

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

ÚNOR 2023
ROČNÍK 83

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.
Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.
Doc. MUDr. Pavol Joppa, PhD.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
MUDr. Štefan Laššán, PhD.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
MUDr. Pavol Pobeha, PhD.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
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., Tábořská 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 phtthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

M. Koziar Vašáková: Tuberkulóza včera a dnes. A co bude zítra?	3
J. Wallenfels: Aktuální epidemiologická situace TBC ve světě, na Ukrajině a v České republice	4
I. Solovič, I. Porvazník: Operačná príručka WHO o tuberkulóze. Modul 4: liečba – liečba tuberkulózy rezistentnej na lieky, aktualizácia z roku 2022	7
P. Kunč, J. Fábry, P. Ferenc, T. Strachan, M. Matisčáková: História BCG vakcíny: od prvého podania až po nové výzvy do budúcnosti	11
S. Genzor, P. Jakubec, J. Kufa, M. Žurková, L. Hajdová, J. Mízero, M. Vykopal: Plicní transplantace a znečištění ovzduší	18
D. Viřazková, R. Vyšehradský, V. Bellová, P. Bullo, S. Gavliaková: Telemedicína v nastavení neinvazívnej pretlakovej ventilácie	21
Fila L.: K životnímu jubileu prof. MUDr. Miloslava Marela, CSc.	29
Obsah 82. ročníku	30
Rejstřík 82. ročníku	31

Contents

M. Koziar Vašáková: Tuberculosis yesterday and today. What about tomorrow?	3
J. Wallenfels: Current epidemiological situation of TB in the world, Ukraine and the Czech Republic	4
I. Solovič, I. Porvazník: WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update	7
P. Kunč, J. Fábry, P. Ferenc, T. Strachan, M. Matisčáková: History of the BCG vaccine: from the first administration to new challenges for the future	11
S. Genzor, P. Jakubec, J. Kufa, M. Žurková, L. Hajdová, J. Mízero, M. Vykopal: Lung transplantation and air pollution	18
D. Viřazková, R. Vyšehradský, V. Bellová, P. Bullo, S. Gavliaková: Telemedicine in setup of noninvasive positive-pressure ventilation	21
Fila L.: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc. celebrates his birthday	29
Contents of Vol. 82	30
Index of Vol. 82	31

Tuberkulóza včera a dnes. A co bude zítra?

M. Koziar Vašáková

Pneumologická klinika, 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Tuberkulóza (TB) byla od nepaměti až do roku 2020 druhou nejčastější smrtící infekční chorobou světa (po AIDS). Od roku 2020 byla TB odsunuta na 3. příčku díky pandemii covid-19, nicméně po přechodném poklesu incidence i mortality dochází opět ke vzestupu počtu nemocných i mrtvých. Více než 50 let máme k dispozici základní řadu léků pro léčbu této nemoci, a přesto na TB ročně umírá 1,45 milionu lidí, 8,8 milionu lidí ročně onemocní a z toho je 1,1 milionu zároveň HIV pozitivních. Navíc jsou infikovány téměř 2 miliardy lidí, což představuje pool potenciálně nemocných v případě, že budou oslabeni přidruženou nemocí nebo léčbou potlačující imunitu. Z infikovaných osob onemocní TB během života méně než 10 %, jedná se většinou o děti a dospělé s poruchou buněčné imunity, zejména podvyživené, alkoholiky, diabetiky, pacienty po transplantacích, na protinádorové a imunosupresivní léčbě a na chronické dialýze. Navíc covid zhoršuje prognózu a zvyšuje riziko smrti u jedinců s koincidencí aktivní TB a covid. Není doposud jasné, zda covid-19 může aktivovat či reaktivovat latentní TB infekci, i když je to možné nebo vzhledem k sekundární supresi buněčné imunity při covidu u některých jedinců i pravděpodobné.

Epidemiologická data TB jsou nejhorší v zemích chudých, se špatnou dostupností zdravotní péče, takže v osmi zemích světa v oblasti Indie a Jižní Afriky je diagnostikováno 68 % všech nových případů tuberkulóz každoročně. V České republice je epidemiologická situace příznivá, počet nových případů ročně v posledních letech nepřekračuje 400. Významným epidemiologickým rysem TB ve vyspělých zemích Evropy je relativně vyšší zastoupení nemocných mezi legálními a ilegálními migranty ve

srovnání s rezidenty. Fenomén migrace s sebou přináší i vyšší výskyt rezistentních forem TB, zejména multirezistentní TB (MDR TB), která představuje poměrně závažný terapeutický problém. Stran léčby je totiž MDR TB fakticky i finančně daleko náročnější. Léčba totiž spočívá v podávání léků, které ve své většině jsou nejen špatně dostupné (pouze na mimořádný dovoz), ale i velmi drahé. Mezi nejdražší, ale zcela zásadní léky pro léčbu MDR TB patří nové preparáty bedaquilin a pretomanid, které jsou spolu s fluorochinolony základem léčebných kombinací, a jejich použití umožňuje zkrátit léčbu MDR TB až na neuvěřitelných šest měsíců oproti předchozím nejméně 18 měsícům. V současné době se v ČR snažíme v kooperaci s MZČR o rozšíření specializovaných pracovišť pro léčbu MDR TB, takže je v plánu vytvoření Centra pro MDR TB nejen ve Fakultní Thomayerově nemocnici, ale i ve fakultních nemocnicích v Hradci Králové a Brně. Lze totiž předpokládat, že v kontextu migrace obyvatel z Ukrajiny do ČR a ostatních zemí Evropy dojde k nárůstu MDR TB i u nás.

V rámci naší odborné společnosti opakovaně vedeme jednání o zajištění lůžek a dostupnosti vakcín, tuberkulinu a léků pro TB, navíc nyní jednáme i o změnách v nařízení izolace, daných vyhláškou. Lze jen poděkovat všem našim lékařům v nemocnicích i v ambulantních zařízeních za to, že kontrola TB v ČR je navzdory všem obtížím a demografickým i epidemiologickým změnám dobrá, a věříme, že taková i zůstane.

REFERENCE

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>

Aktuální epidemiologická situace TBC ve světě, na Ukrajině a v České republice

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Bulovka, Praha

SUMMARY

Current epidemiological situation of TB in the world, Ukraine and the Czech Republic

In 2021, 6.5 million cases of tuberculosis (TB) were reported globally; however, the WHO estimates that 10.6 million people (134/100,000) developed the condition. As many as 1.6 million people (20/100,000) died of TB. The increase in TB mortality to the 2017 level may be explained by worse access to the diagnosis and treatment of TB due to the COVID-19 pandemic. In Europe, TB primarily affects vulnerable populations such as migrants, homeless people, prisoners or HIV-positive persons. The WHO estimates the incidence of TB in Ukraine to be 71/100,000. Approximately a third of cases are multidrug-resistant and one in five patients is HIV-positive. The Czech Republic is among countries with the lowest TB rates globally. In 2021, 357 cases (3.4/100,000) were reported to the national TB registry. Data for 2022 are not available as yet but the total number of TB cases is expected to rise in the Czech Republic, resulting from more reported cases of TB in Ukrainians due to the war in Ukraine. Fortunately, TB rates in Ukrainian refugees are considerably lower than those estimated when the war started.

Keywords: tuberculosis, epidemiological situation, Czech Republic, Ukraine

SOUHRN

Celosvětově bylo v roce 2021 hlášeno 6,4 milionu případů TBC, podle odhadů SZO však onemocnělo 10,6 milionu lidí (134/100 000). Na TBC zemřelo 1,6 milionu lidí (20/100 000). Horší přístup k diagnóze a léčbě TBC jako důsledek pandemie covid-19 se promítl do nárůstu počtu úmrtí na TBC na úroveň roku 2017. V Evropě TBC postihuje v první řadě zranitelné populace, například migranty, bezdomovce, vězně, HIV pozitivní apod. Na Ukrajině SZO odhaduje incidenci TBC na 71/100 000. Přibližně každá třetí TBC je tam multirezistentní a každý pátý nemocný je současně nakažen HIV. Česká republika se řadí ke státům s nejnižším výskytem TBC na světě. V roce 2021 bylo do Registru TBC hlášeno 357 případů (3,4/100 000). Údaje za rok 2022 ještě nejsou dostupné, je však pravděpodobné, že celkový počet TBC v České republice meziročně vzroste, a to v důsledku nárůstu hlášených TBC u Ukrajinců v souvislosti s válkou na Ukrajině. Příznivé je, že počty TBC u ukrajinských uprchlíků jsou výrazně nižší, než činily odhady na začátku války.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologická situace, Česká republika, Ukrajina

SITUACE TBC VE SVĚTĚ

Epidemiologickou situaci TBC v České republice ovlivňuje mnoho faktorů. Jedním z nich je nepochybně i situace s TBC ve světě. Ta se celkově až do vypuknutí pandemie covid-19 v posledních letech zlepšovala, i když geograficky značně nerovnoměrně a pomalu. Pandemie covid-19 však tento pozitivní trend zastavila a v některých oblastech bohužel i obrátila. Celosvětově bylo v roce 2021 hlášeno 6,4 milionu případů TBC, podle odhadů SZO však onemocnělo 10,6 milionu lidí (134/100 000).

To představuje meziroční (2020/2021) nárůst incidence TBC o 3,6 %. Více než 2/3 všech případů TBC bylo hlášeno jen z 8 států světa (Indie, Indonésie, Čína, Filipíny, Pákistán, Nigérie, Bangladéš a Kongo (Kinshasa)). Podíl dospělých činil 89 %, z nich 63 % byli muži. 7 % TBC nemocných bylo současně HIV pozitivní. Odhad počtu nových případů rifampicin rezistentní TBC činí 450 000. Na TBC v roce 2021 zemřelo 1,6 milionu lidí (mortalita 20/100 000), letalita je 15 %. Horší přístup k diagnóze a léčbě TBC se promítl do nárůstu počtu úmrtí na TBC na úroveň roku 2017. Dopad pande-

mie COVID-19 na mortalitu TBC je rychlý, incidence reaguje až s určitým zpožděním. Rozvrat poskytovaných služeb v oblasti diagnostiky a léčby TBC se totiž nejprve projeví u těch, kteří již TBC mají, což vede ke zvýšení počtu úmrtí. Druhým důvodem je relativně dlouhá doba mezi nákazou a rozvinutím onemocnění u TBC. TBC je 13. nejčastější příčina úmrtí na světě (údaj za rok 2019) [1]. V Evropě TBC postihuje v první řadě zranitelné populace, například migranty, bezdomovce, vězně, HIV pozitivní apod.

SITUACE TBC NA UKRAJINĚ

V roce 2021 bylo na Ukrajině hlášeno 19 793 případů TBC (45/100 000), SZO však odhaduje incidenci na 71/100 000. 70 % nemocných představují muži (starší 15 let). Přibližně každá třetí TBC je multirezistentní a každý pátý nemocný je současně nakažen HIV. Z globálního pohledu Ukrajina nepatří mezi státy s vysokou náloží TBC, na evropské poměry je zde však incidence TBC vysoká, téměř 20x vyšší než v České republice. Výskyt multirezistentní TBC řadí Ukrajinu mezi 10 nejpostiženějších států světa, a to jak v absolutních, tak i v relativních ukazatelích [1].

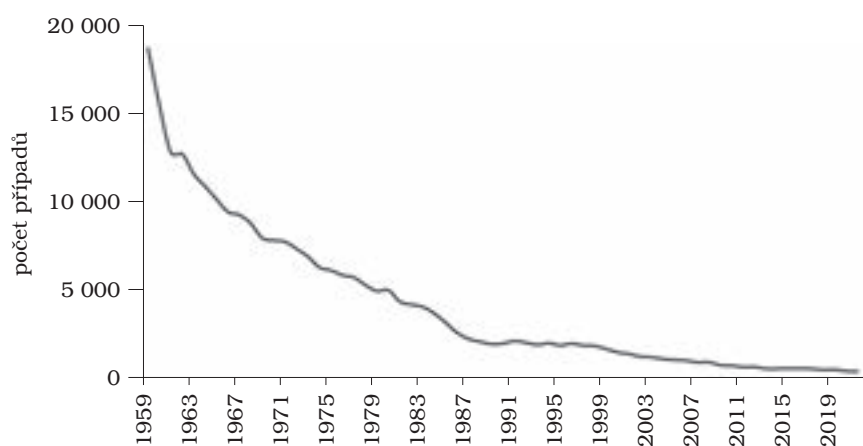
SITUACE TBC V ČESKÉ REPUBLICE

Česká republika se řadí ke státům s nejnižším výskytem TBC na světě. Dlouhodobý trend výskytu je příznivý, jak ukazuje graf 1. Následující údaje se týkají roku 2021. Hlášeno bylo 357 případů (3,4/100 000). Je to nejméně v historii, poprvé průměrně méně než 1 případ za den. Onemocnělo 251 mužů a 106 žen (poměr postižení mužů a žen byl 2,4 : 1). Podíl dříve léčených byl 7 %. Zastoupení plicních TBC činilo 90 % (322 případů). Nejvyšší nemocnost TBC byla u mužů ve věkové skupině 55–59 let (9,5 na 100 000 mužů), následovaná nemocností ve věkové skupině 50–54 let (8,5 na 100 000 mužů), u žen ve věkové skupině 25–29 let (4,6 na 100 000 žen). U dětí (ve věkové skupině 0–14 let) bylo hlášeno 12 případů TBC, z toho 7 ve věkové skupině 0–4 roky. Nejvíce pacientů mělo bydliště či místo pobytu v hl. m. Praze (85 případů, což je 6,7 na 100 000). Nad celostátním průměrem počtu hlášených nemocných dle kraje bydliště/místa pobytu byly dále Královéhradecký kraj (4,1 na 100 000), Plzeňský kraj (4,0 na 100 000), Ústecký kraj (3,9 na 100 000) a Jihomo-

ravský kraj (3,8 na 100 000). Nejpříznivější situace byla ve Zlínském kraji se 7 případy (1,2 na 100 000). Podíl kultivačně pozitivních TBC činil 81 % (288 případů). Z epidemiologického hlediska nejzávažnějších forem TBC, totiž TBC plic mikroskopicky pozitivních ze sputa, bylo zjištěno 151. Podíl TBC nemocných narozených mimo Českou republiku činil 37 %. Jednalo se v absolutních číslech o 132 případů (pro srovnání nejvyšší počet dosud byl zaznamenán v roce 2008 a činil 186 případů) celkem z 25 států, nejvíce z Ukrajiny (35 případů), Rumunska (17 případů), Slovenska a Vietnamu (po 15 případech). Pokud jde o způsob zjištění, pak 70 % TBC bylo zjištěno pro obtíže, 7 % při vyšetřování kontaktů, 6 % kontrolou osob z rizikových skupin, 6 % pitvou a 11 % náhodně. Multirezistentní TBC byla hlášena u 10 nemocných. Bezdomovců s TBC bylo nahlášeno 39, vězňů 3 a HIV pozitivních 7. Na TBC zemřelo 37 nemocných. Pokud jde o výsledky hodnocení léčby případů TBC hlášených v roce 2020 (hodnocení se provádí až po 12 měsících od jejího zahájení), pak dokumentovaného léčebného úspěchu (vyléčen + léčení ukončeno) bylo dosaženo v 67 % případů, 16 % nemocných zemřelo na TBC nebo z jiných příčin a ve zbylých 17 % šlo buď o pokračování léčby, přerušení léčby, selhání léčby, přestěhování nemocného či údaje nebyly k dispozici [2,3].

Na data za rok 2022 si budeme muset ještě počkat, statistická uzávěra registru TBC je až na konci dubna 2023. Je však pravděpodobné, že celkový počet TBC v České republice meziročně vzroste, a to v důsledku nárůstu hlášených TBC u Ukrajinců v souvislosti s válkou na Ukrajině. Za 9 měsíců války, tj. do 24. listopadu 2022, bylo v České republice nahlášeno 48 TBC u ukrajinských válečných uprchlíků, z toho bylo 24 žen, 16 mužů a 8

Graf 1: Počet hlášených TBC v ČR, 1958–2021



Zdroj: ÚZIS ČR, Registr TBC

dětí. V 7 případech se jednalo o multirezistentní TBC. 38 nemocných bylo diagnostikováno a léčeno až v České republice, u 10 nemocných byla léčba zahájena již na Ukrajině. K těmto počtům je třeba připočít dalších několik desítek případů u Ukrajinců, které s válkou nesouvisí. Příznivé je, že počty TBC u ukrajinských uprchlíků neeskalují (17 za první tři měsíce války, 17 za druhé tři měsíce války a 14 za třetí tři měsíce války) a celkově jsou výrazně nižší, než činily odhady na začátku války [3,4].

LITERATURA

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. ÚZIS ČR. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2021. Zdravotnická statistika ČR, Praha, 2022, www.uzis.cz
3. Registr TBC, <https://eregotp.ksrzs.cz/>, cit. 9. 12. 2022
4. Dr. Kopecká a Dr. Doležalová, FTN Praha – osobní sdělení a šetření hygienické služby

Došlo: 12. 12. 2022

Adresa:

MUDr. Jiří Wallenfels
Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou
FN Bulovka
Budínova 67/2
180 00 Praha 8
Česká republika
e-mail: jiri.wallenfels@bulovka.cz

Operačná príručka WHO o tuberkulóze

Modul 4: liečba – liečba tuberkulózy rezistentnej na lieky, aktualizácia z roku 2022

I. Solovič^{1,2}, I. Porvazník^{1,2}

¹NUTPCH a HCH Vyšné Hágy;

²Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok

SUMMARY

WHO Operational Handbook on Tuberculosis

Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update

On December 15, 2022, the World Health Organization released the Operational Handbook on Tuberculosis, informing on how to improve the treatment and care of patients with drug-resistant tuberculosis (TB). This document contains two new recommendations – one for the use of a 6-month BPaLM regimen consisting of bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin in patients with multidrug- or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) and patients with additional fluoroquinolone resistance (pre-XDR-TB), and an additional 9-month all-oral regimen in MDR/RR-TB patients in whom fluoroquinolone resistance has been ruled out.

