U pacientů po delším pobytu v intenzivní péči je častá kolonizace rezistentními kmeny a nezřídka dojde k reinfekci u pacientů ve stadiu weaningu z umělé plicní ventilace. Řada z nich trpí polyneuropatií a myopatií kriticky nemocných. U nich větší souhra při nebulizaci nemůže být apriori očekávána, a přitom právě tito pacienti bý-

Tabulka 4: Indikace a kontraindikace

- Gramnegativní pneumonie způsobená patogeny **citlivými pouze ke kolistinu nebo aminoglykosidům** – tato antibiotika lze podat inhalační cestou:
 - Spíše v **monoterapii** (pouze inhalačně) u pacientů s renální insuficiencí a současně bez podezření na bakteremii, bez jiné než plicní lokalizace infekce, a bez plicních atelektáz či obstrukcí.
 - V **adjuvantní inhalační terapii k intravenózní léčbě stejným antibiotikem** u pacientů s podezřením/prokázanou bakteremií, jinou než plicní lokalizací infekce a/nebo plicními atelektázami či obstrukcemi; u aminoglykosidů s kontrolou plazmatických hladin.
 - V **monoterapii nebo v adjuvantní léčbě** u pacientů bez renální insuficience a bez podezření na bakteremii, bez jiné než plicní lokalizace infekce a bez plicních atelektáz či obstrukcí.
- Těžká gramnegativní pneumonie, kdy je ordinována kombinační léčba aminoglykosidy v úvodu terapie pro rychlý baktericidní efekt – lze zvážit jejich podání inhalační cestou, zejména je to vhodné při současné renální insuficienci.
- Pneumonie nereagující na adekvátní intravenózní terapii: lze podat **adjuvantní inhalační terapii**.
- Pneumonie způsobená panrezistentními kmeny: lze zvážit inhalační podání antibiotik jako terapeutický pokus.

Nedoporučené použití:

Těžká hypoxemie – z důvodu zvýšeného rizika respiračních komplikací

Asthma bronchiale a ostatní pacienti s rizikem bronchospasmu (včetně předchozí epizody bronchospasmu)

Tabulka 5: Léčivé přípravky použitelné k inhalačnímu podání a návrh dávkování při použití tryskového nebulizátoru

	Léčivý přípravek	Dávkování	Použití
Kolistin	Colomycin 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování	3 MIU + 6 ml FR po 8 hod.	• monoterapie nebo adjuvantní léčba k jinému i. v. antibiotiku
		1 MIU + 3 ml FR po 8 h	• adjuvantní léčba k i. v. kolistinu
Amikacin	Amikacin 500 mg/2 ml injekční/infuzní roztok	500 mg (2 ml) + 4 ml FR po 12 hod.	• monoterapie nebo adjuvantní léčba k jinému i. v. antibiotiku ; zvážit kontrolu hladin v plazmě 3–5 den terapie k ověření bezpečnosti • adjuvantní terapie k i. v. amikacinu , vždy s kontrolou plazmatických koncentrací
Gentamicin	Gentamicin 80 mg/2 ml injekční/infuzní roztok	160 mg (4 ml) + 3 ml FR po 12 hod.	• monoterapie nebo adjuvantní léčba k jinému i. v. antibiotiku ; zvážit kontrolu hladin v plazmě 3–5 den terapie k ověření bezpečnosti • adjuvantní terapie k i. v. gentamicinu , vždy s kontrolou plazmatických koncentrací

Pozn.: Navržené dávkování vychází z dostupných klinických studií u pacientů bez cystické fibrózy (tabulka 1–3), efekt léčby je nezbytné průběžně hodnotit a dávkování případně přizpůsobit aktuálnímu klinickému stavu pacienta.

vají multirezistentními kmeny kolonizováni. Pokud u těchto nemocných očekáváme benefit a je žádoucí inhalační antibiotikum podat, je možné zvážit aplikaci s pomocí neinvazivní ventilační podpory.

Postup uvedený v tabulce 6 je syntézou obecných způsobů inhalačního podání léků [29,32], postupů použitých v klinických studiích a způsobů popsaných ve specializovaných reviews [19,21,26].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A RIZIKA

Data ze studií naznačují, že inhalační antimikrobiální terapie je většinou dobře snášena. Nežádoucí účinky léčby lze rozdělit na lokální respirační komplikace a celkové nežádoucí účinky, dané průnikem antibiotika do systémového řečiště.

