

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

Část 1. Odesílání pacientů do center

Guidelines for diagnosis and treatment of severe asthma Part 1. Referring patients to centres

MILAN TEŘL^{1,2,4}, VRATISLAV SEDLÁK^{2,5}, IRENA KRČMOVÁ^{1,3}

¹Česká společnost alergologie a klinické imunologie

²Česká pneumologická a ftizeologická společnost

³Ústav klinické imunologie a alergologie, FN a LF UK v Hradci Králové

⁴Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

⁵Plicní klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

SOUHRN

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu je společným dokumentem České společnosti alergologie a klinické imunologie a České pneumologické a ftizeologické společnosti. Prezentována je první část, která je určena alergologům a pneumologům v běžné ambulantní praxi. Jejím posláním je poskytnout těmto lékařům vodítko k identifikaci dospělých astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma. Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí minimum toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno a jakými podklady pacienta doprovodit.

Klíčová slova: těžké astma, Národní centrum pro těžké astma, odesílání pacientů

SUMMARY

The guidelines for diagnosis and treatment of severe asthma are a joint document by the Czech Society of Allergology and Clinical Immunology and Czech Pneumological and Phthisiological Society. The article presents the first part that is intended for allergologists and pulmonologists in the outpatient setting. The aim is to provide these physicians with guidance on identification of asthma patients who should be referred to specialized national centers for severe asthma. Instead of comprehensive descriptions of the exact diagnosis, it states the bare minimum of what should be done prior to referral to centre and what documents should accompany the patient.

Key words: severe asthma, National center for severe asthma, patient referral

Úvod

Doporučený postup (DP) diagnostiky a léčby těžkého astmatu je společným dokumentem České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) a České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) a je rozdělen do dvou částí:

První část

Je určena pro alergology a pneumology v běžné ambulantní praxi a je pojata pragmaticky – odpovídá na otázky **koho, kdy a jak**.

Její posláním je poskytnout ambulantním specialistům vodítko k identifikaci astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma (NCTA). Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí minimum toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno a jakými podklady pacienta doprovodit.

Druhá část

DP je určena lékařům ze sítě center pro těžké astma a není předmětem tohoto sdělení.

DP přihlíží k recentnímu doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) a snaží se jej respektovat (1). Zároveň odráží realitu klinické praxe v ČR, kde většina astmatiků

je v péči ambulantních alergologů a pneumologů („respiračních specialistů“) s dobrým přístupem k zásadním vyšetřovacím a terapeutickým možnostem, vyjma biologické léčby a bronchiální termoplastiky.

Obě části DP vycházejí ze základního tříkrokového konceptu diagnostiky a léčby astmatu v ČR (viz schéma 1), který je adaptován pro těžké astma (2):

1) Jedná se skutečně o (těžké) astma?

2) Je dané astma eozinofilní?

3) Pokud je dané astma eozinofilní, je rozhodující příčinou stávající eozinofilie přítomnost alergie?

V podmínkách běžné ambulantní praxe není podstatné, aby byl astmatik, jehož léčba „činí obtíže“, exaktně klasifikován podle tíže nemoci a fenotypu, jak je uvedeno v obecném DP pro diagnostiku a léčbu astmatu.

To je v daných situacích úkolem pracovišť NCTA.

Centrovým lékařům práci výrazně usnadní především řádné provedení a zdokumentování (!) základních vyšetření dle tříkrokového schématu (vyšetření 1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a včasné odeslání nemocných – s přihlédnutím ke konkrétním okolnostem nejen medicínským (komorbidita, věk, kouření, profesní expozice atp.), ale i „nemedicínským“ (intelekt, osobnostní rysy, sociální status atp.).