Keywords: all-oral regimen, treatment of multidrug-resistant tuberculosis

SÚHRN

15. decembra 2022 vydala Svetová zdravotnícka organizácia operačnú príručku WHO o tuberkulóze, v ktorej informuje, ako zlepšiť liečbu a starostlivosť o pacientov s tuberkulózou rezistentnou voči liekom. Tento dokument obsahuje dve nové odporúčania – jedno pre použitie 6-mesačného režimu BPaLM, zloženého z bedachilínu, pretomanidu, linezolidu a moxifloxacínu u pacientov s multirezistentnou alebo rifampicín rezistentnou TB (MDR/RR-TB) a pacientmi s dodatočnou rezistenciou na fluorochinolóny (pre-XDR-TB) a ďalší, 9-mesačný plne perorálny režim u pacientov s MDR/RR-TB, u ktorých bola vylúčená rezistencia na fluorochinolóny.

Kľúčové slová: Plne perorálny režim, liečba multirezistentnej tuberkulózy

ÚVOD

Tuberkulóza je celosvetovo jednou z hlavných infekčných príčin smrti. Tuberkulóza rezistentná voči liekom zostáva krízou verejného zdravia.

15. decembra 2022 vydala Svetová zdravotnícka organizácia „Konsolidované usmernenia WHO o tuberkulóze, Modul 4: Liečba – liečba tuberkulózy rezistentnej voči liekom na rok 2022“, v ktorom informuje zdravotníckych pracovníkov v členských štátoch o tom, ako zlepšiť liečbu a starostlivosť o pacientov s tuberkulózou rezistentnou voči liekom (DR-TB). Tento dokument obsahuje dve nové odporúčania – jedno pre použitie 6-mesačného režimu BPaLM, zloženého z bedachilínu, pretomanidu, linezolidu a moxifloxacínu u pacientov s mul-

tirezistentnou alebo rifampicín rezistentnou TB (MDR/RR-TB) a u pacientov s dodatočnou rezistenciou na fluorochinolóny (pre-XDR-TB) a ďalšieho 9-mesačného úplne perorálneho režimu u pacientov s MDR/RR-TB, u ktorých bola vylúčená rezistencia na fluorochinolóny. Okrem toho konsolidované usmernenie zahŕňa existujúce odporúčania týkajúce sa liečebných režimov pre TB rezistentnú na izoniazid, dlhšie všetky perorálne režimy, monitorovanie odpovede na liečbu, načasovanie antiretrovírusovej terapie (ART) u pacientov s MDR/RR-TB infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a použitie chirurgického zákroku u pacientov liečených MDR-TB [1].

DOSTUPNOSŤ TESTOVANIA CITLIVOSTI NA LIEKY

Súčasným usmernením pre liečbu DR-TB zdôrazňujú potrebu prístupu k spoľahlivej dostupnosti a zabezpečenej kvalite testovania citlivosti na lieky (DST), ktoré majú poskytovať národné programy TB (NTP). Tak ako v Českej republike, aj na Slovensku je táto požiadavka realizovaná pre všetkých pacientov. Rýchle molekulárne testy odhalia MDR/RR-TB a iné typy rezistencie, a takto získané informácie môžeme použiť pri rozhodovaní o liečbe [2,3]. V každej krajine je potrebné mať k dispozícii rýchle molekulárne testy aspoň pre rifampicín, izoniazid a fluorochinolóny vzhľadom na to, že DST pre tieto lieky je nevyhnutný pre výber najvhodnejšieho počiatočného režimu DR-TB.

DST je potrebný aj pre potreby monitorovania najmä pri liekoch, kde sa bežne nevykonáva testovanie rezistencie, resp. tam, kde sa očakáva, že prevalencia rezistencie lieku bude spočiatku nízka (napr. pretomanid). DST pre rifampicín je povinný vo všetkých prípadoch a DST pre fluorochinolóny je povinný v prípadoch preukázanej rezistencie na rifampicín. Je potrebné poznať v súčasnosti aj DST pre lieky používané v novo odporúčaných režimoch. Údaje z lokálnej TB DRS môžu poskytnúť základné odhady prevalence.

Takmer všetky rýchle testy odporúčané WHO na počiatočnú diagnózu TB zahŕňajú testovanie rezistencie na rifampicín; rovnako najnovšia trieda testov amplifikácie nukleových kyselín (NAAT) zahŕňa počiatočné testovanie na rifampicín a izoniazid. Výsledky môžu byť k dispozícii v ten istý deň (automatizované testy), alebo do niekoľkých dní (manuálne testy), a možno ich tak použiť na rozhodnutie o počiatočnom režime liečby Hr-TB, alebo niektorých iných foriem DR-TB. Okrem ich rýchlosti, niektoré z týchto testov môžu tiež poskytnúť informácie o typoch mutácií, ktoré môžu ovplyvniť výber liečby. Ak jedinou prítomnou mutáciou je mutácia *inhA*, je pravdepodobné, že izoniazid môže byť stále účinný pri zvýšenej dávke, zatiaľ čo v prípade prítomnosti mutácie *katG* samostatne, alebo zároveň s mutáciou *inhA* izoniazid už nie je účinný ani pri vysokých dávkach. Niektoré testy uvádzajú „nízku úroveň“ izoniazidovej rezistencie, čo znamená prítomnosť iba mutácie *inhA*. Ak sa zistí rezistencia na rifampicín, je potrebné okamžite vykonať rýchle molekulárne testy na dôkaz rezistencie na fluorochinolóny, aby bolo možné informovať o rozhodnutí, aký režim použiť na liečbu. Ak sa rezistencia na rifampicín nepotvrdí, rýchle molekulárne testovanie sa odporúča na testovanie rezistencie na izoniazid. V súčasnosti nie je dostupné rýchle molekulárne testovanie pre etambutol, bedachilín, klofazimín, linezolid, pretomanid a delamanid. Komerčne dostupné rýchle molekulárne metódy detegujú 86 % (manuálne) a 93 % (automaticky) kmeňov rezistentných na fluorochi-

nolóny. Rezistenciu voči fluorochinolónom možno odvodiť z výsledkov molekulárneho testovania na prítomnosť určitých mutácií *gyrA* a *gyrB*; avšak len niektoré z genetických mutácií sú známe, alebo je možné ich zistiť. Ak je to možné, je potrebné zvážiť DST pre fluorochinolóny, najmä ak je prevalencia rezistencie na tieto lieky vysoká.

Národné protituberkulózne programy musia pracovať na vytvorení fenotypového DST pre všetky lieky na liečbu TB, pre ktoré teraz existujú dohodnuté spoľahlivé a reprodukovateľné metódy (napr. bedachilín, klofazimín, delamanid, fluorochinolóny, izoniazid, linezolid a rifampicín). Kritické koncentrácie pre rôzne lieky boli buď zavedené prvýkrát (bedachilín, klofazimín, delamanid a linezolid), alebo revidované (fluorochinolóny) v technickej konzultácii WHO v roku 2017 [4]. Odolnosť voči etionamidu/protionamidu možno odvodiť z výsledkov molekulárneho testovania rezistencie na izoniazid (t.j. prítomnosť mutácií v oblasti promotora *inhA*) použitím buď automatizovaných, alebo manuálnych molekulárnych testov. Citlivosť na etionamid/protionamid však nemožno odvodiť len na základe neprítomnosti mutácie promotového génu *inhA* v komerčne dostupných NAAT, pretože rezistencia môže byť daná inými mutáciami v géne *inhA* a jeho promotora, a to mutáciami v *ethA* géne, ktoré nie sú detegované týmito NAAT. Štandardizovaná fenotypová metóda DST pre pretomanid sa vyvíja a pravdepodobne bude čoskoro k dispozícii. Fenotypové DST pre cykloserín/terizidón, etambutol, etionamid/protionamid, imipeném/meropenem alebo kyselina p-aminosalicylová nie je bežne odporúčaný, pretože výsledky môžu byť nespoľahlivé [5].

Neschopnosť vykonávať DST rutinne u všetkých pacientov napriek všetkému možnému úsiliu by nemala byť prekážkou začať podávať pacientom potenciálne život zachraňujúci režim MDR-TB; liečba by sa však mala vždy zvážiť v kontexte potenciálneho rizika predpisovania neúčinnnej liečby. Ak DST pre bedachilín a linezolid ešte nie je k dispozícii, potrebuje lekár odhadnúť pravdepodobnosť účinnosti používaných liekov na základe pacientovej anamnézy, typ rezistencie kontaktného alebo indexového prípadu. Pri detských pacientoch nie je vždy možné získať výsledok DST kvôli obtiažnosti získania adekvátnej vzorky, alebo nedostatku materiálu na bakteriologický dôkaz, preto je návrh liečebného režimu zvyčajne založený na type liekovej rezistencie v indexovom prípade. Ak je odpoveď na liečbu nedostatočná, je potrebné zvážiť nediagnostikovanú rezistenciu voči lieku, alebo koexistenciu citlivých a rezistentných organizmov u toho istého pacienta, ako aj alternatívne vysvetlenia zlyhania odpovede na liečbu (napr. slabá alebo nepravidelná adhérenca k liečbe, malabsorpcia, nedostatočná edukácia alebo podpora pacienta, imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo prítomnosť komorbidít) [6].

MOŽNOSTI REŽIMU V LIEČBE DR-TB U PACIENTOV S MDR/RR-TB

Kľúčové faktory, ktoré definujú výber liečebného režimu, zahŕňajú predchádzajúci profil rezistencie voči liekom, expozíciu liekov na TB a anamnézu pacienta, profil liekovej rezistencie blízkych kontaktov, vek pacienta, rozsah pľúcneho ochorenia TB a lokalizácia extrapulmonálnych lézií TB.

- Režim BPaLM (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx1): u pacientov s MDR/RR-TB, kde je citlivosť na fluorochinolóny potvrdená. Tento 6-mesačný plne orálny liečebný režim zahŕňa bedachilín, pretomanid, linezolid a moxifloxacín. Moxifloxacín je možné vynechať a pokračovať s režimom BPaL pre pacientov s MDR/RR-TB a s potvrdenou rezistenciou na fluorochinolóny.
- 9-mesačný plne orálny režim (4–6 Bdq (6 m) – Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto alebo Lzd (2 m)/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E): u pacientov s MDR/RR-TB, u ktorých bola rezistencia na fluorochinolóny vylúčená. 9-mesačný plne orálny režim zahŕňa bedachilín (používaný počas 6 mesiacov) v kombinácii s levofloxacinom/moxifloxacinom, etionamidom, etambutolom, izoniazidom (vysoká dávka), pyrazinamidom a klofazimínom (na 4 mesiace, s možnosťou predĺženia na 6 mesiacov, ak u pacienta pretrváva pozitívna mikroskopia spúta na konci 4. mesiaca liečby); s následnou liečbou levofloxacinom/moxifloxacinom; klofazimínom, etambutolom a pyrazinamidom (počas 5 mesiacov). Etionamid môže byť nahradený, napr. 2 mesiace podávaným linezolidom.
- Dlhšie individualizované režimy: pre pacientov s MDR/RR-TBC, ktorí nie sú vhodní alebo nemali priaznivý výsledok liečby s použitím vyššie uvedených 6- alebo 9-mesačných režimov, majú ochorenie TB spôsobené kmeňmi *M. tuberculosis* s rozsiahlou liekovou rezistenciou (XDR-TB), alebo majú neznášanlivosť na kľúčové zložky vyššie uvedených režimov. Tieto režimy trvajú najmenej 18 mesiacov a sú individuálne navrhnuté na základe hierarchie zoskupenia liekov na TB druhej línie, profil liekovej rezistencie a anamnézu pacienta.

Na základe preskúmania najnovších dostupných dôkazov sa uprednostňuje 6-mesačný režim BPaLM pre väčšinu pacientov s MDR/RR-TB. BPaLM je režimom voľby u pacientov s MDR/RR-TB s chýbajúcou alebo neznámou rezistenciou na fluorochinolóny. V prípadoch, keď sa pred liečbou, alebo počas nej zistí rezistencia na fluorochinolóny, možno moxifloxacín vynechať a má sa začať režim BPaL bez moxifloxacinu, pretože pravdepodobne neexistuje žiadny ďalší prínos použitia lieku s preukázanou rezistenciou, ktorý môže mať toxicitu. Ak sa potvrdí rezistencia na bedachilín, linezolid alebo pretomanid alebo pri podozrení na rezisten-

ciu, sa režim BPaLM/BPaL má ukončiť a pacienti majú byť prevedení na dlhší individuálny režim. Trvanie režimu BPaLM je do značnej miery štandardizované na 6 mesiacov (26 týždňov), zatiaľ čo BPaL je možné predĺžiť celkovo na 9 mesiacov (39 týždňov). Pacienti s MDR/RR-TB, ktorí sú mladší ako 14 rokov alebo tehotné, resp. dojčiace ženy, by nemali dostávať BPaLM, a budú mať prospech z 9-mesačných plne orálnych režimov, ktoré pozostávajú z bedachilínu, levofloxacinu/moxifloxacinu, klofazimínu, etionamidu alebo linezolidu, etambutolu, izoniazidu (vysoká dávka) a pyrazinamidu. Tento režim zostáva možnosťou liečby pre pacientov s MDR/RR-TB bez rezistencie na fluorochinolóny, ktorí nemajú rozsiahlu pľúcnu TB alebo ťažkú extrapulmonálnu TB, a pacienti s menej ako 1 mesiacom expozície bedachilínu, fluorochinolónom, etionamidom, linezolidom a klofazimínom. Pokiaľ je expozícia dlhšia ako 1 mesiac, môžu títo pacienti stále dostávať tento režim, ak bola vylúčená rezistencia na špecifické lieky.

9-mesačný plne orálny režim má dva varianty, buď s etionamidom, alebo linezolidom; avšak, v oboch variantoch počiatočná fáza, ktorá trvá 4 mesiace, zahŕňa sedem liekov (bedachilín – podávaný 6 mesiacov, levofloxacín/moxifloxacín, klofazimín, etionamid alebo linezolid), etambutol, izoniazid (vysoká dávka) a pyrazinamid, po ktorej nasleduje 5-mesačná liečba levofloxacinom/moxifloxacinom, klofazimínom, etambutolom a pyrazinamidom. Počiatočná fáza zvyčajne trvá 4 mesiace, s možnosťou predĺženia na 6 mesiacov, ak spútum pacienta zostáva bakteriologicky pozitívne na konci štvrtého mesiaca. Linezolid sa však podáva iba 2 mesiace, zatiaľ čo etionamid by mal pokračovať až do konca počiatočnej fázy. Bedachilín sa používa počas prvých 6 mesiacov 9-mesačného plne orálneho režimu.

Použitie dlhších režimov je vyhradené pre pacientov s MDR/RR-TB, ktorí nie sú vhodní na liečbu 6-mesačným alebo 9-mesačným režimom, u pacientov, u ktorých tieto režimy zlyhali, alebo u pacientov s MDR/RR-TB s rezistenciou na fluorochinolóny a dodatočnou rezistenciou na lieky skupiny A (XDR-TB). Títo pacienti by potom dostávali dlhší režim, navrhnutý s použitím prioritnej skupiny liekov WHO, odporúčaných v konsolidovaných usmerneniach WHO. Rozhodnutia o vhodných režimoch by sa mali robiť na základe pravdepodobnej účinnosti, bezpečnosti a preferencií pacienta a klinického úsudku, ktorý berie do úvahy aj výsledky testovania citlivosti, liečbu pacienta, anamnézu, vek, závažnosť a miesto ochorenia [1].

LITERATÚRA

1. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-006511-6 (electronic version)

2. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J* 2013; 42:252–271. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00157212>.
3. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>).
4. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
5. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469>).
6. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9:81. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>.

Došlo: 16. 1. 2023

Adresa:

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Národný ústav tuberkulózy,
pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie
059 84 Vyšné Hágy
Slovenská republika
e-mail: ivan.solovic@hagy.sk

História BCG vakcíny: od prvého podania až po nové výzvy do budúcnosti

P. Kunč¹, J. Fábry², P. Ferenc¹, T. Strachan¹, M. Matiščáková¹

¹Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n. o., Dolný Smokovec;

²Klinika detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, JLF UK

a Národného ústavu detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n. o., Dolný Smokovec

SUMMARY

History of the BCG vaccine: from the first administration to new challenges for the future

Tuberculosis as a disease has accompanied humankind since its inception. As early as in ancient literature, many references to lung diseases whose descriptions resemble tuberculosis can be found. At the beginning of the 20th century, this disease, still very difficult to treat, contributed significantly to neonatal and infant mortality. Since the causative pathogen of tuberculosis was discovered by Robert Koch, all scientific efforts have focused on its prevention and treatment. The year 2021 marked the centenary of the first administration of the BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vaccine to a newborn in France. We owe this vaccine to two gentlemen, Léon Calmette and Jean-Marie Guérin, and their unwavering zeal and patience in uneasy scientific research. Although modern medicine is characterized by the momentum of new discoveries, even after such a relatively long time, BCG remains the only vaccine approved for preventing tuberculosis in children. It has been continuously administered to newborns in more than 180 countries across the world, with more than 350 million doses administered annually. Therefore, it is estimated to be historically the most widely and frequently used vaccine in human medicine. Moreover, the vaccine can be credited with saving lives of tens of millions people, mostly children, throughout its history. Its greatest benefit is in inducing high immunity to disseminated tuberculosis in children. Despite potential local and severe systemic complications caused by administration of this live attenuated bacterial vaccine, there is relevant evidence of its nonspecific benefits in association with a demonstrated significant reduction in neonatal mortality. The BCG vaccine has also taken its place in modern-day immunotherapy for some types of bladder cancer. In the last decade, attention has been focused on the development of new innovative vaccines with improved safety profile and efficacy.