Riziko systémové toxicity je obecně nízké z důvodu konzistentně nízkých plazmatických hladin dosažených po inhalačním podání kolistinu a aminoglykosidů [16]. Ve srovnání inhalačního a intravenózního kolistinu byla jako důsledek nízkých sérových koncentrací u inhalačního podání proká-

zána nižší nefrotoxicita [33]. Inhalační podání se tedy jeví obzvláště výhodné u pacientů s renální insuficiencí, kteří jsou nefrotoxickou medikací nejvíce ohroženi. U nich však nelze vyloučit dosažení významných plazmatických hladin vlivem kumulace při sníženém odbourávání, pacienti s těžkou renální insuficiencí nebyli do studií až na výjimky zařazeni. U pacientů s akutní renální insuficiencí byl hodnocen inhalační amikacin, plazmatické koncentrace byly vyšší než u pacientů s dobrou funkcí ledvin, nicméně v žádné hodnotě nepřekročily horní limit pro údolní koncentraci [34]. U subjektů s chronickým renálním selháním byly naměřené maximální koncentrace v plazmě nad limitem pro údolní koncentraci amikacinu až ve stadiu konečného selhání ledvin s pravidelnou hemodialýzou [35]. U pacientů s renálním selháním je tedy vhodná opatrnost a kontrola hladin pro ověření její bezpečnosti, zejména při delší době léčby. Odlišná je situace při použití adjuvantní inhalační terapie ke stejnému intravenóznímu antibiotiku. U aminoglykosidů je nutná kontrola hladin v plazmě brzy po zahájení terapie, i u pacientů s dobrou funkcí ledvin.

Lokální nežádoucí účinky se nejeví příliš časté, ale mohou být závažné. Inhalační podání antibiotik je zřejmě zatíženo rizikem bronchokonstrikce či bronchospasmu. U polymyxinů k tomu dochází na podkladě chemického podráždění dýchacích cest a uvolnění histaminu, či přímého toxického působení na epiteliální buňky [36], v některých klinických studiích byl bronchospasmus po kolistinu pozorován (viz tabulka 3). V prospektivní observační multicentrické studii sledující inhalační terapii na jednotkách intenzivní péče ve 22 zemích bylo podáno 400 nebulizací kolistinu celkem 19 pacientům a 3× zaznamenána epizoda bronchospasmu, u jiných inhalačních látek bronchospasmus zaznamenán nebyl. Kolistin byl ovšem zdaleka nejpoužívanějším inhalačním antibiotikem [7]. Ve studiích s inhalačním amikacinem byl rovněž pozorován bronchospasmus, dále prohloubení hypoxemie, hypotenze a komplikace z obstrukce výdechového filtru (viz tabulka 1). V omezeném množství studií s gentamicinem nežádoucí účinky popsány nebyly (viz tabulka 2). Bronchospasmus byl většinou nežávaný a s úpravou po vysazení

Tabulka 6: Doporučený postup nebulizace antibiotik

a) Ventilovaný pacient

1. Předléčit inhalačním bronchodilatanciem a odsát případnou sekreci/sputum.
2. Naplnit nebulizátor a umístit do nádechové linky.
3. Zastavit zvlhčování a zahřívání vzduchu.
4. Zvážit nastavení parametrů ventilace:
 - objemem řízená ventilace (+ posílení sedace k zabránění interference s ventilátorem);
 - poměr inspiria a expiria 1 : 1, s pauzou na konci nádechu 20 %.
5. Spustit a nechat proběhnout nebulizaci.
6. Návrat k původním parametrům ventilace, obnovit zvlhčování a zahřívání vzduchu.

b) Spontánně ventilující pacient

1. Předléčit inhalačním bronchodilatanciem a instruovat pacienta k důkladnému odkašlání hlenů.
2. Zapojit nebulizátor s připraveným antibiotikem.
3. Instruovat pacienta k soustředěnému dýchání během nebulizace (dle možnosti pacienta): hluboký, dlouhý a klidný nádech ústy, zadržení dechu na konci nádechu, vydechnout rychleji.
4. Spustit a nechat proběhnout nebulizaci (zvážit použití neinvasivní ventilace po dobu nebulizace).