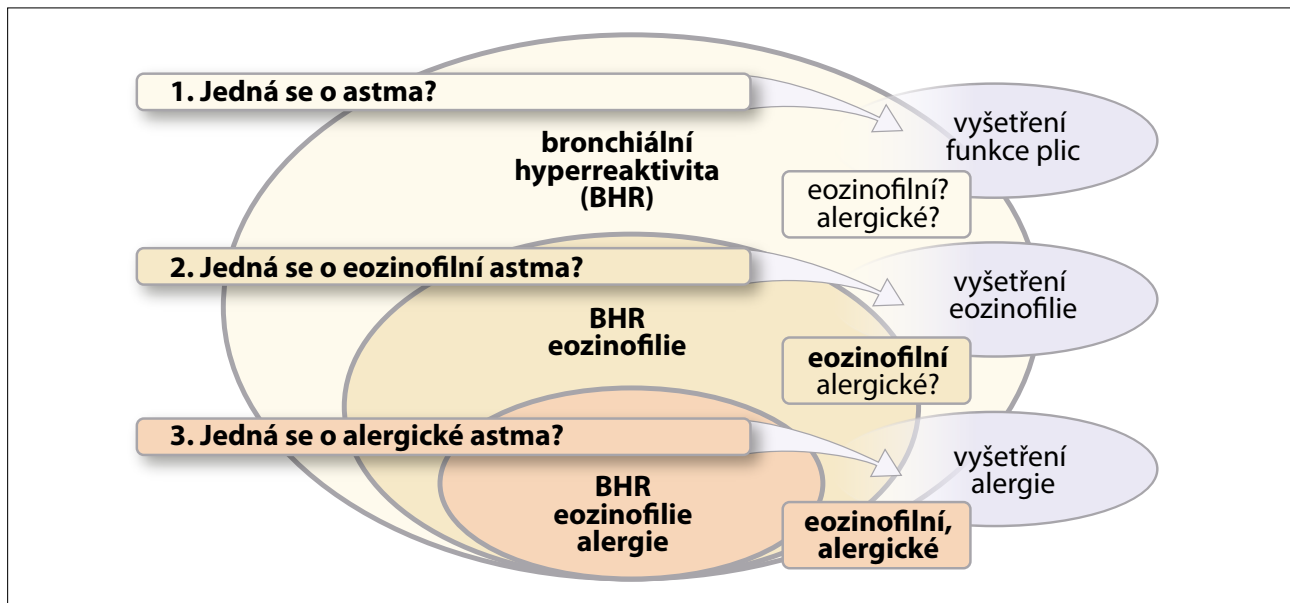


Schéma 1: Tříkroková diagnóza astmatu; volně dle citace (2) z r. 2019, resp. 2022

A) Koho odeslat?

Do centra pro těžké astma by měl být odeslán každý astmatik, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou.

Maximální standardní léčba. Středně vysoké (ev. až vysoké) dávky inhalačních kortikosteroidů + přídatná tzv. kortikoid-šetřící léčba (LABA, antileukotrieny, teofyliny, LAMA).

Intenzita do značné míry „paušální“ protizánětlivé léčby je graduována do pěti stupňů. Základním principem jsou zvyšující se dávky inhalačních kortikosteroidů v kombinaci s LABA – blíže viz schéma 2 a tabulka klinicky srovnatelných dávek (1, 2).

Zjednodušeně se lze orientovat tak, že u většiny používaných IKS vysoké dávky začínají již od cca 800 µg/den (vyjma mometazonu, flutikazon furoátu a ciklesonidu). Při jejich dlouhodobém (déle než 6 měsíců) podávání stoupá riziko možných nežádoucích účinků, zatímco jejich aditivní efekt je většinou minimální. Před eskalací IKS do vysokých dávek proto doporučujeme upřednostnit přidání LAMA a při trvajících potížích s dosažením kontroly zvážit odeslání do centra.

Nedostatečná kontrola. Z hlediska pacienta pro ni svědčí především subjektivní potíže, které přičítá astmatu (denní či noční symptomy, potřeba úlevové léčby, omezení aktivit). Z hlediska lékaře se jedná především o objektivní nálezy potvrzující aktuálně poruchu funkce plic, z dlouhodobého hlediska opakované exacerbace, progresivní pokles funkce plic a/nebo výskyt nežádoucích účinků léčby (především systémové kortikoterapie). Vhodným nástrojem sledování příznaků a aktuální úrovně kontroly je test kontroly astmatu (TKA, viz www.astmatest.cz).

Za **exacerbaci** je považováno zhoršení příznaků a/nebo funkce plic nad rámec běžného kolísání, trvající minimálně dva dny a vyžadující úpravu léčby; nutnost podání nebo navýšení systémové kortikoterapie po dobu tří a více dnů znamená těžkou exacerbaci.

Nejlepší snaha. Jako minimum nejlepší snahy doporučujeme:

- Adekvátní, tj. intelektu a charakteru nemocného přiměřené **poučení o podstatě nemoci** a s tím spojené odlišné role preventivních vs. úlevových léků.
- Opakované kontroly **adherence** k léčbě a **inhalační techniky**. Adherenci je možné kontrolovat pomocí lékových záznamů, které jsou integrovány ve většině PC programů, ev. využít narůstajících možností aplikací v mobilních telefonech spolupracujícími s inhalátory; velmi užitečným pomocníkem inhalační techniky jsou edukační videa na www.mujiinhalator.cz.
- Provádět či zajistit **opakovaná vyšetření diferenciálního krevního obrazu** na přítomnost eozinofilie:

– **Vždy při zhoršení/exacerbaci astmatu**, vedoucí k eskalaci léčby, zvláště pak před ev. podáním či navýšením systémové kortikoterapie (SKT).