Keywords: BCG vaccine, BCG vaccination, mycobacteria, history of the BCG vaccine, non-specific benefits of the BCG vaccine, new tuberculosis vaccines

SÚHRN

Tuberkulóza ako ochorenie pravdepodobne sprevádza ľudstvo už od jeho prvopočiatkov. Aj v rozličných starovekých zdrojoch môžeme nájsť mnohé odkazy na pľúcne ochorenia, ktoré opisom pripomínali tuberkulózu. Toto ešte v tých časoch veľmi ťažko liečiteľné ochorenie aj začiatkom 20. storočia sa výrazne podieľalo na novorodeneckej a dojčenskej mortalite. Od objavu kauzálneho patogéna tuberkulózy Robertom Kochom sa všetko vedecké úsilie zameralo na prevenciu a liečbu tejto choroby. V roku 2021 uplynulo už storočie od prvého podania BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vakcíny novorodencovi vo Francúzsku. Za túto vakcínu môžeme vďačiť dvom pánom (Léon Calmette & Jean-Marie Guérin) s neochvejným zápalom a trpezlivosťou v neľahkom vedeckom bádani. Hoci pre modernú medicínu je príznačná vysoká dynamika nových objavov, aj po takej relatívne dlhej dobe zostáva BCG vakcína doteraz jedinou schválenou vakcínou k prevencii detskej tuberkulózy. Vakcína sa neustále podáva novorodencom narodeným vo viac ako 180 krajinách sveta, s viac ako 350 miliónmi aplikovaných dávok ročne. Preto sa odhaduje, že BCG vakcína je historicky najrozšírenejšou a najčastejšie používanou vakcínou v humánnej medicíne. Zároveň si uvedená vakcína môže za svoju históriu použitia pripísať záchranu desiatok miliónov, najmä detských životov. Za najväčší benefit možno považovať navodenú vysokú obranyschopnosť voči diseminovaným formám tuberkulózy u detí. Napriek možným lokálnym aj závažným systémovým komplikáciám podania tejto živej oslabenej bakteriálnej vakcíny existujú relevantné dôkazy o jej nešpecifických výhodách v spojitosti s preukázanou významnou redukciou novorodeneckej mortality. BCG vakcína zaujala svoje miesto aj v modernej dobe v imunoterapii niektorých typov karcinómu močového mechúra. V poslednej dekáde sa pozornosť upriamuje na vývoj nových inovatívnych vakcín s lepším bezpečnostným profilom a efektívnosťou.

Kľúčové slová: BCG vakcína, BCG vakcinácia, mykobaktérie, história BCG vakcíny, nešpecifické benefity BCG vakcíny, nové vakcíny voči tuberkulóze

ÚVOD

Rok 2021 zarezonoval nie len v našej pamäti ako druhý pandemický rok ochorenia covid-19, ale z historického hľadiska bol výnimočný aj iným medicínskym míľnikom. V tomto roku sme si mohli pripomenúť sté výročie prvého podania BCG (*Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin*) vakcíny. Doteraz jedinej schválenej vakcíny určenej k prevencii tuberkulózy [1]. Za celé storočie prešiel svet dynamickým rozvojom v každej sfére ľudskej činnosti. V oblasti prevencie tuberkulózneho ochorenia však BCG vakcína (schválená Svetovou zdravotníckou organizáciou – WHO) stále predstavuje jedinou alternatívu v boji s týmto druhom choroby.

Tuberkulóza (TBC) u detí stále predstavuje závažné infekčné bakteriálne ochorenie v celosvetovom meradle [2]. Zároveň sa aj naďalej do výraznej miery podieľa na novorodeneckej a dojčenskej mortalite, najmä v rozvojových krajinách s nízkou dostupnosťou zdravotnej starostlivosti. Deti od narodenia až do dovŕšenia 5 rokov života majú podstatne zvýšené riziko rozvoja závažných a potenciálne život ohrozujúcich diseminovaných foriem TBC (bazilárna meningitída, miliárna TBC) [3]. Celosvetovo v roku 2021 pribudlo okolo 10 miliónov nových prípadov TBC a 1,5 milióna úmrtí (z toho 230 000 detí) [4]. Uvedené recentné epidemiologické dáta poukazujú na zhoršený dohľad nad prípadmi TBC detí a dospelých v súvislosti s prebiehajúcou pandemiou ochorenia covid-19. BCG vakcinácia u novorodencov poskytuje viac ako 90% protekciu pred rozvojom hematogénne diseminovaných foriem TBC, ako aj takmer 100% postvakcinačnú obranyschopnosť voči

ochoreniam vyvolávaným netuberkulóznymi kmeňmi mykobaktérií [5]. Aj napriek dosiahnutej vysokej efektívnosti v nízkych vekových kategóriách, účinnosť tejto vakcíny klesá priamo úmerne s vekom. Toho dôsledkom je nízka a nedostatočná efektívnosť v prevencii a dosiahnutí kontroly nových prípadov TBC pľúc u dospelých. Účinnosť v prevencii pľúcnej tuberkulózy je rôzna (od 0 % do 80 %) a líši sa v závislosti od pohlavia, zemepisnej šírky a predchádzajúceho vystavenia *M. tuberculosis* a iným mykobaktériám [1].

V Českej a Slovenskej republike došlo postupne začiatkom 21. storočia k poklesu notifikácie nových TBC prípadov u detí aj dospelých (pod 10 prípadov na 100 000 obyvateľov) [6]. Problém tiež predstavovala skorá administrácia živej atenuovanej bakteriálnej BCG vakcíny ešte v pôrodniciach. To v raritných prípadoch závažných primárnych imunodeficitov (napríklad ťažký kombinovaný imunodeficit – SCID, vrodenná vnímavosť na mykobaktérie – MSMD a iné) viedlo k diseminácii vakcinačného kmeňa s asociovanou vysokou mortalitou [7]. Okrem toho v krajinách s vysokým výskytom HIV pred érou antiretrovírusovej liečby mali deti s HIV 3–4-násobne zvýšené riziko diseminácie BCG, čo viedlo k vysokej úmrtnosti [8].

Vzhľadom k týmto okolnostiam došlo k ukončeniu povinnej primovakcinácie v rámci národných imunizačných programov v Česku (od 2010 roku), ako aj na Slovensku (od 2012 roku). Nemenej dôležitým faktorom ukončenia vakcinácie boli pomerne časté lokálne komplikácie v súvislosti s podaním vakcíny aj u imunokompetentných detí v porovnaní s inými vakcínami [9]. Táto zmena zapríčinila na Slovensku pozvoľný nárast počtu prípadov diseminovaných druhov TBC ako aj infekcií netuberkulóznymi mykobaktériami (predovšetkým krčných lymfadenitíd) u najmladších detí do predškolského veku [10].

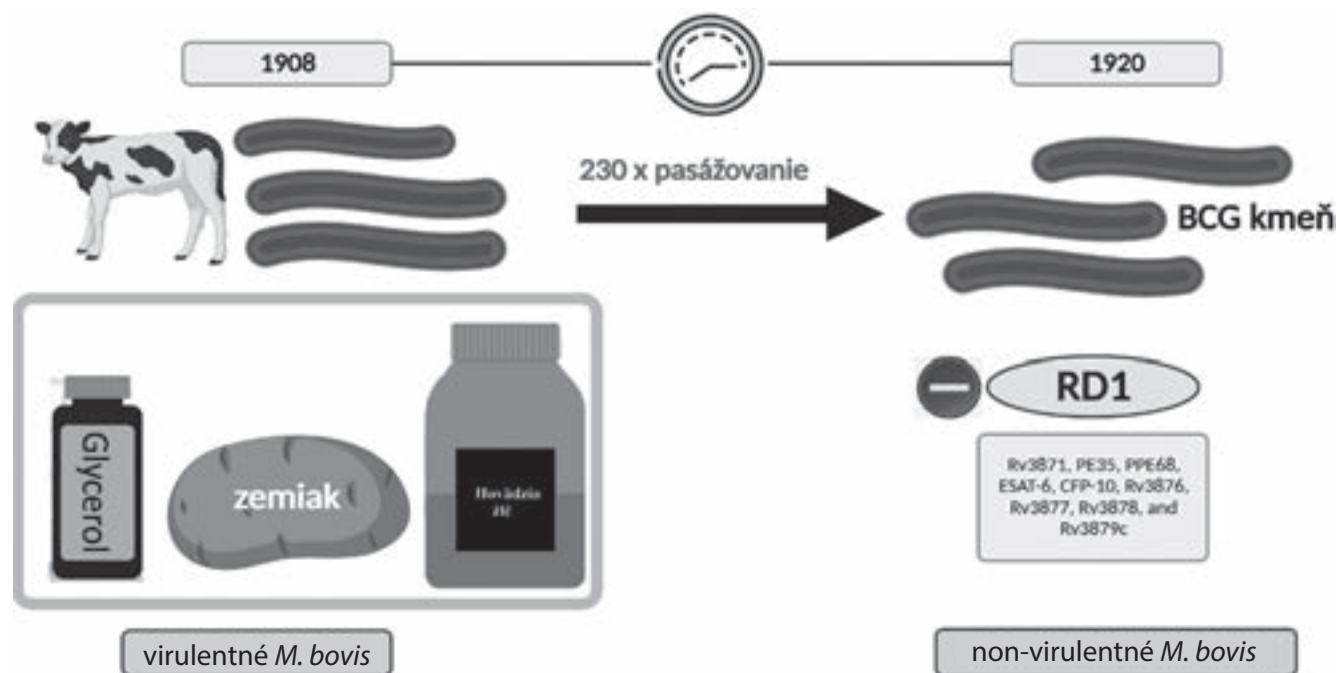
Obrázok 1: Objavitelia BCG vakcíny: Léon Charles Albert Calmette (1863–1933) a Jean-Marie Camille Guérin (1872–1961), prevzaté a upravené zo zdroja: <https://tinyurl.com/5n9bv347>



HISTORICKÝ ZROD VAKCÍNY

TBC sprevádza ľudstvo už odjakživa. Ešte aj v 19. storočí to bol neznámy zabijak, ktorý si nevyberal medzi bohatými či chudobnými. V tej dobe predstavovala nákaza závažné zdravotné postihnutie, pred ktorým často nebolo úniku, ani liečby. Nakazenú osobu táto infekcia postupne „zožierala zvnútra“ a v prípade podvýživy či iných zdravotných komorbidít neraz znamenala pre nositeľa takmer istý rozsudok smrti. Prvý zlom v boji s týmto zákerným ochorením zaznamenal prevratný objav Roberta Kocha

Obrázok 2: Proces tvorby oslabeného kmeňa *M. bovis*, skratky: RD1 – región genómovej rozdielnosti typu 1, vytvorené cez Biorender.com



v roku 1882, ktorý odhalil kauzálného mikrobiálneho pôvodcu choroby. Za tento prevratný objav dostal aj Nobelovu cenu v roku 1905. Následne o 19 rokov neskôr tento vedec identifikoval dve rozličné druhy mykobaktérií (*Mycobacterium tuberculosis* vs. *Mycobacterium bovis*). Neskončilo to však len pri týchto mikroboch a doteraz bolo identifikovaných viac ako 170 druhov mykobaktérií. Kochove úsilie s etablovaním tuberkulínu (v dnešnom ponímaní podjednotková vakcína obsahujúca proteíny *M. tuberculosis* a glykolipidy slúžiace ako antigén a adjuvans) ako liečby alebo profylaxie TBC skončili fiaskom [1]. Touto náročnou výzvou sa začali zaoberať z iného uhľa pohľadu francúzsky vedci Jean-Marie Camille Guérin (povoláním veterinár) a Léon Charles Albert (povoláním mikrobiológ) – obr. 1.

Títo páni sa inšpirovali základnou hypotézou „otca homeopatie“, lipského lekára Samuela Hahnemanna. Predpokladali, že podobné sa môže liečiť podobným (similia similibus curentur). Na rozdiel od homeopatie, ktorá nemá akékoľvek relevantné vedecké dôkazy o účinnosti, sa krok po kroku dopracovali k vakcíne, ktorá dokázala zachrániť milióny detských životov. Objavitelia BCG vakcíny sa pokúsili znížiť virulenciu kmeňa *M. bovis* ako pôvodcu tuberkulózy dobytka. Vychádzali zo zaznamenaných prípadov prenosu a rozvoja miernejších foriem nákazy u malých detí, ktoré pili mlieko kontaminované *M. bovis*. V procese oslabenia *M. bovis*

sa inšpirovali svojím mentorom Luisom Pasteurom. Princíp spočíval v sériách pasážovania mykobaktérií (získaných z kravy s tuberkulóznou mastitídou) na špecifickom kultivačnom médiu (plátky zemiakov namočené v glycerole a hovädzej žlči). Jeden cyklus pasážovania mikrobov trval 3–4 týždne. Pokým sa od roku 1908 dopracovali k pôvodnému BCG kmeňu, realizovali 230 cyklov pasážovania, čo zabralo viac ako 12 rokov práce (obr. 2). Týmto procesom došlo vo finálnom BCG kmeni k delícii 9 génových lokusov, tzv. genómovej rozdielnosti typu 1 (gény kódujúce proteíny: *Rv3871*, *PE35*, *PPE68*, *ESAT-6*, *CFP-10*, *Rv3876*, *Rv3877*, *Rv3878* a *Rv3879c*) [11]. Tieto gény sú zásadné pre virulenciu *M. bovis* a zároveň absentujú vo všetkých doposiaľ dostupných BCG vakcinačných kmeňoch. Z molekulárneho hľadiska stratu virulencie podmieňuje strata proteínového sekrečného systému ESAT-6, ktorý riadi ruptúru fagozómov a lýzu hostiteľskej bunky [12]. Profylaktickú efektivitu títo vedci potvrdili na rozličných zvieratách.

MÍLNIKY VAKCINAČNÉHO ÚSILIA V BOJI S TUBERKULÓZOU

Po overení účinnosti vakcíny na zvieratách už nič nebránilo k reálnej skúške vakcíny na ľuďoch. Prvý odvážlivec, ktorý sa na to podujal, bol francúzsky lekár Benjamin Weill-Halle. Ten 18. júla roku 1921

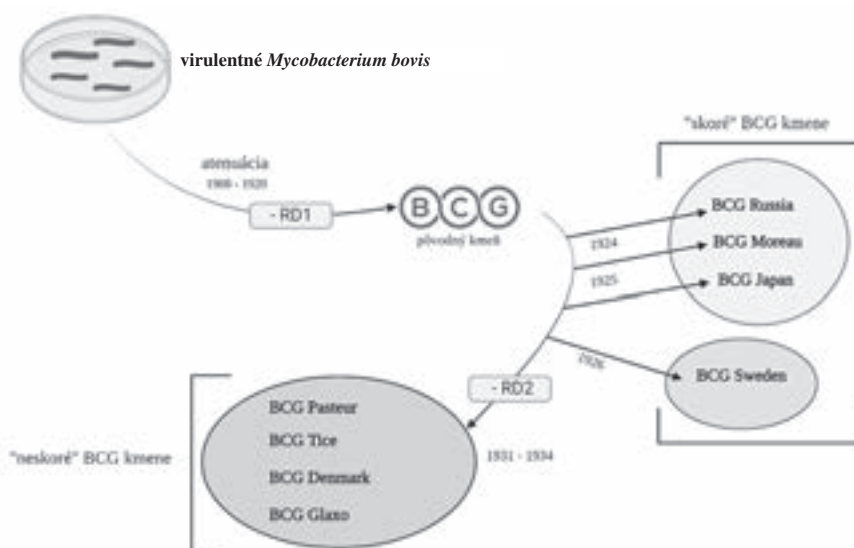
v Paríži podal 2 mg orálnej vakcíny rozriedenej v mlieku novorodencovi, ktorého stará matka trpela tuberkulózou. U daného dieťaťa tak ako aj u ďalších 21 200 dojčiat, ktorým bola vakcína perorálne podaná do 1927, nezaznamenali akékoľvek nežiaduce vedľajšie príhody [13]. Od roku 1928 sa uprednostnila intradermálna cesta aplikácie vakcíny z dôvodu štandardizácie množstva aplikovanej dávky vakcíny. Takisto na rozdiel od orálnej cesty podania sa potvrdila takmer 100% konverzia tuberkulínovej kožnej skúšky [14]. TBC však nevyčíňala len vo Francúzsku. O úspechu tejto novej vakcíny sa dozvedeli lekári aj v iných krajinách, a tak pôvodný BCG kmeň sa začal pomaly distribuovať do jednotlivých laboratórií k masívnej produkcii nových vakcín. Tieto „materské“ BCG kmene boli kultivované v rozličných neunifikovaných substanciiach a za rozličných podmienok. Nedostatok štandardizovaných výrobných postupov v počiatočných fázach distribúcie viedol k rôznorodosti používaných kmeňov vakcín na celom svete (variabilite virulencie, imunogenecity, počtu a životaschopnosti mykobaktérií). Na základe historických záznamov a fylogeniezy získanej prostredníctvom molekulárnej typizácie bola vytvorená genealógia kmeňov BCG, ktorá dokazuje časovú súvislosť ich výroby a ich rozčlenenie na „skoré“ kmene (napr. Japonsko, Rusko, Moreau, Švédsko) a „neskoré“ kmene (napr. Pasteur, Tice, Dánsko, Glaxo) – obr. 3 [13]. Mali by sme teda mať na pamäti, že v súčasnosti sa BCG vakcinácia u ľudí vykonáva viacerými

mi mikroorganizmami, a vyrábajú ju rôzni výrobcovia na celom svete.