nebulizace. Popsán však byl i závažný bronchospasmus, u jednoho pacienta k němu došlo po předchozí mírné epizodě bronchospasmu, a to navzdory předléčení bronchodilatanciem [34]. Pokud tedy u pacienta k bronchospasmu vlivem inhalačního antibiotika dojde, další dávky se jeví bezpečnější již nepodat. K prohloubení hypoxemie došlo u pacientů s preexistující závažnou hypoxemií ve studii inhalačního amikacinu a ceftazidimu [30]. U pacientů se závažnou hypoxemií by tedy inhalační antimikrobiální terapie použita být neměla (viz tabulka 4).

Stabilita naředěného přípravku s kolistinem je omezená. Ve vodném prostředí začíná docházet ke konverzi proléčiva CMS na kolistin, který ve vysoké koncentraci může působit toxicky na plicní tkáň. Je proto důležité připravit léčivo až těsně před podáním [20].

Nedodržení optimálního postupu nebulizace antibiotik může mít za následek horší depozici antibiotika v dolních dýchacích cestách, s rizikem selhání terapie. Na druhou stranu se toto nastavení ventilace podpory může dostat mimo dnes doporučené/akceptované profily "protektivní ventilace" (tzn. limitace dechového objemu 6 ml/kg ideální tělesné hmotnosti, maximální inspirační tlak < 30 cmH₂O, maximální tlaková amplituda ≤ 15 cmH₂O, degresivní typ proudové křivky atd.). Je proto na uvážení klinika v rámci celkového vedení péče (kdy např. předpokládá preexistující poškození plicní tkáně), zda se pro toto nastavení parametrů po dobu nebulizace antibiotik rozhodne. Prohloubení sedace u pacientů, kteří vyžadují jen částečnou dechovou podporu, s sebou nese komplikace z nežádoucích účinků excesivní sedace. Tyto poměrně komplikované postupy jsou rovněž náročné pro ošetřující personál a existuje riziko opomenutí nastavení původních parametrů ventilace [21].

Specifickým rizikem nebulizace antibiotik u uměle ventilovaných pacientů je porucha funkce ventilátoru vlivem částic aerosolu ve vydechovaném vzduchu. Dýchacích cest dosáhne pouze přibližně 4–30 % nebulizované dávky antibiotika, zbytek je odváděn výdechovou částí okruhu do ventilátoru, kde může ucpat výdechovou chlopeč a způsobit velmi vážné komplikace, včetně pneumotoraxu a srdeční zástavy. Tomuto riziku lze předejít umístěním filtru do výdechové linky, který by měl být vyměněn min. každých 24 hod. a kdykoli při známkách zvýšené rezistence výdechu [37]. Prospektivní observační multicentrická studie sledující inhalační terapii na jednotkách intenzivní péče ve 22 zemích zjistila, že v jedné třetině případů nebyl výdechový filtr použitý, a upozornila na důležitost zlepšení této praxe [7]. Moderní servoventilátory však garantují adekvátní měření a kontrolu parametrů (včetně správných hodnot dechových objemů a z toho vyplývající kontroly mechaniky ventilace), za předpokladu dodržení správné konstrukce dýchacího okruhu a jeho kalibrace před zahájením ventilační

péče. Tato kalibrace má být dle doporučení výrobců provedena bez filtrů na vdechové/výdechové větvi okruhu.

Při HAP/VAP se přibližně v 15 % případů objevuje bakteremie [38]. Při použití inhalační monoterapie kolistinem nebo aminoglykosidy je systémová dostupnost těchto ATB nízká, tato terapie tudíž v případě bakteremie není vhodná. Je nutné sledovat výskyt bakteremie a v tom případě použít inhalační antimikrobiální terapii pouze jako přídatnou léčbu k systémové antibiotické léčbě.