Pro tyto situace doporučujeme pacienty vybavit krátkou zprávou/„prosbou“ pro ošetřující lékaře, ev. jej – dle konkrétních podmínek – vybavit i laboratorní žádankou: „V případě exacerbace astmatu prosíme ošetřující lékaře o zajištění odběru krve k vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů **před (!) eskalací léčby, především před podáním či navýšením systémové kortikoterapie.**“

– Alespoň 1× za rok v „klidové“ fázi nemoci.

- Provést či indikovat **alergologicko-imunologické vyšetření** vždy, kdykoliv se astma zhoršuje z nejasných příčin.

Alergologické vyšetření těžkých/problematických astmatiků by mělo vždy zahrnovat průkaz mykotické senzibilizace.

Imunologické vyšetření by mělo být zaměřeno na průkaz imunodeficitů a autoimunitních onemocnění – zvláště vaskulitid a endokrinopatií.

- Identifikaci a pokus o ovlivnění nejvýznamnějších komorbidit a expozic (vždy **rentgen plic** a **ORL vyšetření**, dále ev. intervence k zanechání kouření a redukci váhy).

Tab. 1: Odhadované klinicky srovnatelné denní dávky IKS (v µg) pro dospělé a děti starší 12 let (Podle GINA 2022 a ERS/ATS 2020)

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka
BDP pMDI*	200–500	>500–1 000	>1 000–2 000
BDP DPI, pMDI®	100–200	>200–400	>400–1 000
BUD DPI, pMDI*	200–400	>400–800	>800–1 600
CIC pMDI	80–160	>160–320	>320
FF DPI	100		200
FP DPI, pMDI*	100–250	>250–500	>500–1 000
MF pMDI*	200–400		>400

BPD – beklometazon dipropionát; BUD – budesonid; CIC – ciclesonid; FF – flutikazon furoát; FP – flutikazon propionát; MF – mometazon furoát; pMDI – tlakový dosovaný aerosol; DPI – inhalační systém pro práškovou formu léku;

* – standardní velikost částic;

® – extrafine částice. Bližší údaje o ekvipotenci, týkající se FF a MF, nejsou v IV. Q. r. 2022 k dispozici.