Rozbehnutý vakcinačný proces zaznamenal prvé úspechy. Len v samotnom Francúzsku bolo do roku 1929 zaočkovaných viac ako 250 000 novorodencov. Veľkú ranu tomuto procesu spôsobila tzv. Lübecká katastrofa. Tento incident veľkých rozmerov zapríčinila zámena a kontaminácia BCG kmeňa dodaného z Pasteurovho inštitútu za virulentné tuberkulózne mykobaktérie v nemocničnom laboratóriu v meste Lübeck na severe Nemecka. V roku 1930 ochorelo na aktívnu formu TBC 210 z 251 detí, ktorým bola orálne podaná kontaminovaná vakcína. Bohužiaľ 72 z nakazených detí podľahlo tejto chorobe [15]. Po tejto rane sa ľady pomaly pohli až po druhej svetovej vojne. V tom období následkom globálneho konfliktu bola v Európe všadeprítomná chudoba a podvýživa, čo zapríčinilo výrazný nárast nových prípadov TBC. Hoci sa konečne objavili prvé antituberkulotiká (streptomycín – 1945 a izoniazid – 1952), detská úmrtnosť na TBC bola stále vysoká. Z amerických priekopníkov liečby a chápania detskej tuberkulózy výrazne vyčnievala Edith Lincoln. Jej citát: „Všade, kde sú tuberkulózou nakazení dospelí, sú infikované deti... nikto nie je imúnny.“ plne platí dodnes [16]. To potvrdzovalo kardinálny význam BCG vakcinácie detí v krajinách a oblastiach s vysokou incidenciou a prevenciou TBC.

Podľa hodnotiacich údajov WHO z roku 2020, bolo celosvetovo podaných už niekoľko desiatok miliárd dávok. Podľa najnovších dát, BCG vakcinácia vo svete v rokoch 2020 a 2021 poklesla z 88 % (2019) na 84 % (2021) pravdepodobne následkom negatívne ovplyvnenej zdravotnej starostlivosti pandémie covid-19 [17]. Aj napriek limitáciám vakcíny sa odhaduje, že jeden rok BCG vakcinácie v celosvetovom meradle každoročne zabráni viac ako 117 000 úmrtiam na TBC v kohorte detí narodených v období ich prvých 15 rokov života [18].

Obrázok 3: Príklady rôznorodosti genealógie vybraných vakcinačných BCG kmeňov v historickom kontexte na podklade molekulárnej typizácie, upravené podľa Lobo a kol. [13], skratky: RD1 – región genómovej rozdielnosti typu 1, RD2 – región genómovej rozdielnosti typu 2, vytvorené cez Biorender.com



NEŠPECIFICKÉ BENEFITY BCG VAKCÍNY

Prvé benefity novej vakcíny pozoroval už sám objaviteľ Calmette. Všimol si, že mortalita prvých 8 075 zaočkovaných detí bola výrazne nižšia (4–6 % vs. 16 % u neočkovaných). Calmette odhalil, že vakcinácia neovplyvňuje len mortalitu asociovanú s TBC, ale aj mortalitu z iných infekčných príčin. V priebehu desaťročí tieto

Obrázok 4: Nové inovatívne a perspektívne vakcíny v boji s TBC, vlastné spracovanie



prvé poznatky potvrdili aj ďalšie štúdie. Napríklad metaanalýza troch randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií preukázala asociáciu skorej aplikácie BCG-Denmark s redukciami novorodeneckej mortality z infekčných príčin o 38 % a 16 % pokles mortality do 12 mesiacov veku v africkom štáte Guinea-Bissau [19].

Jednotlivé mechanizmy BCG indukovanej zvýšenej postvakcinačnej obranyschopnosti v oblasti nešpecifických a špecifických zložiek imunity voči iným patogénom nie sú doposiaľ ešte úplne objasnené. BCG vakcína vyvoláva robustnú odpoveď CD4+ T-lymfocytov produkujúcich Th1 cytokínové spektrum, zahŕňajúce interferón-gama (IFN- γ), tumor nekrotický faktor (TNF) a interleukín 2 (IL-2) [20]. V imunológii už bola vyvrátená predstava schopnosti tvorby imunitnej pamäte len zložkami špecifickej imunity. Aj celularne a humorálne zložky vrodenej imunity majú schopnosť tvorby imunologickej pamäte a trénovanosti. Uvedené schopnosti môžu vysvetľovať nešpecifické benefity BCG vakcinácie. Postvakcinačné zvýšenie tvorby špecifického cytokínového spektra (TNF, IFN- γ , IL-6, IL-2) u navijnej a funkčne nezrelej imunity vedie k zvýšenej odpovedi monocytov a makrofágov po antigénnej stimulácii (efektívnejšie vylúčenie reaktívnych foriem kyslíka, antimikrobiálnych proteáz, zrýchlenie fagocytózy) [21]. Efekt trénovanej vrodenej imunity môže pretrvávajúť mesiace až roky. Spomínané zmeny v imunoreaktivite na molekulárnej báze pravdepodobne podmieňujú epigenetické procesy na úrovni DNA (metylácia) a histónov (metylácia, acetylácia), ktoré vedú k účinnejšej transkripcii génov dôležitých pre obranu hostiteľa [22].

Okrem iného pre rôznorodé faktory podmieňujúce heterogénnu imunogenicitu v jednotlivých zlož-

kách imunitného systému si BCG vakcína našla reálne uplatnenie aj v onkoimunológii. Intravezikálna aplikácia modifikovanej BCG vakcíny sa využíva ako terapeutická modalita pre typ nemuskulárneho invazívneho karcinómu v Česku ako aj na Slovensku [23].

VYHLIADKY BCG VAKCINÁCIE DETÍ V BUDÚCNOSTI

Doteraz jediná vakcína určená k prevencii TBC má svoje pomerne značné nedostatky, ktoré ovplyvňujú jej zníženú efektívnosť v konkrétnych prípadoch a skupinách pacientov. Problémami, respektíve nedoriešenými otázkami zostávajú napríklad nízka efektívnosť profylaxie dospelých, rozličné vakcinačné kmene, očakávané nežiaduce vedľajšie príhody (najmä diseminácia BCG kmeňa), prevencia reaktívacie latentnej TBC a ochrana voči rezistentným formám mykobaktérií [24].

V roku 2018 WHO v rámci celosvetového boja proti TBC apelovalo k výskumu a vývoju nových vakcín voči TBC. Niektorí kandidáti v klinických štúdiách vykazujú povzbudivé výsledky. Za posledné desaťročie efektívnosť a bezpečnosť 11 nových vakcín bola overovaná v klinických štúdiách [25]. Charakter vývoja nových vakcín u detí reflektuje potrebu náhrady BCG vakcíny za nové bezpečnejšie a efektívnejšie celobunkové vakcíny a uprednostňovanie adolescentov ako cieľovej populácie (kvôli prudkému nárastu TBC vo vekovej skupine 15–25 rokov s vyšším rizikom prenosu TBC v porovnaní s deťmi) [26].

Dve nové vakcíny sú vo vývoji a klinickom skúšaní najprogressívnejšie. Prvým zástupcom je celo-

bunková inaktivovaná vakcína VPM1002, založená na modifikovanom BCG kmeni Prague. Metódami génového inžinierstva došlo k výmene génu pre ureázu C za gén kódujúci lysteriolyzín. Tieto modifikácie zvyšujú imunogenicitu vakcíny prostredníctvom zvýšenej translokácie mykobakteriálnych antigénov do cytozolu, čo zlepšuje antigénnu prezentáciu CD8+ lymfocytom a vyvoláva robustnejšiu Th1 a Th17 sprostredkovanú cytokínovú odpoveď [27]. Po úspešnom absolvovaní multicentrickej štúdie fázy 2b so zameraním na bezpečnosť v roku 2018 sa VPM1002 dostala do tretej fázy klinického skúšania prevencie TBC u novorodencov z oblasti Subsaharskej Afriky (NCT043451685) [1]. Do budúcnosti sa taktiež plánuje štúdia 2. fázy, porovnávajúca revakcináciu adolescentov BCG a VPM1002 [25]. Ďalším sľubným zástupcom inovatívnych TBC vakcín je MTBVAC. Jedná sa tiež o celobunkovú živú atenuvanú vakcínu s jedným markantným rozdielom v porovnaní z predchádzajúcim kandidátom. MTBVAC je totiž založená na kmeni *M. tuberculosis*. Aj pri vývoji tejto vakcíny boli využité schopnosti génového inžinierstva k odstráneniu dvoch nezávislých génov virulencie (*phoP* a *fadD26*). Výsledkom tohto procesu je vakcína, ktorá obsahuje vyšší počet antigénnych determinánt *M. tuberculosis* ako BCG, a zároveň si zachováva približne 25 % epitopov mykobaktérií k interakcii s T-lymfocytmi, ktoré sa nevyskytujú v BCG vakcíne [28]. Výsledky 1. a 2. fázy klinických skúšok potvrdili bezpečnosť a imunogenicitu MTBVAC u novorodencov a dospelých. Od roku 2022 prebieha klinické skúšanie v tretej fáze (NCT04975178) v prevencii TBC u novorodencov. Potenciálne závažný problém tejto vakcíny spočíva v obsahu antigénov so skríženou reaktivitou s antigénmi obsiahnutými v IGRA testoch (*Interferon Gamma Release Assay*). To by mohlo negatívne ovplyvniť senzitivitu diagnostických IGRA testov u jedincov vakcinovaných MTBVAC [29]. Charakteristické informácie nových vakcín sumarizuje obr. 4.

ZÁVER

Pre 20. storočie sú príznačné radikálne zmeny v historickom smerovaní ľudstva. Medicína za toto obdobie spravila míľové kroky k zlepšeniu prevencie, diagnostiky a liečby mnohých ochorení. Globálny boj voči TBC zaznamenal mnohé víťazstvá, pričom sa do popredia dostávajú nové, predtým nepoznané výzvy (multirezistentná TBC, koinfekcia s HIV a iné). Od jedného veľkého víťazstva nad TBC v roku 1921 ubehlo už storočie. Za tú dobu sa BCG vakcíne v rámci svetového úsilia podarilo zachrániť milióny predovšetkým detských životov. Bolo zároveň dokázané, že mnohým detským predčasným úmrtiam z infekčných a neinfekčných príčin bolo možno predísť vďaka nešpecifickým benefítom BCG vakcíny. Aj po 100 rokoch moderná veda na

molekulárnej úrovni postupne odкрýva jednotlivé, predtým nepoznané mechanizmy postvakcinačne navodenej imunitnej odpovede BCG vakcínou. Pri vývoji nových účinných vakcín proti detskej TBC pretrvávajú veľké výzvy, ale aj významné príležitosti. Práve deti sú kritickou cieľovou skupinou k zníženiu TBC chorobnosti a úmrtnosti a ochrane tejto citlivej skupiny voči prenosu infekcie od dospelých. K ukončeniu pandémie TBC je naliehavo potrebné urýchliť vývoj a rozšíriť spektrum bezpečných a dobre tolerovaných vakcín proti TBC u detí. Aj táto snaha môže výrazne participovať na dosiahnutí cieľa WHO v postupnej globálnej eliminácii TBC do roku 2030 (redukcia TBC morbidity o 90 % a mortality o 95 %) [4]. V kontexte stále prebiehajúcej pandémie covid-19 však v dosiahnutí týchto cieľov prevláda značná skepsa. Význam predkladanej témy umocňuje aj fakt postupnej renesancie BCG vakcinácie na vyžiadanie v súvislosti s vojnovým konfliktom na Ukrajine a možným importom nových prípadov TBC [30,31].

LITERATÚRA

1. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, Mandalakas AM. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. The Lancet Infectious Diseases 2022; 22:e2–e12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00403-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00403-5).
2. Solovič I, Koziar Vašáková M. Tuberkulóza ve faktech i obzorech. Praha, Maxdorf 2019, s. 406.
3. Thomas TA. Tuberculosis in Children. Thorac Surg Clin 2019; 29:109–121. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.009>
4. Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, Mungai BN, Migliori GB, Amanullah F, Lungu P, Ntoumi F, Kumarasamy N, Maeurer M, Zumla A. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report – not so good news and turning the tide back to End TB. Int J Infect Dis 2022; 124 Suppl 1:26–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.011>
5. Benn CS, Roth A, Garly M-L, Fisker AB, Schartz-Buchholzer F, Timmermann A, Berendsen M, Aaby P. BCG scarring and improved child survival: a combined analysis of studies of BCG scarring. Journal of Internal Medicine 2020; 288:614–624. <https://doi.org/10.1111/joim.13084>
6. Solovič I. Tuberkulóza – aktuálny problém aj v novom miléniu. Neurologie pro praxi 2019; 20:91–97. <https://doi.org/10.36290/neu.2018.063>
7. Hoza J, Gut J, Janda J. K očkování proti tuberkulóze. Československá pediatrie 2009; 64:55–56.
8. Hesseling AC, Johnson LF, Jспан H, Cotton MF, White-law A, Schaaf HS, Fine PEM, Eley BS, Marais BJ, Nuttall J, Beyers N, Godfrey-Faussett P. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. Bull World Health Organ 2009; 87:505–511. <https://doi.org/10.2471/blt.08.055657>
9. Miškovská M, Mindžáková E, Fábry J, Melter J, Ferenc P, Strachan T, Bánovčin P. Primárny imunodeficit v praxi pediatrického pneumológa. Československá pediatrie 2015; 70:146–151.
10. Solovič I, Švecová J. Problematika tuberkulózy v krajinách Európskej únie a na Slovensku aktuálne. Studia pneumologica et phthiseologica 2022; 82:72–74.
11. Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Severa M, Bottai D, Cruciani M, Rizzo F, Calogero R, Brosch R, Coccia EM. Impact of *Mycobacterium tuberculosis* RD1-locus on human

- primary dendritic cell immune functions. *Sci Rep* 2015; 5:17078. <https://doi.org/10.1038/srep17078>
12. Angelidou A, Diray-Arce J, Conti MG, Smolen KK, van Haren SD, Dowling DJ, Husson RN, Levy O. BCG as a Case Study for Precision Vaccine Development: Lessons From Vaccine Heterogeneity, Trained Immunity, and Immune Ontogeny. *Frontiers in Microbiology* 2020; 11:332. doi: 10.3389/fmicb.2020.00332
 13. Lobo N, Brooks NA, Zlotta AR, Cirillo JD, Boorjian S, Black PC, Meeks JJ, Bivalacqua TJ, Gontero P, Steinberg GD, McConkey D, Babjuk M, Alfred Witjes J, Kamat AM. 100 years of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19. *Nat Rev Urol* 2021; 18:611–622. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00481-1>
 14. Voss G, Casimiro D, Neyrolles O, Williams A, Kaufmann SHE, McShane H, Hatherill M, Fletcher HA. Progress and challenges in TB vaccine development. *F1000 Res* 2018; 7:199. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13588.1>
 15. The Lubeck Disaster. *Am J Public Health Nations Health* 1931; 21:282.
 16. Donald PR. Edith Lincoln, an American pioneer of childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:241–245. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827d3d12>
 17. Suliman S, Pelzer PT, Shaku M, Rozot V, Mendelsohn SC. Meeting report: Virtual Global Forum on Tuberculosis Vaccines. *Vaccine* 2021; 39:7223–7229. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.094>
 18. Harris RC, Dodd PJ, White RG. The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med* 2016; 14:138. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0685-4>
 19. Biering-Sorensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, Schaltz-Buchholzer F, Jørgensen ASP, Rodrigues A, Fisker AB, Benn CS. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing < 2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1183–1190. <https://doi.org/10.1093/cid/cix525>
 20. Soares AP, Kwong Chung CKC, Choice T, Hughes EJ, Jacobs G, van Rensburg EJ, Khomba G, de Kock M, Lerumo L, Makhetha L, Maneli MH, Pienaar B, Smit E, Tena-Coki NG, van Wyk L, Boom WH, Kaplan G, Scriba TJ, Hanekom WA. Longitudinal changes in CD4(+) T-cell memory responses induced by BCG vaccination of newborns. *J Infect Dis* 2013; 207:1084–1094. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis941>
 21. Moorlag SJCFM, Rodriguez-Rosales YA, Gillard J, Fanucchi S, Theunissen K, Novakovic B, de Bont CM, Negishi Y, Fok ET, Kalafati L, Verginis P, Mourits VP, Koeken VACM, de Bree LCJ, Pruijn GJM, Fenwick C, van Crevel R, Joosten LAB, Joosten I, Koenen H, Mhlanga MM, Diavatopoulos DA, Chavakis T, Netea MG. BCG Vaccination Induces Long-Term Functional Reprogramming of Human Neutrophils. *Cell Rep* 2020; 33:108387. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108387>
 22. Fanucchi S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Netea MG, Mhlanga MM. The Intersection of Epigenetics and Metabolism in Trained Immunity. *Immunity* 2021;54:32–43. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.011>
 23. Blažek T, Soumarová R. Nové možnosti léčby urolitiálního karcinomu močového měchýře v éře imunoterapie. *Onkologická revue* 2021; 8:55–61.
 24. Flores-Valdez MA. After 100 Years of BCG Immunization against Tuberculosis, What Is New and Still Outstanding for This Vaccine? *Vaccines (Basel)* 2021; 10:57. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010057>
 25. Cranmer LM, Cotton MF, Day CL, Nemes E. What's Old and New in Tuberculosis Vaccines for Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2022; 11:S110–S116. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac078>
 26. GBD Tuberculosis Collaborators. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:261–284. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30703-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30703-X)
 27. Kaufmann SHE. Vaccination Against Tuberculosis: Revamping BCG by Molecular Genetics Guided by Immunology. *Frontiers in Immunology* 2021; 11: 316. doi: 10.3389/fimmu.2020.00316
 28. Tameris M, Mearns H, Penn-Nicholson A, Gregg Y, Bilek N, Mabwe S, Geldenhuys H, Shenje J, Luabeya AKK, Murillo I, Doce J, Aguilo N, Marinova D, Puentes E, Rodriguez E, Gonzalo-Asensio J, Fritzell B, Thole J, Martin C, Scriba TJ, Hatherill M, MTBVAC Clinical Trial Team. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7:757–770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30251-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30251-6)
 29. Martín C, Marinova D, Aguilo N, Gonzalo-Asensio J. MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. *Vaccine* 2021; 39:7277–7285. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.049>
 30. Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Günther A, Breuer C, Hartmann P, Hufnagel M, Priwitzer M, Otto-Knapp R, Witte P, Diel R, Häcker B. Screening for tuberculosis among refugee children and adolescents from Ukraine – A recommendation of the German Central Committee against Tuberculosis e.V. (DZK) together with the writing group pediatric tuberculosis of the Society of Pediatric Pneumology (GPP). *Pneumologie* 2022; 76:479–484. <https://doi.org/10.1055/a-1832-2546>
 31. Kuzyk PV, Padilla R, Rybak NR, Hoshovska II, Kitov VO, Savchyna MO, Jenkins HE, Chiang SS, Horsburgh CR, Dolynska M, Petrenko V, Gychka SG. Missed Tuberculosis Diagnoses: Analysis of Pediatric Autopsy Data From General Hospitals in Lviv, Ukraine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022; 11:300–302. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac016>

Došlo: 20. 1. 2023

Adresa:

MUDr. Peter Kunč, PhD.
 NÚDTaRCH, n. o. Dolný Smokovec
 Dolný Smokovec 70
 059 81 Vysoké Tatry
 Slovenská republika
 e-mail: p.kunc1202@gmail.com

Plicní transplantace a znečištění ovzduší

S. Genzor^{1,2}, P. Jakubec¹, J. Kufa¹, M. Žurková¹,
L. Hajdová¹, J. Mizera¹, M. Vykopal¹

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc
a Lékařské fakulty Univerzity Palackého;

²Centrum digitálního zdravotnictví Fakultní nemocnice Olomouc
a Lékařské fakulty Univerzity Palackého

SUMMARY

Lung transplantation and air pollution

Transplantation is the last resort for treating the terminal stages of a number of lung diseases. One limitation of the long-term prognosis of patients is graft rejection. Some factors in the development and progression of transplant rejection are known and medically modifiable. Findings from recent studies reveal that one such overlooked factor may be air pollution. The article summarizes current knowledge about the impact of chronic exposure to inhaled noxious particles on patients after lung transplantation, especially with regard to graft rejection.