V neposlední řadě je důležité mít na paměti také obecné riziko pro ošetřující personál. Může být opakovaně vystaven použitým inhalačním látkám, které mohou při manipulaci s nebulizátorem a netěsnostmi během nebulizace uniknout do ovzduší. Dalším rizikem je přenos infekce z pacienta, a toje obzvláště významné v současné době pandemie covid-19.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY POUŽITELNÉ PRO INHALAČNÍ PODÁNÍ

Inhalační formulace antibiotik nejsou až na výjimku Colomycin 1 MIU prášek pro injekční roztok/roztok k rozprašování s obsahem kolistinu dostupné, a proto můžeme využít pouze léčivé přípravky určené k i. v. podání. Použití přípravků neschválených k inhalačnímu podání s sebou nese riziko lokálních nežádoucích účinků, jako je kašel a bronchokonstrikce. vlivem potenciálně nevhodných fyzikálně-chemických vlastností. Aby k tomu nedocházelo, vhodný roztok k inhalaci by měl mít pH 2,6–10 a osmolalitu 150–1 200 mOsm/kg [39]. Vybrané i. v. přípravky v tabulce 5 mají osmolalitu i pH v uvedeném rozmezí, a jsou tedy z tohoto pohledu bezpečné. Léčivý přípravek s gentamicinem (GENTAMICIN LEK 80 mg/2 ml INJ/INF SOL) obsahuje methylparaben a propylparaben jako konzervační činidla. Specifické studie bezpečnosti parabenů při inhalačním podání k dispozici nejsou. Parabeny jsou běžnou součástí kosmetiky, léčiv i potravin. Ze zdravotních rizik je nejvíce diskutována jejich hormonální aktivita, avšak dávka parabenů obsažená v přípravku je považována za bezpečnou [40].

PROFYLAKTICKÉ PODÁNÍ

Endotracheální trubice je často místem formace mikrobiálního biofilmu, který pak slouží jako rezervoár infekčních agens, a hraje tak významnou roli v patogenezi VAP [41]. Inhalačně podaná antibiotika procházejí endotracheální trubicí ve vysoké koncentraci a v malém rozměru částic, a mohou tak zde vůči mikrobiálnímu biofilmu účinně působit. Usazováním částic s antibiotiky na vnitřním povrchu endotracheální trubice mohou také tvorbě

biofilmu předcházet [42]. Z tohoto důvodu se jeví užitečné i profylaktické inhalační podání antibiotik. Tento přístup snižuje výskyt VAP, avšak vliv na snížení mortality nebyl prokázán [43]. V současnosti probíhá randomizovaná, placebem kontrolovaná studie AMIKINHAL [44], hodnotící účinek inhalačního amikacinu v prevenci VAP. Do doby výsledků této studie (předpokládané dokončení v r. 2022) či jiných dat nelze profylaktické podávání inhalačních antibiotik v prevenci VAP doporučit [21].

ROZVOJ REZISTENCE

V literatuře se objevovaly obavy z rozvoje rezistence vlivem subinhibičních koncentrací v hůře dosažitelných částech respiračního traktu. Týkají se ovšem starších typů nebulizátorů a aplikace pomocí instilace, v dnešní době používané nebulizátory produkují signifikantní podíl částic o velikosti vhodné k dosažení periferních dýchacích cest. Také doba léčby pneumonie je nepoměrně kratší než extrémně dlouhé podávání inhalačních antibiotik v terapii cystické fibrózy, u kterých byl rozvoj rezistence popsán, a ve skutečnosti mohou inhalační antibiotika oproti systémové léčbě rezistenci spíše předcházet než ji vyvolávat [26]. Data ze studií inhalačních antibiotik v terapii pneumonie ukazují jak na rychlejší eradikaci MDR patogenů, tak i na pokles ve výskytu nových rezistentních bakterií. V rámci epidemiologického kontextu by se mělo k těmto příznivým vlivům přihlídnout [16].

ZÁVĚR

V článku jsou předloženy návrhy postupů při použití inhalačních antibiotik kolistinu, amikacinu a gentamicinu v léčbě pneumonie u pacientů s limitovanými možnostmi terapie, vycházející z rešerše literatury k danému tématu. Kvalitních vědeckých důkazů je však nedostatek, navzdory mnohaletému vědeckému zájmu o tuto oblast. Doporučení k inhalační antimikrobiální terapii jsou slabá, je třeba mít na paměti, že jde o off-label léčbu s omezenou oporou v literatuře, a uchýlovat se k ní po pečlivém zvážení poměru prospěchu a rizika u konkrétního pacienta. Připomínáme, že použití off-label terapie je výhradně na zodpovědnosti lékaře a je nutné s tímto použitím pacienta seznámit, jakmile to jeho zdravotní stav umožní.