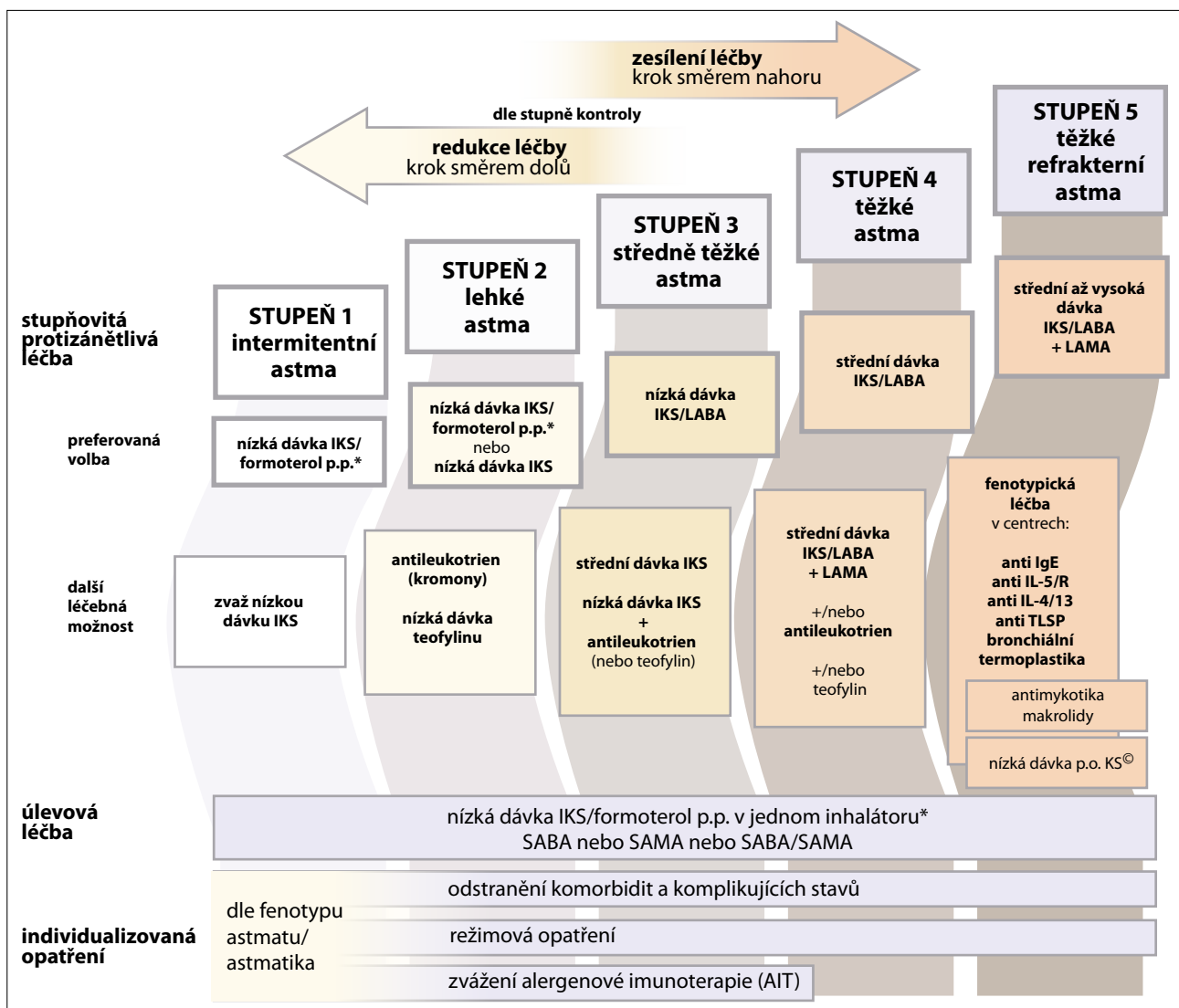


Schéma 2: Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem

IKS – inhalační kortikosteroidy; LABA – inhalační beta2-agonisté s dlouhodobým účinkem; SABA – inhalační beta2-agonisté s krátkodobým účinkem; SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem; LAMA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem (v oddělených inhalátorech nebo v rámci trojkombinací)

* Používání fixní kombinace nízké dávky IKS/formoterol jako úlevové léčby (ev. jako součást úlevové a zároveň preventivní léčby v rámci systému MART) je preferováno na všech stupních. V praxi je nutno zohlednit:

• aktuální indikační omezení dle díkce SPC, zvláště na stupni 1. a 2. (je předpoklad brzké revize),

• používání nízké dávky IKS/formoterolu jako úlevové léčby není doporučováno u pacientů užívajících jiné (=non-formoterol) kombinace IKS/LABA, zvláště v případech kombinací IKS s U-LABA (tj. LABA s ultra-dlouhodobým účinkem).

© Trvalá, resp. dlouhodobá systémová kortikoterapie by neměla být mimo centra zahajována.

Profil pacienta s těžkým astmatem

Dotazník při odesílání pacienta do centra pro těžké astma



Datum vyplnění dotazníku: _____

Stav pacienta

1. Od kdy je pacient v péči odesílajícího lékaře? (rok)
2. Stanovení diagnózy AB (rok)
3. Fenotyp astmatu
 - 3.1. Eozinofilní – alergické
 - 3.2. Eozinofilní – nealergické
 - 3.3. Non-eozinofilní nealergické
 - 3.4. Nevím
4. Kuřák
 - 4.1. Ne
 - 4.2. Ano v minulosti
 - 4.2.1. Počet balíčkoroků*
 - 4.3. Aktivní kuřák
 - 4.3.1. Počet balíčkoroků*
5. Nejvyšší hodnota eozinofilů v periferní krvi v historii datum odběru
Nejvyšší hodnota eozinofilů v periferní krvi v posledních 12 měsících datum odběru
6. Alergologické vyšetření v posledních 5ti letech
 - 6.1. Ne
 - 6.2. Ano
 - 6.2.1. Ano – prokázán celoroční alergen
7. ORL vyšetření v posledních 5ti letech
 - 7.1. Ne
 - 7.2. Ano
8. RTG plic v posledních 5ti letech
 - 8.1. Ne
 - 8.2. Ano (datum vyšetření)

*1 balíčkorok = 1 rok 1 krabička denně, nebo ½ roku 2 krabičky denně, apod.