Keywords: lung transplantation, air pollution, allograft rejection

SOUHRN

Transplantace je poslední možností léčby u terminálních stadií řady plicních nemocí. Jednou z limitací dlouhodobé prognózy pacientů je rejekce štěpu. Některé faktory vzniku a progresu odmítnutí transplantátu jsou známy a lze je léčebně ovlivnit. Poznatky z recentních studií odhalují, že jedním z dosud přehlížených faktorů může být také znečištění ovzduší. Článek shrnuje aktuální poznatky o vlivu chronické expozice inhalačním noxám na pacienty po plicní transplantaci, a to zejména s ohledem na vznik rejekce štěpu.

Klíčová slova: transplantace plic, znečištění ovzduší, rejekce štěpu

ÚVOD

Podle světové zdravotnické organizace (WHO) způsobuje expozice znečištění ovzduší 7 milionů předčasných úmrtí ročně a vede k významné nemocnosti u milionů lidí. Znečištění ovzduší, zejména malými pevnými částicemi, se stalo středem zájmu mnoha současných studií, protože jemné částice byly identifikovány jako možný nosič covid-19 [1]. Kromě toho se objevují údaje o riziku kancerogenity (zejména, ale ne výhradně, rakoviny plic) v důsledku chronického znečištění ovzduší [2,3]. Jiné studie označily expozici některým znečišťujícím látkám za rizikové faktory vyšší celkové úmrtnosti [4] a kardiovaskulárního onemocnění [5]. Úrovně látek znečišťujících ovzduší také silně korelují s globálním oteplováním [6], které vede rovněž k vyšší respirační nemocnosti.

U pacientů po plicní transplantaci (LTR = lung transplant recipients) jsou akutní i chronická rejekce plicního transplantátu dosud limitujícími faktory

pro dlouhodobou prognózu [7]. Mezi primárně neimunogenní faktory, které jsou jednoznačně spojené s vyšší pravděpodobností odmítnutí štěpu, patří zejména výskyt respiračních infekcí [8] a extraesofageální reflux [9]. Informace o vlivu chronické expozice znečištění ovzduší na pacienty po transplantaci plic jsou doposud omezené, dostupné studie ale naznačují, že i zde bude poměrně silná vazba [10–14]. Tyto poznatky by mohly v budoucnu zlepšit klinické postupy péče o LTR. Toto přehledové sdělení se zabývá aktuálním stavem znalostí o vztahu znečištění ovzduší a prognózy LTR zejména s ohledem na rozvoj rejekce štěpu.

MOŽNÉ MECHANISMY POSTIŽENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLIC VLIVEM ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ

Na postižení dýchacích cest vlivem znečištění ovzduší se podílí jak pevné, tak i volatilní polutanty. Vy-

sokou toxicitu vykazují oxidy dusíku [15], které po kontaktu s vodou tvoří reaktivní formy dusíku. Ty dále poškozují epitelální buňky, což vede k reaktivní proliferaci a uzavření cyklu mikrotraumat a oprav vedoucí k fibrogenní remodelaci. Ta probíhá pravděpodobně jak na úrovni průdušek, tak i v samotné plicní tkáni. Obdobný je i efekt ozónu, který tyto změny může navodit i přímo [16–18].

Vztah mezi těmito mechanismy a poškozením plic může být také zprostředkován vlivem systémového zánětu. Hladina markerů systémového zánětu podle studie Gao a kol. [19] korelovala s koncentrací částic velikosti menší než 2,5 μm v aerodynamickém průměru (tj. průměr koule o hustotě 1 000 kg/m^3 se stejnou ustálenou rychlostí, danou gravitační silou v bezvětří, jako má daná částice za obvyklých podmínek). Tyto jsou označovány jako $\text{PM}_{2,5}$ (particulate matter = jemné částice) oxidu dusičitého (NO_2), oxidu siřičitého (SO_2) a oxidu uhelnatého (CO). Současně byly prokázány korelace mezi výsledky vyšetření plicních objemů a koncentracemi polutantů i markerů zánětu.

Je rovněž nutné zmínit, že znečištění ovzduší přispívá ke zvýšení rizika rozvoje a progresu odmítnutí transplantátu také nepřímo, podporou šíření respiračních infekcí [8]. Koncept malých částic jako nosičů infekčních partikulí (zejména virových) byl rozpracován podrobněji v několika studiích po nástupu pandemie covid-19. Jedna z prvních studií, zabývajících se vlivem znečištění ovzduší na rychlost šíření virů, byla práce Zorana et al. [1], která zkoumala vývoj pandemie a její korelaci s koncentracemi PM různých kalibrů. Práce nachází středně silnou korelaci (Pearsonův korelační koeficient r na úrovni 0,51) pro maximální koncentrace PM_{10} a slabší korelaci i pro hodnoty průměrné koncentrace $\text{PM}_{2,5}$ ($r = 0,25$) a PM_{10} za den ($r = 0,35$). Jako faktory podporující šíření virových částic byly identifikovány také (průměrná denní) vlhkost ($r = 0,64$) a teplota (se středně silnou negativní korelací na úrovni $-0,57$). Naopak rychlost větru rychlost šíření infekcí nejspíše snižuje ($r = -0,50$). Zhuang et al. [20] nabídli model šíření virových částic v uzavřených prostorách, kde nejvyšší efektivitu v přenosu virů dosahovaly částice extrajemné (velikost pod 0,5 mikrometru) a jemné (s velikostí pod 2,5 mikrometru).

STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE VLIVEM ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ NA PACIENTY PO PLICNÍ TRANSPLANTACI

Benmerad a kol. [10] zjistili významný vliv dlouhodobé expozice znečištěnému ovzduší na plicní funkce po transplantaci plic. Studijní skupina hodnotila vliv chronické expozice znečištění okolního ovzduší na úroveň plicních funkcí u příjemců transplantátu plic (LTR). Plicní funkce 520 LTR ze studie Cohort in Lung Transplantation (COLT) byly měřeny při standardních kontrolách každých 6 mě-

síců. Hladiny látek znečišťujících ovzduší (oxid dusičitý (NO_2), pevné částice s aerodynamickým mezím průměrem $x \mu\text{m}$ (PM_x) a ozon (O_3) na domácí adrese pacientů byly zprůměrovány za 12 měsíců před každým spirometrickým testem. Vlivy látek znečišťujících ovzduší na objem usilovného výdechu za 1 s (FEV_{1s}) a usilovnou vitální kapacitu (FVC) v % predikované hodnoty byly odhadnuty pomocí smíšených lineárních regresí. Autoři hodnotili v tomto vztahu modifikaci účinku makrolidových antibiotik. Zvýšené 12měsíční hladiny znečišťující látky byly spojeny s nižšími úrovněmi procent predikované FVC, a to prakticky pro všechny sledované polutanty. Největší negativní dopad byl sledován u PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$ a NO_2 . U pacientů, kteří neužívali makrolidy, byl negativní efekt expozice $\text{PM}_{2,5}$ na plicní funkce signifikantně výraznější. Tato studie naznačuje škodlivý účinek chronického vystavení látkám znečišťujícím ovzduší na hladiny plicních funkcí u LTR, což může být modifikováno užíváním makrolidů. Autoři předpokládají příznivý efekt makrolidů, daný jejich imunomodulačním účinkem. Tato skupina antibiotik mimo jiné snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-8, IL-1, IL-2), a snižuje tak úroveň neutrofilního zánětu.

Bhinder a kol. [11] (397 subjektů, 13 let sledování) zjistili asociaci chronické dysfunkce plicního štěpu (CLAD) a velké hustoty pozemních komunikací v okruhu 200 metrů okolo pacientova bydliště (HR 1,30; 95 % CI 1,07–1,58). Šokující je, že bydlení ve vzdálenosti do 100 metrů od dálnice či hlavní silnice bylo spojeno se 4,91násobně vyšším rizikem vývoje CLAD za sledované období (95 % CI 2,22–10,87).

Podobně Ruttens a kol. [12] ve své studii s 5707 subjekty z 10 evropských zemí zjistili, že u pacientů užívajících makrolidy nebyla prokázána souvislost mezi mortalitou nebo CLAD a PM_{10} (celkem bylo ve studii 2151 uživatelů makrolidů). U 3556 pacientů neužívajících makrolidy však byla mortalita spojena s hladinou PM_{10} (poměr rizika 1,081, 95 % CI 1,000–1,167); podobně CLAD a mortalita byly spojeny s délkou silnic v definovaných oblastech 200–1 000 a 100–500 m (poměr rizika 1,085–1,130). Navíc Nawrot a kol. (2011) [13] zjistili, že riziko rozvoje syndromu bronchiolitis obliterans (BOS) a mortalita u příjemců transplantátu plic úzce souvisí se znečištěním ovzduší asociovaným s dopravou. V této observační studii s 285 pacienty bylo zjištěno riziko rozvoje BOS u osob žijících v okruhu 171 metrů od hlavní silnice 2,06 (95 % CI 1,39–3,05). Riziko mortality bylo u těchto subjektů signifikantně zvýšené s odds ratio na úrovni 2,20 (95 % CI 1,25–3,86).

Ve studii Halletta a kol. [14] z 15 075 zařazených kandidátů, střední věk při zařazení na čekací listinu byl 60 let, 43,8 % byly ženy a 81,7 % byli nehispanští běloši. U pacientů s vyšší dlouhodobou expozicí $\text{PM}_{2,5}$ ($\text{PM}_{2,5} \geq 10,53 \mu\text{g}/\text{m}^3$) bylo signifikantně vyšší riziko nežádoucích událostí (úmrť, hospitalizace, vyřazení z čekací listiny). Výsledek

zůstal významný po adjustaci na demografické údaje, vzdělání, pojištění, kouření, index tělesné hmotnosti a krevní skupinu (poměr rizika 1,17; 95% interval spolehlivosti, 1,07–1,29).

KLINICKÉ IMPLIKACE

Pacienti po plicní transplantaci by měli být edukováni, aby se vyhýbali prašnému prostředí, a rovněž aby v případě smogové situace trávili maximum času ve vnitřních prostorech. Naopak při příznivém počasí je pro tyto pacienty vhodné pravidelně větrat. Kaufman a kol. [21] ve své narativní review dále navrhuje, aby se příjemci transplantovaných plic vyhýbali pobytu venku ve dnech se zvýšenými hladinami škodlivin. Autoři navíc navrhuje, že v komunitách s vyšším znečištěním ovzduší by pacienti měli být povzbuzováni k používání účinného domácího filtračního zařízení na čištění vzduchu (pochopitelně – bez použití ozónu). Zajímavé by také mohlo být měření koncentrací znečištění ovzduší ve vnitřních prostorech a domácnostech pacientů, v tomto ohledu ovšem data ze studií zatím chybí.

ZÁVĚR

Znečištění ovzduší může představovat dosud málo probádaný rizikový faktor vzniku a progresu rejekce plicního transplantátu. Zda se podílí větší měrou možnost přenosu infekčních partikulí, anebo toxický vliv jednotlivých polutantů, dosud není jasné. Pro pacienty po plicní transplantaci může být výhodné použití čističek vzduchu na neozonovém principu. Při smogových situacích a jiných stavech zvýšeného znečištění je potřeba omezit pohyb venku.

LITERATURA

- Zoran MA, Savastru RS, Savastru DM, Tautan MN. Assessing the relationship between surface levels of PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy. *Sci Total Environ* 2020; 738:139825.
- Liu C, Guo H, Cheng X et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget* 2015; 6(30):29428–29439.
- Wilson J, Octaviani M, Bandowe B, et al. Modeling the Formation, Degradation, and Spatiotemporal Distribution of 2-Nitrofluoranthene and 2-Nitropyrene in the Global Atmosphere. *Environmental science & technology* 2020; 54(22):14224–14234.
- Abed Al Ahad M, Sullivan F, Demsar U, et al. The effect of air-pollution and weather exposure on mortality and hospital admission and implications for further research: A systematic scoping review. *PloS one* 2020; 15(10):e0241415.
- Cui L, Shi L, Li D, et al. Real-Ambient Particulate Matter Exposure-Induced Cardiotoxicity in C57/B6 Mice. *Frontiers in pharmacology* 2020; 11:199. epub <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00199>.
- Patella V, Florio G, Magliacane D, et al. Urban air pollution and climate change: „The Decalogue: Allergy Safe Tree“ for allergic and respiratory diseases care. *Clinical and molecular allergy: CMA* 2018; 16(20). epub: <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0098-3>.
- Mrad A, Chakraborty RK. Lung Transplant Rejection 2022; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2022. PMID: 33232061.
- Rifi R, Matar M, Ghazi M, et al. Current state of clinical trials regarding lung transplant rejection. *Transpl Immunol* 2022; 74:101668. Epub: doi: 10.1016/j.trim.2022.101668.
- Iov DE, Bărboi OB, Floria M, et al. Pepsin and the Lung- Exploring the Relationship between Micro-Aspiration and Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pers Med* 2022; 12(8):1296.
- Benmerad M, Slama R, Botturi K, et al. Chronic effects of air pollution on lung function after lung transplantation in the Systems prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction (SysCLAD) study. *Eur Respir J* 2017; 49(1):1600206.
- Bhinder S, Chen H, Sato M, et al. Air pollution and the development of posttransplant chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2014; 14(12):2749–2757.
- Ruttens D, Verleden SE, Bijneens EM, et al. An association of particulate air pollution and traffic exposure with mortality after lung transplantation in Europe. *Eur Respir J* 2017; 49(1):1600484.
- Nawrot TS, Vos R, Jacobs L, et al. The impact of traffic air pollution on bronchiolitis obliterans syndrome and mortality after lung transplantation. *Thorax* 2011; 66(9):748–754.
- Hallett AM, Feng Y, Jones MR, et al. Ambient Air Pollution and Adverse Waitlist Events Among Lung Transplant Candidates. *Transplantation* 2022; 106(5):1071–1077.
- Persinger RL, Poynter ME, Ckless K, et al. Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung. *Mol Cell Biochem* 2002; 234:71–80.
- Gamon LF, White, JM, Wille, U. Oxidative damage of aromatic dipeptides by the environmental oxidants NO₂ and O₃. *Organic and Biomolecular Chemistry* 2016; 12(41): 8280–8287.
- Gamon LF, Wille U. Oxidative Damage of Biomolecules by the Environmental Pollutants NO₂ and NO₃. *Acc Chem Res* 2016; 49(10):2136–2145.
- Ruijin L, Xiaojing K, Hong G, et al. Effect of Ambient PM_{2.5} on Lung Mitochondrial Damage and Fusion/Fission Gene Expression in Rats. *Chemical Research in Toxicology* 2015; 28(3):408–418.
- Gao N, Xu W, Ji J, et al. Lung function and systemic inflammation associated with short-term air pollution exposure in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ Health* 2020; 19(1):12.
- Zhuang X, Xu Y, Zhang L, et al. Experiment and numerical investigation of inhalable particles and indoor environment with ventilation system. *Energy Build* 2022; 271: 112309.
- Kaufman JD, Raghu G. Should we be concerned about air quality as a contributor to poor outcomes in lung transplant recipients? *Eur Respir J* 2017; 49(1):1602369.