SEZNAM ZKRATEK

AKI	akutní renální selhání
ATB	antibiotikum

AUC	plocha pod křivkou
CAP	komunitní pneumonie
CrCl	clearance kreatininu
CMS	sodná sůl kolistimethátu
C _{max}	maximální koncentrace
CVVHD	kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace
ELF	Epithelial Lining Fluid – tekutina kryjící epitel respiračního systému
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESRD	konečné stadium renálního selhání
FR	fyzilogický roztok (0,9 % roztok NaCl)
GNB	gramnegativní bakterie
HAP	nozokomiální pneumonie
I : E	poměr nádechu a výdechu
IDSA/ATS	Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)
LRTI	infekce dolního respiračního traktu
MDR	Multiple Drug Resistance – multirezistence (rezistence na alespoň jedno antimikrobiální léčivo ve třech nebo více antimikrobiálních kategoriích)
Mesh	
nebulizátor	nebulizátor s vibrující perforovanou membránou,
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MRSA	meticilin-rezistentní <i>S. Aureus</i>
PEEP	positive end expiratory pressure
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
UPV	umělá plicní ventilace
VAP	ventilátorová pneumonie (příznaky vznikly po > 48–72 hod. od endotracheální intubace)
VAT	ventilátorová tracheobronchitida

LITERATURA

- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344–353.
- Nyč O. Novinky a trendy v antibiotické léčbě. *Interní Med* 2017; 19(3):142–114.
- Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53(3):234–245.
- Beneš J. Antibiotika systematika, vlastnosti, použití. 1. vydání. Praha: GRADA. 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- Hoffman L, D'Argenio D, MacCoss M, et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature* 2005; 436:1171–1175.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11(6):461–479.
- Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, et al. Reva Research Network. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42(2):192–201.
- Sertcelik A, Baran I, Akinci E, et al. Synergistic Activities of Colistin Combinations with Meropenem, Sulbactam, Minocycline, Disodium Fosfomicin, or Vancomycin Against Different Clones of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. *Microb Drug Resist* 2020; 26(5):429–433.
- Liu C, Zhang YT, Peng ZY, et al. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(10):1196–1201.
- Hassan NA, Awdallah FF, Abbassi MM, Sabry NA. Nebulized Versus IV Amikacin as Adjunctive Antibiotic for Hospital and Ventilator-Acquired Pneumonia Postcardiac Surgeries: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2018; 46(1):45–52.
- Qin JP, Huang HB, Zhou H, et al. Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2021; 11(1):6969.
- Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2015; 43(3): 527–533.
- Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. Intravenous combined with aerosolized polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(6):603–609.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5):e61–e111.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019; 39(1):10–39.
- Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37(1):83–98.
- Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2017; 126(5):890–908.
- Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(9):629–639.
- Rouby JJ, Solé-Lleonart C, Rello J. European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: understanding nebulization of aminoglycosides and colistin. *Intensive Care Med* 2020; 46(4):766–770.
- UpToDate: Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Klompas M. Updated: Nov 03, 2020.
- Ehrmann S, Luyt CE. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33(2):197–204.
- Benítez-Cano A, de Antonio-Cuscó M, Luque S, Sorlí L, Carazo J, Ramos I, Bermejo S, Campillo N, Horcajada JP, Samsó E, Grau S. Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critical-