Došlo: 9. 1. 2023

Adresa:

MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
FN Olomouc a LF UP
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: samuel.genzor@fnol.cz

Telemedicina v nastavení neinvazívnej pretlakovej ventilácie

D. Viřazková^{1,2}, R. Vyšehradský^{1,3}, V. Bellová¹, P. Bullo¹, S. Gavliaková^{1,3}

¹Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzitná nemocnica Martin;

²Ústav elektroniky a fotoniky, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Slovenská technická univerzita

³Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

SUMMARY

Telemedicine in setup of noninvasive positive-pressure ventilation

Introduction: The COVID-19 pandemic complicated access to health care worldwide. Telemedicine represents a potential solution. This work aimed to assess the effectiveness of telemedicine solutions in the treatment of patients with sleep-related breathing disorders.

Material and methods: A group of 223 patients receiving telemetric continuous positive airway pressure titration was compared with a group of 276 patients who stayed in a sleep laboratory for setting up non-invasive positive pressure ventilation.

Results: The rate of successful set-up to positive pressure ventilation treatment was similar in both groups. Ninety-two percent of successful titrations to noninvasive positive pressure ventilation were achieved by telemedicine. In the case of conventional methods of care, 96% of patients were successfully titrated to non-invasive positive pressure ventilation.

Conclusion: The results of the work support the use of telemedicine titration of non-invasive positive pressure ventilation treatment.

Key words: telemedicine, COVID-19, telemetric CPAP titration, sleep-related breathing disorders

SÚHRN

Úvod: Pandémia covid-19 celosvetovo skomplikovala dostupnosť zdravotnej starostlivosti. Telemedicina predstavuje potencionálne riešenie. Cieľom práce bolo preukázať efektívnosť telemedicínskeho riešenia pri liečbe pacientov so spánkovými poruchami dýchania.

Materiál a metódy: Autori porovnávali 2 skupiny pacientov so syndrómom spánkového apnoe/hypopnoe. Prvý súbor zahŕňal 223 pacientov, ktorí boli indikovaní na ambulantnú telemetrickú titráciu neinvazívnej pretlakovej ventilačnej liečby. V druhej skupine bolo 276 pacientov hospitalizácie nastavovaných na ventilačnú liečbu.

Výsledky: Miera úspešnosti nastavenia na ventilačnú liečbu v oboch súboroch bola porovnateľná. Prostredníctvom telemedicíny sa podarilo uskutočniť 91,93 % úspešných titrácií na neinvazívnu pretlakovú ventiláciu a v prípade konvenčného nastavovania hospitalizačnou formou bolo úspešne nastavených 95,65 % pacientov.

Záver: Výsledky práce podporujú použitie telemedicínskej titrácie neinvazívnej pretlakovej ventilačnej liečby.

Kľúčové slová: telemedicina, covid-19, neinvazívna pretlaková ventilácia, titrácia tlaku, spánkové poruchy dýchania

ÚVOD

Telemedicina je jedným z rýchlo sa rozvíjajúcich smerov dnešnej medicíny. Pojem telemedicina definuje zdieľanie medicínskych poznatkov a poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom na diaľku prostredníctvom telekomunikačných systémov.

Hlavným cieľom telemedicíny je zlepšiť pacientom prístup ku zdravotnej starostlivosti [1]. Druhotnými potenciálnymi benefitmi sú získanie väčšieho objemu dát, možnosť monitorovania zdravotného stavu klienta v jeho prirodzenom prostredí a redukcia záťaže pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Služby telemedicíny na Slovensku sa považujú za

pomerne mladú, začínajúcu oblasť medicíny. V našich podmienkach naráža zavádzanie telemedicínskych riešení do praxe na nedostatočnú počítačovú gramotnosť a telekomunikačné zručnosti klientov a poskytovateľov, na nedostatočné technické vybavenie poskytovateľov aj na nedôveru klientov aj poskytovateľov k zdravotnej starostlivosti na diaľku. Nemožno opomenúť ani fakt, že telemedicína je výzvou aj pre platcov zdravotnej starostlivosti, ktorí musia vytvoriť pravidlá pre uhrádzanie takto poskytnutej zdravotnej starostlivosti. Jednotlivé odborné spoločnosti sú zas konfrontované s potrebou vytvoriť štandardy pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti týmto spôsobom.

Pandémia covid-19 medzi rokmi 2020 až 2022 celosvetovo výrazne obmedzila poskytovanie plánovanej zdravotnej starostlivosti [2,3], medzi ktorú patrí aj väčšina výkonov diagnostiky a liečby spánkových porúch dýchania [4]. Výbor Slovenskej spoločnosti spánkovej medicíny (SSSM) v reakcii na prebiehajúcu pandémiu covid-19 vydal v novembri 2021 nové záväzné odborné usmernenie pre spánkové laboratóriá v diagnostike a liečbe syndrómu spánkového apnoe u dospelých. Zmeny, ktoré priniesla aktualizovaná smernica, umožnili indikovať liečbu pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (PAP) u pacientov so stredne závažným a závažným stupňom spánkového apnoe, verifikovaným limitovanou celonočnou respiračnou polygrafiou alebo celonočným pulzoxymetrickým monitorovaním po realizácii ambulantnej titrácie efektívneho liečebného tlaku prístrojmi Auto CPAP/Auto BiPAP, s vyhodnotením záznamu z pamäťového média ventilačného prístroja, alebo telemetrickým vyhodnotením [5]. Týmto krokom sa vytvorili formálne predpoklady a garancia zachovania kvality pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom so spánkovými poruchami dýchania dištančným spôsobom.

Technické zázemie pre využitie telemedicíny v spánkovej medicíne vytvoril akcelerovaný technický pokrok v oblasti prístrojov neinvazívnej pľúcnej ventilácie, kam zaraďujeme aj prístroje CPAP a BiPAP. V súčasnosti distribuované prístroje všetkých majoritných výrobcov disponujú pamäťovým médium, umožňujúcim dlhodobý zber údajov o používaní liečby a jej efektívnosti, s možnosťou prehliadnutia a vyhodnotenia týchto údajov buď priamym prenosom z pamäťového média do databázy, alebo aj dištančne, s využitím telekomunikačných technológií. Mnohé prístroje umožňujú aj dištančnú úpravu parametrov ventilačného režimu. Prístroje vybavené autotitračnými algoritmi sú schopné automaticky adjustovať ventilačné parametre vo vopred nastavenom rozpätí, čím eliminujú potrebu dlhšieho pobytu v spánkovom laboratóriu za účelom titrácie efektívneho tlaku [6].

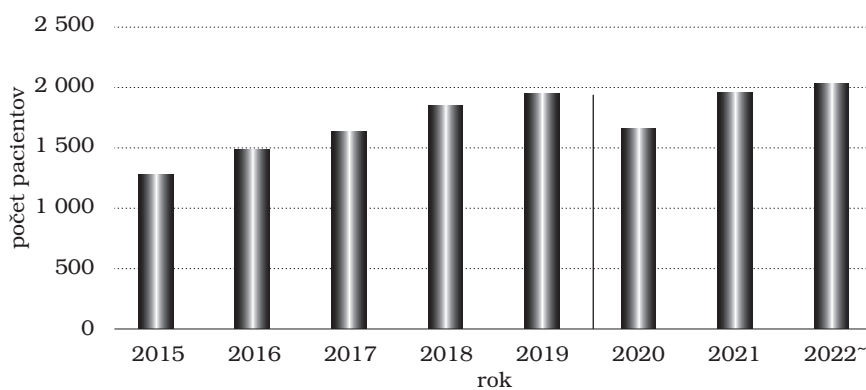
Cieľom presunu čo najvyššieho objemu poskytovanej zdravotnej starostlivosti do dištančnej formy pri zachovaní jej kvality bolo zlepšenie jej dostupnosti pre čo najviac klientov so súčasnou minimalizáciou rizika nozokomiálnej infekcie. Práca prezentuje naše skúsenosti s využitím telemedicíny pri nastavovaní liečebného tlaku PAP. Porovnávame výsledky tohto prístupu s konvenčným nastávaním PAP liečby počas pobytu v spánkovom laboratóriu.

MATERIÁL A METÓDY

V dôsledku reprofilizácie Kliniky pneumológie a ftizeológie (KPaF) Univerzitetnej nemocnice Martin (UNM) a Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave (JLF UK) na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s covid-19 a z nej vyplývajúcich prerušovaní v poskytovaní zdravotnej starostlivosti pacientom so spánkovými poruchami dýchania sa čakacia doba na prvotné vyšetrenie na Ambulancii pre spánkové poruchy dýchania predĺžila na 9 mesiacov.

Pacienti, ktorí boli po prvotnom vyšetrení indikovaní na realizáciu celonočnej videopolysomnografie, museli čakať na spomínanú diagnostiku približne ďalšie 4 mesiace, pričom termín vyšetrenia stále ostával neistý a mohol sa oddialiť vplyvom aktuálnej epidemiologickej situácie a z nej prameniacich reprofilizáčných opatrení. Naše spánkové laboratórium disponuje v súčasnosti tromi samostatnými monitorovacími miestnosťami pre videopolysomnografiu a priepustnosť laboratória je 6–7 celonočných

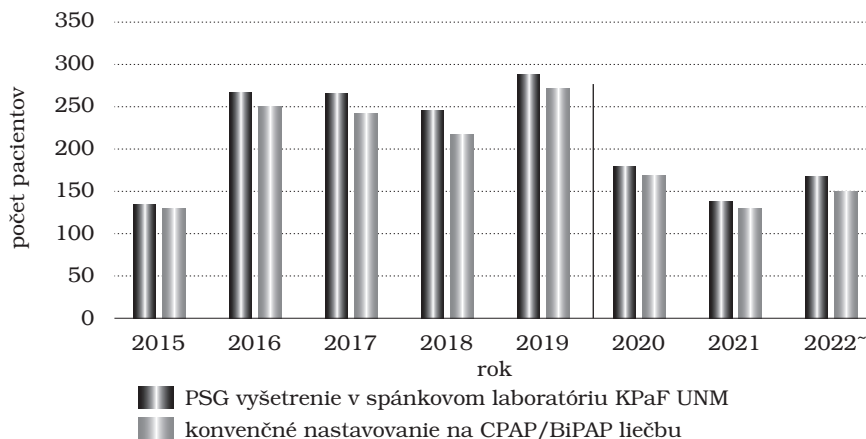
Graf 1: Celkový počet zrealizovaných ambulantných prvotných vyšetrení a ambulantných skríningových diagnostických výkonov v spánkovom laboratóriu KPaF UNM v jednotlivých rokoch (údaje z roku 2022 platné k dátumu 12. 10. 2022). Zvislá čiara znázorňuje obdobie začiatku pandémie covid-19



videopolysomnografických vyšetrení v priebehu 1 týždňa. Laboratórium KPaf UNM a JLF UK bolo vybavené pre účely telemetrickej titrácie tlaku prístrojmi Prisma20, PrismaSMART a PrismaLAB od výrobcov Löwenstein Medical Technology a DreamStation Auto CPAP a DreamStation CPAP Pro od spoločnosti Philips Respironics s pamäťovým médium, a/alebo USB či iným rozhraním pre priamu komunikáciu s počítačom, a tiež so vstavanými telemetrickými modulmi (diaľkový vysielateľ a prijímač dát) alebo externe pripojiteľnými telemetrickými modulmi. Ventiláčne prístroje Prisma20, PrismaLAB, DreamStation Auto CPAP a DreamStation CPAP Pro mali možnosť pripojenia modulu na kontinuálne monitorovanie saturácie hemoglobínu kyslíkom pomocou pulzného oxymetra počas celej doby trvania ventilácie. Telekomunikačný modem je plne autonómny, automaticky nadviaže mobilné rádiové spojenie medzi prístrojom a cloudovou platformou. Jedenkrát denne odošle všetky terapeutické údaje a prijme novú preskripciu liečebného nastavenia. Pacient nevstupuje do nastavení PAP prístroja. Produkty Philips Respironics boli používané pred vydaním stanoviska výboru SSSM v 06/2021 k situácii používania prístrojov Philips v spánkovej medicíne na Slovensku [7].

Počas reprofilizácie KPaf UNM a JLF UK sme oslovili klientov, ktorí už pred reprofilizáciou mali realizované prvotné vyšetrenie v ambulancii pre spánkové poruchy dýchania. Uvedené vyšetrenie pozostávalo z odberu anamnézy vrátane vyplnenia validovaného spánkového dotazníka [8] a fyzikálneho vyšetrenia. Boli vybratí pacienti, u ktorých výsledky tohto vyšetrenia svedčili pre možné spánkové poruchy dýchania stredne závažného až závažného stupňa, a ktorí teda boli pôvodne indikovaní na ďalšiu videopolysomnografickú diagnostiku a prípadnú následnú titráciu PAP formou krátkej hospitalizácie v spánkovom laboratóriu. Vzhľadom na reprofilizáciu pracoviska, a s tým súvisiaci uzáver spánkového laboratória, by sa však čas čakania na tento postup nepredpovedateľne predlžil. Týmto pacientom sme ponúkli možnosť realizovať ďalší diagnostický a liečebný postup ambulantne. Ako metódu objektivizácie spánkových porúch dýchania sme v zmysle aktuálneho metodického usmernenia Slovenskej spoločnosti spánkovej medicíny [5] pre nich zvolili celonočnú limitovanú respiračnú polygrafiou v domácich podmienkach. Využívali sme pri nej prístroje Alice NightOne od spoločnosti Philips Respironics a Weinmann SOMNOcheck micro od spoločnosti Löwenstein Medical

Graf 2: Celkový počet polysomnografických vyšetrení (PSG) a pacientov titrovaných na neinvazívnu pretlakovú ventiláciu v spánkovom laboratóriu KPaf UNM v jednotlivých rokoch (údaje z roku 2022 platné k dátumu 12. 10. 2022). Zvislá čiara znázorňuje obdobie začiatku pandémie covid-19



Technology. Konfigurácia polygrafie Weinmann SOMNOcheck micro pozostávala z dátového záznamu prietoku dýchania, saturácie hemoglobínu kyslíkom, pulzovej frekvencie a chrápania zachyteného prostredníctvom nazálnej prietokovej kanyly, vo forme vibrácií. Konfigurácia polygrafie Alice NightOne okrem uvedených dátových kanálov zahŕňala aj respiračné úsilie a polohu tela. Všetky záznamy boli následne reskórované manuálne podľa platných kritérií Americkej akadémie spánkovej medicíny (AASM) [9]. Pacienti boli následne oboznámení s výsledkom respiračnej polygrafie a s možnosťami ďalšieho postupu. Ak výsledky respiračnej polygrafie potvrdili spánkové poruchy dýchania stredne závažného až závažného stupňa, bola pacientom ponúknutá možnosť realizovať nastavenie PAP liečby a titráciu jej tlaku v domácich podmienkach s využitím telemedicínskych technológií. Titračný ventilačný prístroj sme vybavili pripojiteľným externým pulzoxymetrickým modulom v prípade, že priemerná saturácia hemoglobínu kyslíkom (SpO_2) bola zaznamenaná limitovanou respiračnou polygrafiou pod 90 %, alebo čas desaturácie pod 90 % (t_{90}) bol zaznamenaný viac ako v 15 % z celkovej doby snímania záznamu. Pri nastavovaní pacientov na dvojúrovňovú ventilačnú liečbu sme využívali prístroj PrismaLAB s pripojeným externým telemetrickým aj pulzoxymetrickým modulom.

V prípade, že pacient súhlasil s diaľkovým nastavením ventilačnej PAP liečby, bol oboznámený so základmi použitia ventilačného prístroja. Bol tiež informovaný, že počas telemetrického nastavovania liečby je ventilačný prístroj diaľkovo monitorovaný našim pracoviskom a tiež že zdravotnícky personál spánkového laboratória môže telemetric-

ky zasiahnuť priamo do nastavení prístroja. Pacient bol poučený aj o možnostiach spätného kontaktu v prípade potreby operatívneho doplnenia informácií či akýchkoľvek komplikácií. Pre optimálnu adhérenciu k PAP liečbe je okrem správneho nastavenia ventilačného prístroja veľmi dôležitým faktorom aj optimalizácia patientskeho rozhrania. Z tohto dôvodu sme vždy pri osobnom prevzatí PAP prístroja pacientom starostlivo vybrali, vyskúšali a individuálne adaptovali masku. Najoptimálnejší model masky si pacient prevzal spolu s PAP prístrojom do domáceho prostredia na dobu 4 až 7 dní. Reálna dĺžka adaptácie a titrácie PAP bola určená úspešnosťou procesu titrácie tlaku, ale aj prevádzkovými podmienkami laboratória a logistickými podmienkami pacienta. Nasledujúci deň po použití PAP prístroja s telekomunikačným modulom personál spánkového laboratória zhodnotil výsledky aplikácie PAP, ktorý sa pravidelne raz denne aktualizoval v cloudovom rozhraní. Rozhranie umožňovalo detailne zhodnotiť viaceré parametre liečby a jej efektívnosti, ako je dĺžka použitia liečby, reziduálny apnoicko-hypopnoický index (AHI), pretrvávajúce chrápanie, úniky popri patientskom rozhraní a v prípade komplexnejšej konfigurácie aj pulzoxymetrické parametre, dychovú frekvenciu a dychové objemy. Uvedené údaje boli vo výsledkovej správe zobrazené nielen numericky, ale aj formou grafov, pričom farebnosť grafu umožňovala ľahko identifikovať oblasť, ktorej je potrebné venovať väčšiu pozornosť [10].

Za objektívny merateľný ukazovateľ na posúdenie efektívnej liečby sa považuje vo všeobecnosti priemerný reziduálny AHI a priemerné denné použitie. Cieľová hodnota reziduálneho AHI je $\leq 10/\text{hTiB}$ (time in bed, čas strávený v posteli). Priemerné denné použitie nemá byť pod 4 hodiny počas spánku

v 70 % z celkovej sledovanej doby a zároveň nemajú pretrvávajúť denné alebo nočné symptómy ochorenia [5]. Uvedené kritériá efektívnosti liečby a adhérencie k nej sme použili aj v našej práci.

Pacienta sme aktívne kontaktovali počas procesu titrácie v prípade, že sme zaznamenali nedostačujúce použitie, t.j. použitie ventilačného prístroja < 4 hodiny počas 2 po sebe nasledujúcich nocí, alebo reziduálny AHI bol $> 10/\text{hTiB}$, alebo bolo zachytené chrápanie viac ako 3 % z TiB [11], či významné úniky popri patientskom rozhraní (netesnosť – 95. percentil > 40 l/min., alebo netesnosť – medián > 15 l/min.). Aktívne sme anamnesticky zisťovali problémy, ktorým pacient čelí. Cieľene sme sa pýtali na akýkoľvek diskomfort súvisiaci s liečbou, problémy so zaspávaním či neobvyklé prebúdzenie sa, na suchosť slizníc nosovej a ústnej dutiny, na klaustrofobické pocity, netesnosť masky, problémy z kontaktu masky s pokožkou, rušivé pocity z prúdiaceho vzduchu, problémy s výdychom proti pretlaku, rušivý hluk prístroja a pod. Na základe uvedených objektívnych parametrov a subjektívnych pocitov pacienta sme prehodnocovali efekt liečby a v prípade potreby upravovali nastavenia prístroja na diaľku prostredníctvom cloudového rozhrania. V prípade problémov s patientským rozhraním (maskou) však bola obvykle nutná osobná návšteva pacienta v našej ambulancii spojená s jeho výmenou či úpravou.

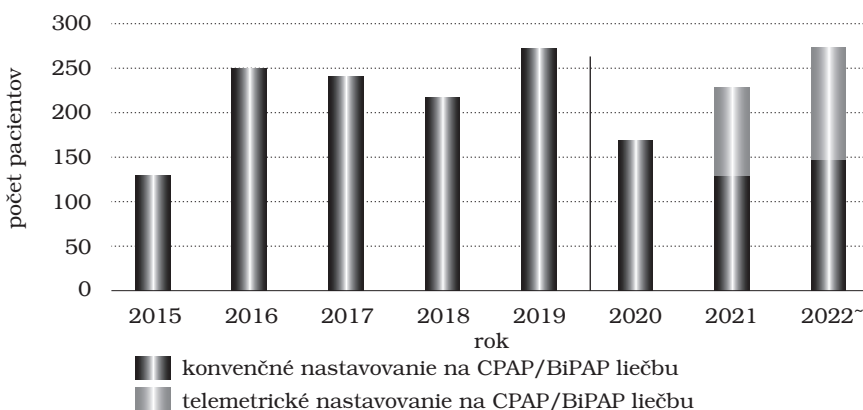
Vo vopred dohodnutom termíne sa pacient dostavil do ambulancie za účelom vrátenia zapožičaného ventilačného prístroja a konečného zhodnotenia tolerancie a efektívnosti PAP liečby. V prípade subjektívneho benefitu z liečby (zlepšenie subjektívne vnímanej kvality spánku, redukcia dennej ospalosti) a objektívnej redukcie apnoe/hypopnoe indexu pod $10/\text{hTiB}$ bolo nastavovanie PAP liečby hod-

notené ako úspešné. Ak bol ventilačný prístroj vybavený pulzoxymetrickým modulom, sledovali sme aj redukciu času stráveného v SpO_2 pod 90 %, úpravu priemernej saturácie hemoglobínu kyslíkom nad 90 % a redukciu kyslíkového desaturačného indexu (ODI) pod $10/\text{hTiB}$. Následne bola za podmienky súhlasného stanoviska pacienta skompletizovaná potrebná zdravotná dokumentácia a zaslaná žiadosť o úhradu liečby z prostriedkov verejného zdravotného poistenia príslušnému platcovi zdravotnej starostlivosti.

Napokon sme porovnali úspešnosť nastavenia PAP liečby medzi súborom telemetricky titrovaných a konvenčne titrovaných pacientov.

Na štatistické hodnotenie sme použili metódy deskriptívnej štatistiky, významnosť rozdielu spo-

Graf 3: Celkový počet titrácií neinvazívnej pretlakovej ventilácie v spánkovom laboratóriu KPaf UNM vrátane telemetrických titrácií PAP liečby v jednotlivých rokoch (pre 2022 sú údaje platné k 12. 10. 2022). Zvislá čiara znázorňuje obdobie začiatku pandémie covid-19



Tabuľka 1: Demografické parametre pacientov so syndrómom spánkového apnoe/hypopnoe indikovaných na PAP liečbu telemetricky a konvenčnou formou od 1. 1. 2021 do 12. 10. 2022.

	Telemetrická titrácia PAP liečby	Konvenčné nastavovanie na PAP liečbu	P
Počet	223	276	
Priemerný vek (\pm SD)	54,55 (\pm 12,24)	58,66 (\pm 11,35)	> 0,05
Muži	176	188	< 0,01
Ženy	47	88	
Úspešné titrácie PAP liečby (%)	205 (91,93 %)	264 (95,65 %)	> 0,05
Neúspešné titrácie PAP liečby	18	12	
Priemerná hodnota Epworthskej škály spavosti (\pm SD)	9,05 (\pm 4,86)	9,25 (\pm 5,49)	> 0,05
Priemerné AHI (\pm SD)	49,5 (\pm 23,28)	47,23 (\pm 31,89)	< 0,001
Obštrukčné spánkové apnoe/hypopnoe	213	240	
Centrálne spánkové apnoe/hypopnoe	2	24	< 0,001
Komplexné spánkové apnoe/hypopnoe	7	12	

jitých veličín sme hodnotili Fisherovým F-testom a významnosť rozdielu početností pomocou chí-kvadrát test.

VÝSLEDKY

Vplyv pandémie covid-19 na činnosť nášho spánkového laboratória dokumentuje graf 1 a 2. Z grafu je zrejmý kontinuálny nárast počtu výkonov spánkovej medicíny až do roku 2019. V roku 2020 významne klesol počet ambulantných prvotných vyšetrení a skriningových diagnostických výkonov s len pomalým návratom v rokoch 2021 a 2022. Výrazný pokles (o 37 až 52 %) sme počas pandémie zaznamenali tak v počte videopolysomnografií, ako aj v počte hospitalizačne realizovaných nastavení PAP liečby. V predpandemickom období sme nerealizovali nastavovanie PAP liečby v domácom prostredí prostredníctvom telemedicíny. Počet týchto výkonov narastá od r. 2021 a v roku 2022 už ich súčet s hospitalizačne realizovanými nastaveniami liečby prevýšil dovtedajšie maximum z r. 2019 (graf 3).

Od začiatku roka 2021, kedy sme začali realizovať telemetrické titrácie PAP liečby v domácom prostredí, do 12. 10. 2022 sme tento spôsob aplikovali u 223 pacientov so syndrómom spánkového apnoe/hypopnoe v dospelom veku. Je to 12,54 % zo všetkých realizovaných titrácií tlaku PAP v našom spánkovom laboratóriu od začiatku roka 2015. Priemerný vek pacientov v súbore, v ktorom bola PAP liečba titrovaná telemetricky, bol 54,55 \pm 12,24 rokov (rozsah 23 ÷ 84 rokov), 176 z nich bolo mužského pohlavia a 47 ženského pohlavia. Diagnóza

syndróm spánkového apnoe/hypopnoe bola u nich verifikovaná ambulantným respiračným polygrafickým vyšetrením. V rovnakom období bola realizovaná diagnostika a nastavenie liečby spánkových porúch dýchania formou 3-dňového pobytu v spánkovom laboratóriu u 276 pacientov. V tejto skupine bolo realizované celonočné videopolysomnografické vyšetrenie počas prvej noci pobytu a druhú noc sa realizovala titrácia PAP liečby. Priemerný vek pacientov indikovaných na PAP liečbu formou hospitalizácie v spánkovom laboratóriu bol 58,66 \pm 11,35 rokov (rozsah 27 ÷ 85 rokov), 188 z nich bolo mužského pohlavia a 88 ženského pohlavia (tabuľka 1).

Výber pacientov na realizáciu diagnostiky a nastavenia liečby hospitalizačnou či ambulantnou formou nebol náhodný, ale vynútený aktuálnym stavom prevádzky spánkového laboratória. Napriek tomu možno konštatovať, že medzi oboma súbormi neexistuje významný rozdiel vo vekovej štruktúre (tabuľka 1). U pacientov nastavovaných na PAP liečbu hospitalizačne bolo významne vyššie zastúpenie žien (88/188 oproti 47/176; $P < 0,01$).

Viac ako 90,2 % pacientov prijatých do spánkového laboratória za účelom realizácie videopolysomnografického vyšetrenia v sledovanom období bolo indikovaných na titráciu ventilačnej liečby (graf 2). U 9,8 % pacientov, ktorí podstúpili videopolysomnografické vyšetrenie, nebol diagnostikovaný syndróm spánkového apnoe/hypopnoe, alebo nespĺňali indikačné kritéria na ventilačnú liečbu.

Z celkového počtu pacientov, ktorých sme pozvali na ambulantné telemetrické titrovanie PAP liečby ($n = 223$), sa nám úspešne podarilo indikovať 205 pacientov (91,93 %) na neinvazívnu pľúcnu

Tabuľka 2: Výskyt dôvodov zlyhania telemetrického nastavenia CPAP liečby v domácom prostredí pacienta

Dôvody	Počet pacientov
Vysoké reziduálne AHI	2
Nespolupráca pacienta	1
Kongescia nosovej sliznice	1
Nepocifovanie benefitu z liečby	2
Technické problémy	1
Klaustrofobické pocity	1
Rušivé vplyvy pri zaspávaní	1
Non-adherencia k liečbe	4
Netolerovanie PAP prístroja	3
Dôvod neznámy	2

ventilačnú liečbu (z toho CPAP: 195 pacientov a BiPAP: 10 pacientov). V 18 prípadoch telemetrická titrácia nebola úspešná, nakoľko pacienti netolerovali liečbu z rôznych dôvodov. Nezistili sme rozdiel v úspešnosti telemetrického nastavenia PAP liečby (91,93 %) oproti úspešnosti tradičného nastavovania počas pobytu v spánkovom laboratóriu, kde bolo zaznamenaných 264 úspešných nastavení na PAP liečbu z počtu 276 hospitalizovaných pacientov (95,65 %; $P > 0,05$). Najčastejšie dôvody nonadherencie k PAP liečbe boli najmä nepocifovanie benefitu liečby, t.j. nezlepšenie kvality spánku, nesprávne nasadzovanie masky a s tým súvisiaca neefektívnosť liečby alebo narušené zaspávanie či kontinuita spánku pri aplikácii PAP liečby (tabuľka 2).

DISKUSIA

Výsledky našej práce svedčia pre rovnocennosť nastavenia tlaku PAP telemetrickým a hospitalizačným spôsobom. Oba spôsoby realizácie majú svoje prednosti a nedostatky. Základnou výhodou telemetrickej realizácie je absencia pobytu v zdravotníckom zariadení, ktorá nadobudla kľúčový význam počas protipandemických opatrení. Nemá však len epidemiologický, ale aj ekonomický benefit pre platcu zdravotnej starostlivosti [12]. Ďalšou výhodou telemetrie je, že sa realizuje v prirodzenom prostredí pacienta. Tým sa eliminuje negatívny dopad neobvyklého prostredia na kvalitu spánku, ktorý prostredníctvom zmeny makroarchitektoniky spánku môže viesť k nesprávnemu nastaveniu liečby [10,13]. Ďalším benefitom je možnosť prolongovanej adaptácie a titrácie, neohraničenej dĺžkou hospitalizácie.

Výhodou hospitalizačného nastavovania PAP je stála prítomnosť personálu s možnosťou bezprostrednej interakcie podľa požiadavky klienta a možnosť kontinuálneho upravovania nastavenia liečby počas monitorovania na základe dostupnosti údajov o účinnosti v reálnom čase [13].

Automatická titrácia tlaku PAP je zafixovaná nastavením algoritmu, ktorý sa usiluje o najvyššiu možnú účinnosť (elimináciu apnoických udalostí). V reálnej praxi na dosiahnutie klinicky akceptovateľného účinku PAP liečby stačia často aj nižšie pracovné tlaky než tie, ktoré navrhne autotitračný algoritmus [6].

Za základný zdroj potenciálneho skreslenia výsledkov našej práce možno považovať skutočnosť, že výber pacientov do ramien nebol náhodný, ale podmienený vývojom aktuálnej epidemickej situácie a s ňou súvisiacich prevádzkových zmien a schopnosťou i ochotou klientov realizovať titráciu PAP telemetricky. Súhlas s telemetrickou titráciou predpokladá istú technickú zdatnosť a digitálnu gramotnosť klienta, čo do istej miery môže zvýhodňovať mladších klientov mužského pohlavia s nižším stupňom závažnosti spánkových porúch dýchania, a tým aj s nižším stupňom možného kognitívneho deficitu. Ďalším možným zdrojom skreslenia je predpoklad, že klienti, ktorí prejavovali záujem o realizáciu diagnostiky a liečby spánkových porúch dýchania, mohli byť silnejšie motivovaní, keďže prekonali obavu z návštevy zdravotníckeho zariadenia. Stupeň závažnosti spánkových porúch dýchania vyjadrený prostredníctvom AHI nemusí však tesne korelovať s motiváciou pacientov riešiť daný problém. V tomto smere sa ako silnejší prediktor javí stupeň dennej spavosti [14]. V tomto parametri sme nedokumentovali významný rozdiel medzi oboma hodnotenými kohortami. Štatisticky významný rozdiel sme zaznamenali v parametri AHI. Priemerná hodnota parametra AHI bola o niečo vyššia v skupine pacientov indikovaných na titráciu PAP liečby telemetricky. Tento rozdiel bol pravdepodobne spôsobený rozdielnymi indikačnými kritériami v jednotlivých skupinách. Hospitalizovaných pacientov za účelom diagnostiky a liečby spánkových porúch dýchania bolo možné indikovať na pretlakovú ventilačnú liečbu aj pri ľahkom stupni spánkových porúch dýchania podľa platných indikačných kritérií [5]. Zo súboru pacientov hospitalizačne nastavovaných na PAP liečbu bolo 12,68 % pacientov s ľahkým stupňom spánkového apnoe/hyponoe. Zatiaľ čo realizácia ambulantnej telemetrickej titrácie bola možná u pacientov s AHI ≥ 15 /hTiB. V súbore hospitalizačne nastavovaných pacientov na neinvazívnu pretlakovú ventiláciu bol aj značne väčší počet pacientov s AHI > 100 /hTST. Čo mohlo byť ovplyvnené cieľným výberom polymorbídnych a extrémne obéznych pacientov s Body Mass Indexom (BMI) nad 40 kg/m² na nastavovanie ventilačnej liečby formou hospitalizácie [15]. Za povšimnutie stojí aj skutočnosť, že v našom súbore bolo vyššie zastúpenie mužov

k ženám pri telemetrickom nastavení než pri hospitalizačnom. Ako príčinu tohto javu predpokladáme selekčné skreslenie. Ide o známú skutočnosť, že pacientky prichádzajúce do spánkového laboratória za účelom diagnostiky a liečby spánkových porúch dýchania majú v priemere vyšší vek ako pacienti mužského pohlavia [16]. Môžeme predpokladať, že s ohľadom na vyšší vek a všeobecne nižšie technické a telekomunikačné zručnosti žien tieto dávali prednosť hospitalizačnému riešeniu. U pacientov nastavovaných na PAP liečbu hospitalizačne bolo významne vyššie zastúpenie centrálného typu spánkového apnoe. Vo všeobecnosti možno predpokladať, že tento typ je náročnejší na úspešné nastavenie PAP liečby [17], a môže tak znevýhodňovať túto kohortu oproti telemetricky nastavovaným.

Ďalšou, zatiaľ otvorenou otázkou ostáva, či spôsob nastavenia PAP bude mať vplyv na dlhodobú efektívnosť tejto liečby a adhérenciu pacientov k nej.

Rozhodne však môžeme konštatovať, že vďaka telemetrickým metódam sa podarilo v našom spánkovom laboratóriu zachovať počas pandémie covid-19 počet realizovaných nastavení PAP liečby na predpandemickej úrovni, navzdory dočasným uzáverom spánkového laboratória.

V našom súbore nepreukazujú telemetrické titrácie PAP inferioritu v efektívnosti oproti konvenčným titráciám ventilačnej liečby. Zároveň poukazujeme na potencionálne benefity vyplývajúce z telemedicíny, ktoré sú v zhode so štúdiou zameranou na porovnanie výsledkov pri iniciácii terapie v domácom prostredí a v spánkovom laboratóriu, kde primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola adhérenca k liečbe meraná ako priemerné denné použitie ventilačného prístroja po 6 mesiacoch od začiatku ventilačnej liečby [18].

ZÁVER

Obdobie pandémie covid-19 prinieslo nové nečakané situácie a výzvy, ktorým sme museli začať čeliť, aby sme zabezpečili zdravotnú starostlivosť pacientom so spánkovými poruchami dýchania. Bolo potrebné vyvinúť nové stratégie pre chod spánkového laboratória. Telemetrická titrácia tlaku PAP sa podľa našich skúseností javí ako rovnocenná alternatíva k hospitalizačnej titrácii.

Využitie telemedicínskych inovácií v diagnostike a liečbe pacientov nedokáže celkom zastúpiť či nahradíť zdravotníckych pracovníkov. Aj v našom prípade telemetrickej titrácie liečby spánkových porúch dýchania je potrebné, aby pacient opakovane osobne navštívil naše pracovisko za účelom ambulantných vyšetrení, ktoré boli základom úspešnej telemetrickej titrácie v domácom prostredí.