- ly ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(11): 3268–3273.
23. Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(10):1195–1199.
 24. Petitcollin A, Dequin PF, Darrouzain F, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(12): 3482–3486.
 25. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38(11):1779–1786.
 26. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(3):581–632.
 27. Bihan K, Zahr N, Becquemin MH, et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(6):1639–1646.
 28. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(3):330–340.
 29. Pešek M, et al. *Praktická pneumologie*. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-642-9.
 30. Lu Q, Yang J, Liu Z, et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(1):106–115.
 31. Michotte JB, Staderini E, Aubriot AS, et al. Pulmonary Drug Delivery Following Continuous Vibrating Mesh Nebulization and Inspiratory Synchronized Vibrating Mesh Nebulization During Noninvasive Ventilation in Healthy Volunteers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31(1): 33–41.
 32. Vašáková M, et al. *Moderní farmakoterapie v pneumologii*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2016. ISBN 978-80-7345-506-4.
 33. Jang JY, Kwon HY, Choi EH, et al. Efficacy and toxicity of high-dose nebulized colistin for critically ill surgical patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Crit Care* 2017; 40:251–256.
 34. Luyt CE, Eldon MA, Stass H, et al. Pharmacokinetics and tolerability of amikacin administered as BAY41-6551 aerosol in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia and acute renal failure. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24(4):183–189.
 35. Stass H, Corkery K, Gribben D, Eldon MA. Pharmacokinetics and tolerability of BAY41-6551 in subjects with chronic kidney disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011; 24(4):191–199.
 36. Biagi M, Butler D, Tan X, et al. A Breath of Fresh Air in the Fog of Antimicrobial Resistance: Inhaled Polymyxins for Gram-Negative Pneumonia. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8(1):27.
 37. Mojoli F, Iotti GA, Imberti R, Braschi A. The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med* 2013; 39(3):535–536.
 38. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(11):1999–2006.
 39. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2010; 30(6):562–584.
 40. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. 2015. EMA/CHMP/SWP/272921/2012.
 41. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25(10):1072–1076.
 42. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulized gentamicin. *Intensive Care Med* 2002; 28(4):426–431.
 43. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2018; 43: 240–245.
 44. Study Comparing Inhaled Amikacin Versus Placebo to Prevent Ventilator Associated Pneumonia (AMIKINHAL). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03149640*.
 45. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009; 13(6):R200.
 46. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38(2):263–271.
 47. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998; 26(1):31–39.
 48. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36(7):2008–2013.
 49. Boisson M, Mimoz O, Hadzic M, et al. Pharmacokinetics of intravenous and nebulized gentamicin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(10):2830–2837.
 50. Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117(6):1335–1347.
 51. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(12): 7331–7339.
 52. Boisson M, Grégoire N, Cormier M, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(9):2607–2612.
 53. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018; 76(4): 321–327.
 54. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51(1):1–9.

Došlo: 4. 4. 2022

Adresa:

PharmDr. Jana Tisančinová, Ph. D.
Nemocnice ve Frýdku-Místku
El. Krásnohorské 321
738 01 Frýdek-Místek
Česká republika
e-mail: tisancinova@gmail.com

Jaké je centrum cystické fibrózy v norském Oslu aneb Ph. D. stáž na severu Evropy

N. Šťastná^{1,2}

¹Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno;

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Pro studenty doktorského studia v oboru vnitřní lékařství platí podmínka absolvování měsíční zahraniční stáže. Jelikož tématem mého studia je cystická fibróza (CF), rozhodla jsem se odjet do CF centra v hlavním městě Norska. Stáž jsem absolvovala v období března až dubna roku 2022, ve fakultní nemocnici Oslo (Oslo Universitetssykehus, Ullevål). A překvapivě, domluvit se s tamními vedoucími pracoviště na stáži byla ta nejjednodušší část z celého procesu. Rozhodla jsem se jít přímou cestou a jednoduše napsat mail s dotazem na absolvování měsíční stáže a měla jsem štěstí. Záhy přišla odpověď, že jsem „very welcomed“. Jelikož Norsko není z evropských zemí zrovna nejlevnější stát, zkusila jsem štěstí podruhé a dotázala se na finanční příspěvek na stáž různých organizací (Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Klub cystické fibrózy, výbor České pneumologické a ftizeologické společnosti) a překvapivě nepřišla zamítavá odpověď. Toto bylo tedy snadnější, než jsem si představovala.

Norsko má polovinu obyvatel než Česká republika a zhruba 350 pacientů s cystickou fibrózou. Svoji rozlohou je tato země dlouhá téměř jako polovina Evropy, z toho pro pacienty se vzácnou chorobou plynou četné překážky. Nicméně organizace péče je obdivuhodná. Krom centra v Oslu, které funguje jako lokální i národní referenční centrum, je druhé centrum v západním městě Bergen. Krom specializované péče o pacienty s CF se zde starají i o pacienty s primární ciliární dyskinezou. Národní CF centrum má postavení nadklinické, není podřízeno jiné klinice. Sídlí v samostatné budově pro vzácné nemoci, ošetřování pacientů probíhá však na klinice pneumologie a pediatrie. Vzhledem k rozloze Norska je péče více přesunuta do rukou lokálních nemocnic v místě bydliště. Národní centrum vydává doporučení, provádí roční kontroly, dozoruje péči, ale běžná péče je realizována v nemocnicích po celé zemi. Pro nás netradiční je, že v mezidobí posílají pacienti sputum do CF centra norskou poštou.

Rozdíl oproti České republice je v managementu multidisciplinárního týmu (MDT). Někteří mají celý úvazek pouze na CF centru, někteří rozdělený mezi CF centrum a jiné kliniky. Vzdělání všech odborníků je podporováno i financováno nemocnicí a všichni členové týmu se každoročně vzdělávají na evropských i mimoevropských kongresech, úzce spolupracují s ostatními skandinávskými zeměmi. Všichni členové MDT spolu velice úzce spolupracují a každého pacienta konzultují. Můj veliký obdiv však patří tamním zdravotním sestřám a jejich velmi vysoké znalosti CF problematiky a organizačním schopnostem. MDT je složený z profesionálů plných

entuziasmu a skutečného zapálení pro práci. Z nikoho nebyla cítit únava, naopak mají Norové chuť se vzdělávat, sdílet informace a budovat nové věci.

Léčba je vcelku obdobná se standardní péčí v naší zemi. Obecně se Norové okamžitě řídí nejaktuálnějšími doporučeními CF společností. Nejznatelnější rozdíl v terapii je však ten, že doposud v Norsku nebyla dostupná terapie CFTR modulátory (s výjimkou léku Orkambi). Z pacientů i personálu byla kvůli tomu cítit velká frustrace. Naštěstí jsem mohla být účastna velkého dne pro norské pacienty s CF, 25. dubna 2022, kdy byly schváleny všechny CFTR modulátory s platností od 1. 6. 2022. Zavládla zde obrovská euforie, ale zároveň začala i precizní organizace celého týmu a příprava zahajování léčby všech indikovaných pacientů v co možná nejkratším čase.

Norské CF centrum je velice družné a integrované do celoevropské CF komunity, a tudíž jsem měla tu čest během svého pobytu poznat spoustu inspirativních osobností nejen z regionu skandinávských zemí, ale i návštěv z jiných evropských zemí, včetně Carsten Schwarze, člena představenstva Evropské CF společnosti. V průběhu mé stáže probíhalo i dvoudenní Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium, obdoba našeho RE-CYFu, sdílející zkušenosti s péčí z Norska, Švédska a Dánska.

Mé velké díky patří všem členům tamního multidisciplinárního týmu od lékařů, zdravotních sester, fyzioterapeutů, po sociální pracovnice a mnohé další. Téměř každý měl zájem mi předat něco ze své specializace. Z jejich přístupu ke mně byla cítit radost i hrdost, že lékař ze zahraničí přijel na stáž na jejich pracoviště. Avšak moji přítomnost brali zodpovědně a v případě, že mi nebyli schopni některý den zaplnit zajímavým programem, požadovali samostudium a přípravu přednášky na závěr mé stáže. Tohoto přístupu si velice vážím, neboť to pro mě bylo příjemným povzbuzením.

Svůj pobyt v norském CF centru hodnotím za nadmíru přínosný a chtěla bych tímto podpořit každého, ať kolegu, či kolegyni, pokud váhají, ať taktéž udělají krok do neznáma. Získají tím stejně jako já mnoho cenných zkušeností a nové přátele. Cesta k tomu je snazší, než se zdá.

Závěrem bych chtěla poděkovat prof. MUDr. Janě Skříčkové, CSc. a výboru ČPFs, Mgr. Simoně Zábranské a týmu Klubu cystické fibrózy a v neposlední řadě vedení Lékařské fakulty Masarykovy univerzity i Fakultní nemocnice Brno a kolegům z Kliniky nemocí plicních a TBC za podporu nejen finanční.