Telemedicina nám však pomohla obnoviť dostupnosť zdravotnej starostlivosti o pacientov, ktorí by inak boli odkázaní na čakanie na obnovenie lôžko-

vej starostlivosti a mohli by sa stať priamymi obeťami dlhých čakacích listín vo vyťaženom zdravotníckom systéme a nepriamymi obeťami pandémie covid-19. Telemedicina má tiež potenciál presnejšie vyhradiť potrebné lôžkové kapacity pre pacientov, ktorí potrebujú komplexnejšiu zdravotnú starostlivosť, a skrátiť ich čakacie doby na poskytnutie takejto zdravotnej starostlivosti.

Táto publikácia vznikla s podporou Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Výskum a vývoj telemedicínskych riešení na podporu boja proti pandémie covid-19 a na znižovanie jej negatívnych dôsledkov monitorovaním ľudského zdravia za účelom eliminácie rizika nákazy v rizikových skupinách obyvateľstva, ITMS: 313011ASY8, spolufinancované Európskym fondom regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Miroslav U, Kádě O, Pavlík V, et al. Telemedicina v léčbe obezity. *Mil Med Sci Lett (Voj. Zdrav. Listy)* 2020; 89(2): 74-79.
2. Anderson KE, McGinty EE, Presskreischer R, Barry CL. Reports of Forgone Medical Care Among US Adults During the Initial Phase of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2021; 4(1):2034882.
3. Tuczyńska M, Matthews-Kozanecka M, Baum E. Accessibility to non-COVID health services in the world during the COVID-19 pandemic: Review. *Front Public Health* 2021; 16(9):760795.
4. Genzor S, Sova M, Mucska I, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on sleep medicine in the Czech Republic and Slovakia. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(4):421-423.
5. Mucska I. Štandardné postupy: Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu u dospelých, [online]. 2021. (cit. 2022-8-28). <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-pneumologia-ftizeologia/>
6. Vyšehradský R, Rozborilová E, Tatár M, Hanáček J. Automatická titrácia nCPAP pomocou prístroja AutoSet™. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 1999; 59(3):128-130.
7. Mucska I. Stanovisko výboru SSSM k aktuálnej situácii používania prístrojov Philips v spánkovej medicíne v SR. Slovenska spoločnosť spánkovej medicíny. 2021. Dostupné na: https://zdravyspanok.sk/?page_id=760.
8. Drevenáková D, Vyšehradský R, Urdzík J, et al. Validita spánkového dotazníka používaného v spánkovom laboratóriu kliniky TAPCH JLF UK a FNM. 4. Sjezd o spánku. 8. Symposium o spánkové apnoe. – Brno : [s.n.], 2002. – [S. 1].
9. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al. The AASM manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2020; Version 2.6.
10. Dellacà R, Montserrat JM, Govoni L, et al. Telemetric CPAP titration at home in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Med* 2011; 12(2):153-157.
11. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008; 4(2):157-171.
12. Bruyneel M. Telemedicine in the diagnosis and treatment of sleep apnoea. *European Respiratory Review* 2019; 28(151): 180093.

13. Bruyneel M, Ninane V. Unattended home-based polysomnography for sleep disordered breathing: Current concepts and perspectives. *Sleep Medicine Reviews* 2014; 18(4): 341–347.
14. Iacono Isidoro S, Salvaggio A, Lo Blue A, et al. Quality of life in patients at first time visit for sleep disorders of breathing at a sleep centre. *Health and quality of life outcomes* 2013; 11(1):1–6.
15. Rey de Castro J, Huamani C, Escobar-Córdoba F, Liendo C. Clinical factors associated with extreme sleep apnoea [AHI > 100 events per hour] in Peruvian patients: A case-control study-A preliminary report. *Sleep Sci* 2015; 8(1): 31–35.
16. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha LR. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review* 2019; 28(154):190030.
17. Kuzniar TJ, Golbin JM, Morgenthaler TI. Moving beyond empiric continuous positive airway pressure (CPAP) trials for central sleep apnea: a multi-modality titration study. *Sleep and Breathing* 2007; 11(4):259–266.
18. Fietze I, Herberger S, Wewer G, et al. Initiation of therapy for obstructive sleep apnea syndrome: a randomized comparison of outcomes of telemetry-supported home-based vs. sleep lab-based therapy initiation. *Sleep Breath* 2022; 26(1):269–277.

Došlo: 12. 1. 2023

Adresa:
Ing. Diana Vižzková
Klinika pneumológie a ftizeológie
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2
036 01 Martin
Slovenská republika
e-mail: vitazkova.diana@gmail.com

K životnímu jubileu prof. MUDr. Miloslava Marela, CSc.

Dne 25. března 2023 slaví sedmdesáté narozeniny významná osobnost české pneumologie, prof. MUDr. Miloslav Mareš, CSc.

Jubilant se narodil v Praze na Malé Straně v rodině známého pražského knihkupce a nakladatele Karla Marela. Studia na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy ukončil v roce 1977, poté pracoval nejprve na interním oddělení v Berouně a od roku 1979 na plicní klinice v Praze Vešslavíně pod vedením doc. Františka Polánského. Zde se po složení atestací z vnitřního lékařství, tuberkulózy a respiračních nemocí staly jeho hlavními odbornými zájmy nemoci pleury, bronchologie a rakovina plic. Na poli pleurologie spolupracoval s prof. Richardem Lightem z University of California v Nashvillu. Výsledkem byla studia věnovaná epidemiologii pleurálních výpotků, publikovaná v časopise CHEST (1993), a rovněž dosažení titulů kandidát věd (1991) a docent vnitřního lékařství (1995). Cenné zkušenosti v intervenční bronchologii získal u prof. Heinricha Beckera v Thoraxklinik v Heidelbergu a zúročil je jako člen panelu expertů ERS a ATS pro vypracování pozičního dokumentu, věnovaného intervenční pneumologii (2002). V té době již pracoval jako primář Odd. TRN FN Motol (od 1997) a za jeho vedení se toto pracoviště stalo Pneumologickou klinikou 2. LF UK a FN Motol (2003). Dalším působištěm byla I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN, kde se odborně věnoval zejména epidemiologii rakoviny plic a získal titul profesora vnitřního lékařství (2005). Po tomto intermezzu se prof. Mareš vrací na pozici přednosty Pneumologické kliniky v Motole (2010). Na tomto pracovišti působí dosud, od roku 2017 jako školský zástupce, a je nadále publikačně aktivní na poli bronchologie a rakoviny plic.

Kromě činnosti na domovských pracovištích se prof. Mareš věnuje řadě aktivit nepostradatelných pro pneumologickou obec v Česku. Od roku 1994

nepřetržitě pracuje ve výboru ČPFS, aktuálně jako jeho místopředseda. Dlouhá léta působí jako krajský koordinátor pro obor pneumologie a fizeologie pro Středočeský kraj a rovněž jako člen Vědecké rady ČLK. Od roku 2005 je šéfredaktorem časopisu Studia Pneumologica et Phthiseologica a od roku 2012 vedoucím subkatedry pneumologie a fizeologie IPVZ. Kromě těchto rolí se věnuje „běžné profesorské agendě“, tedy pre- i postgraduálnímu vzdělávání, členství v komisích pro státní závěrečné a specializační zkoušky a obhajoby dizertačních prací, opo- nentní činnosti při habilitacích a jmenovacích řízeních, expertní činnosti při posuzování výzkumných projektů a stížnostní agendě VR ČLK. K tomu je členem organizačních a programových výborů kongresů a odborných konferencí. O tom, že je v těchto aktivitách úspěšný, svědčí skutečnost, že byl studenty opakovaně zvolen Učitelem roku 2. LF UK a obdržel i čestná členství v ČPFS i ČLS JEP a čestnou medaili ČLS JEP.

Je možné, aby při tom všem měl jubilant ještě čas na svou rodinu a koníčky? Oporou mu

je jeho žena Renata, se kterou tráví volný čas na chalupě v podbrdské obci Halouny, a věnují se zvelebování stavení a zahrady. Oba jsou také aktivními členy Klubu českých turistů a pravidelně vyrážejí na výlety po vlastech českých. Lákají je i krásy přírody v zahraničí, jako jsou národní parky v USA nebo divoká krajina Islandu. O těchto cestách pak dokáže poutavě vyprávět.

Pane profesore, milý Mílo, jménem svým i jménem všech spolupracovníků Ti přeji do dalších let hodně radosti, spokojenosti a hlavně zdraví!

Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.
a spolupracovníci
Pneumologická klinika,
2. LF UK a FN Motol



Obsah 82. ročníku

J. Wallenfels: Tuberkulóza v době covidové	3
J. Tupý, I. Solovič: Anémia asociovaná s tuberkulózou – charakteristika v podmínkách vstupného deficitu železa	4
N. Štastná, K. Brat: Upper airway cough syndrome (postnasal drip syndrome, syndrom zadní rýmy, sinobronchiální syndrom) – opomíjená příčina chronického kašle	13
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšiovská: Pohledy pneumocytologa 3: Bronchoskopická diagnostika lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina	16
M. Dvořáček, P. Bitnar, K. Neumannová: Vliv edukačního programu se cvičením na adherenci k terapii CPAP u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe – kazuistické sdělení	24
V. Vondra, M. Malý: Stručná informace o úmrtnosti na respirační onemocnění v roce 2019 v České republice	32
Obsah 81. ročníku	34
Rejstřík 81. ročníku	35
P. Zúna: CHOPN v čase pandemie covid-19	39
K. Brat, J. Kouřil, K. Hejduk, N. Král, J. Skříčková, S. Kos, I. Čierná Peterová, O. Ngo, L. Mandelová, O. Májek, V. Koblížek: Projekt „Časný záchyt chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci“ – jaké jsou průběžné výsledky?	41
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšiovská: Pohledy pneumocytologa 4: rapid on-site evaluation (ROSE) v bronchologii	49
K. Brat, V. Koblížek: Stanovení prognózy pacienta s CHOPN – význam pro klinickou praxi a jak na to	55
M. Salavec: Infekce SARS-CoV-2 a kožní projevy. Naše zkušenosti z post-covid ambulance	64
I. Solovič, J. Švecová: Problematika tuberkulózy v krajinách Európskej únie a na Slovensku aktuálne	72
P. Jakubec: Vzpomínka na profesora MUDr. Oldřicha Ošťádal, CSc.	75
Š. Laššán, I. Solovič: Odišla významná osobnosť slovenskej pneumológie a ftizeológie	76
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. Štastná: Jaké je centrum cystické fibrózy v norském Oslu aneb Ph. D. stáž na severu Evropy	116
V. Sedlák: Jak dál s astmatem, nejen těžkým?	119
M. Teřl, V. Sedlák, I. Krčmová: Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. Část I. Odesílání pacientů do center	122
S. Genzor, P. Jakubec, J. Mizera, M. Sova, L. Stanke: Asthma bronchiale a znečištění ovzduší	129
A. Opravilová, N. Pauk, V. Vaněček: Biomarkery u těžkých astmatiků v terénu obezity	134
L. Demjanovič Kendrová, G. Kuriplachová, P. Nechvátal, W. Mikuláková, K. Hnatová: Vplyv kúpeľnej liečby na kvalitu života pacientov s asthmou bronchiale	140
V. Bártů: Perspektiva inhalačních systémů (Záznam přednášky profesora Omara Usmaniho)	147
V. Sedlák, M. Teřl, I. Krčmová: Zpráva o stavu péče o těžké astma v České republice v roce 2022	151
O. Měřička: Opustil nás doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc.	154
Výbor ČPFS v roce 2022 vyhlašuje dvě publikační soutěže	155

M. Doubková: Intersticiální plicní procesy v roce 2022	159
L. Lacina, M. Šterclová, M. Koziar Vašáková: Úloha multidisciplinárního týmu v diagnostice a managementu intersticiálních plicních procesů – návrh doporučeného postupu	163
J. Lněnička, S. Dostálová, T. Doušová, O. Jež, D. Kemlink, M. Kopecký, O. Kudela, V. Novák, V. Sedlák, M. Sova, K. Šonka, P. Turčáni, M. Vránová, J. Vyskočilová: Doporučený postup pro domácí neinvazivní ventilaci	168
V. Marková, M. Pešek, L. Špišák: Intenzivní lázeňská rehabilitace a léčba po onemocnění covid-19	186
M. Koziar Vašáková: Zpráva o činnosti Výboru ČPFS v letech 2018–2022	192
K životnému jubileu prof. MUDr. Evy Rozborilovej, CSc.	194
J. Kolařík: Robotická plicní chirurgie	199
M. Svatoň, T. Vaněček, P. Mukenšnabl, J. Baxa, J. Vodička: Plicní adenokarcinom se vzácnou EGFR mutací i nečastou rezistencí k léčbě	201
P. Jakubec, S. Genzor, J. Mížera, J. Kufa, J. Olejová: Pneumonie a kardiovaskulární komplikace	206
J. Kubík, V. Kubíková: Pneumomediastinum a subkutánní emfyzém tváře a krku – raritná komplikácia po bežnom zubnom zákroku (kazuistika)	211
O. Venclíček, V. Herout, S. Richter, J. Ivičič: Pneumotorax v těhotenství	217
V. Vondra, M. Malý: Úmrtnost na nemoci dýchací soustavy v roce 2020 v České republice	224
J. Wallenfels, P. Slezák, I. Luňáčková: Povinné a kontrolní hlášení tuberkulózy a jiných mykobakterióz nově pouze elektronicky	226
Ediční plán SPP 2023	227

Rejstřík 82. ročníku

6MWT 5/186	behaviorální terapie 1/26
adherence k CPAP 1/26	běžný zubní zákrok 6/211
adjuvantní léčba 3/79	biomarkery 4/134
aerosolový inhalátor 4/147	Borgovo skóre dušnosti 5/186
afatinib 6/201	bronchologie 2/49
akutní koronární syndrom 6/206	bronchoskopie 1/16, 2/49
amikacin 3/101	covid-19 1/3, 2/39, 2/64, 3/92, 5/186
anemie 1/4	covidová pneumonie 3/92
antibiotika 3/101	cvičení 1/26
arytmie 6/206	cystická fibróza 3/116
asthma bronchiale 4/129, 4/140	cytoredukční chirurgie 3/85
astma 4/119, 4/122	časná diagnostika karcinomu plic 3/81

- diagnostika CHOPN 2/41, 2/55
 diagnostika intersticiálních plicních procesů 5/163
 Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu 4/122
 Doporučený postup pro domácí neinvazivní ventilaci 5/168
 EGFR 6/201
 endobronchiální ultrazvuk 1/16
 epidemiologie karcinomu plic 3/81
 extrapleurální pneumonektomie 3/85
 fyzioterapie 1/26
 gentamicin 3/101
 hepcidin 1/4
 hypertermická intratorakální chemoterapie 3/85
 chirurgická léčba maligního mezoteliomu 3/85
 CHOPN 2/39, 2/41, 2/55
 chronický kašel 1/13
 chyby při inhalačním manévru 4/147
 idiopatická plicní fibróza 5/163
 IKS 2/39
 IL-6 4/134
 inhalační antibiotika 3/101
 inhalační systém 4/147
 inhalační technika 4/147
 intersticiální plicní procesy 5/159
 karcinom plic 3/79, 3/81
 kardiovaskulární komplikace 6/206
 kolistin 3/101
 komorbidity u CHOPN 2/55
 komplexní lázeňská rehabilitační léčba 5/186
 kontrolní hlášení TBC 6/226
 kouření 2/41
 kožní projevy u covid-19 2/64
 LABA 2/39
 LAMA 2/39
 lázeňská léčba athma bronchilae 4/140
 léčba covidové pneumonie 3/92
 low-dose CT 3/81
 lymfatické uzliny plicních hilů a mediastina 1/16
 maligní pleurální mezoteliom 3/85
 management intersticiálních plicních procesů 5/163
 mortalita na CHOPN 2/55
 mykobakteriózy 6/226
 nádechová rychlost 4/147
 Národní centra pro těžké astma 4/122
 nedostatek železa 1/4
 nemoci dýchací soustavy 6/224
 neoadjuvantní léčba 3/79
 Nexthaler 4/147
 NRAS 6/201
 NSCLC 3/79
 NSCLC 6/201
 obezita 4/134
 obstrukční spánková apnoe 1/26
 obvyklá intersticiální plicní pneumonie 5/163
 PET CT 6/201
 Pleural Vent 6/217
 pleurektomie-dekortikace 3/85
 plicní adenokarcinom 6/201
 plicní funkce 4/129
 pneumocytolog 2/49
 pneumologická cytologie 2/49
 pneumomediastinum 6/211
 pneumonie 3/101, 6/206
 pneumotorax 6/217
 pneumotorax v těhotenství 6/217
 post-covid ambulance 2/64
 post-covid monitoring 2/64
 post-covid syndrom 5/186
 postnasal drip syndrom 1/13
 praktický lékař 2/41
 práškový inhalátor 4/147
 prognóza 2/55
 rapid on-site evaluation (ROSE) 1/16, 2/49
 respirační fyzioterapie 4/140
 respirační onemocnění 1/32
 riziková populace 2/41
 rizikové faktory u CHOPN 2/55
 robotická plicní chirurgie 6/199
 rozšířená pleurektomie-dekortikace 3/85
 SARS-CoV-2 2/64
 screening karcinomu plic 3/81
 sinobronchiální syndrom 1/13
 spirometrie 5/186
 SpO₂ 5/186
 srdeční selhání 6/206
 studie FLAME 2/39
 studie IMPACT 2/39
 studie SUNSET 2/39
 studie TRIBUTE 2/39
 subkutánní emfyzém 6/211
 TBC 1/3, 2/75, 6/226
 TBC na SR 2/75
 TBC v EU 2/75
 terapie CPAP 1/26
 terapie pneumotoraxu 6/217
 těžké asthma bronchiale 4/134, 4/151
 transbronchial needle aspiration (TBNA) 1/16
 trombembolie 6/206
 úmrtnost na respirační onemocnění 1/32
 upper airway cough syndrome 1/13
 ventilační režimy 5/168
 zadní rýma 1/13
 znečištění ovzduší 4/129