Terapie

9. Vysoká dávka inhalačních kortikosteroidů
 - 9.1. Ne
 - 9.2. Ano
10. Perorální kortikosteroidy – užíval pacient ekvivalent min. 5 mg prednisonu/den v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících?
 - 10.1. Ne
 - 10.2. Ano
11. Průměrná spotřeba úlevové léčby/den v posledním měsíci vdechů
12. Antihistaminika
 - 12.1. Ne
 - 12.2. Ano
13. Antileukotrieny
 - 13.1. Ne
 - 13.2. Ano
 - 13.3. V minulosti
14. LAMA
 - 14.1. Ne
 - 14.2. Ano
 - 14.3. V minulosti
15. Teofylliny
 - 15.1. Ne
 - 15.2. Ano
 - 15.3. V minulosti

Dodatečná vyšetření a komorbidity

16. Odkdy má pacient zavedenu maximální stávající léčbu? (měsíc, rok)
17. Počet dokumentovaných těžkých exacerbací za posledních 12 měsíců (s návštěvou zdravotnického zařízení a podáváním SKS nejméně 3 dny)
18. Výsledky spirometrie (nejhorší výsledek FEV₁, za poslední rok): parametr uvést v L + % normy
19. Prokázané komorbidity
 - 19.1. Rhinosinusitida/nosní polypóza
 - 19.2. Syndrom spánkové apnoe
 - 19.3. Syndrom dyskineze hlasivek
 - 19.4. Tracheobronchiální dyskineze
 - 19.5. Srdeční selhání
 - 19.6. Psychiatrické onemocnění
 - 19.7. Refluxní nemoc jícnu
 - 19.8. Obezita (BMI > 30)
 - 19.9. Atopický ekzém (i anamnesticky)
 - 19.10. Alergická rinokonjunktivitida
 - 19.11. Aspirinová/NSAID intolerance (AERD)

Poznámka: Prosíme o přiložení kopií požadované zdravotní dokumentace pacienta, např. ve formátu PDF.

B) Kdy odeslat?

Do centra pro těžké (obtěžně léčitelné) astma by měl být odeslán každý astmatik především v době, kdy spěje do kortikodependence.

Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a neměla by být lékaři mimo centra pro těžké astma zahajována – jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě.

Kortikodependentní je astma, k jehož kontrole je zapotřebí pravidelné podávání systémové kortikoterapie po dobu více než 6 měsíců v roce (= dlouhodobá systémová kortikoterapie).

Pacient, u kterého proběhly více než **dva nárazy systémové kortikoterapie/rok** pro těžké exacerbace, je ohrožen rozvojem kortikodependence.

Pacienti vyžadující ke kontrole astmatu dlouhodobé podávání vysokých dávek IKS nespádají do kategorie „kortikodependentní“. Jsou však rovněž, zvláště při kortikoid-senzitivních komorbiditách, ve zvýšeném riziku nežádoucích účinků. Doporučujeme proto zvážit i u těchto nemocných (podobně jako u „problematických“ pacientů z jiných medicínských důvodů) odeslání do centra.

C) Jak odeslat?

Při odesílání pacienta do centra pro obtěžně léčitelné astma je potřeba poskytnout centrovým lékařům základní dokumentaci a vyplnit krátký dotazník (profil pacienta).

Dotazník je možno vyplnit i elektronicky.

Kontakty k objednání na jednotlivá centra lze nalézt na „www.tezke-astma.cz“.

Informace od ošetřujícího lékaře jsou velmi cenným podkladem pro potvrzení definitivní diagnózy astmatu, jeho závažnosti a fenotypizaci centrovými lékaři.

Pro možnost zavedení biologické léčby je zásadní triáda následujících údajů z posledních 12 měsíců:

- 1) výsledky vyšetření eozinofilie v diff. krevním obraze
- 2) dokumentování těžkých exacerbací
- 3) informace o ev. podávání dlouhodobé systémové kortikoterapie

Základní dokumentace

Kopie vyšetření z doby diagnózy astmatu, ev. z doby, kdy přešel do vaší péče:

- **funkce plic**, ideálně s bronchodilatačním (ev. bronchokonstrikčním) testem – nejen numerické výsledky, ale i **grafické záznamy/křivky** (!)
- **eozinofilie** (FENO, diferenciální krevní obraz), je-li k dispozici – ev. s údajem, zda byla vyšetření provedena u (I)KS „naivního“ pacienta
- **alergologické nálezy**, jsou-li k dispozici

Kopie vyšetření z posledního roku (12 měsíců):

- **funkce plic** – obligátně (nejen numerické výsledky, ale i **grafické záznamy**)
- **eozinofilie (protokol z laboratoře)**, především **diff. KO** – obligátně nejméně dva (ev. i výsledek FeNO, bylo-li zvýšeno nad 25 ppb.)

- **těžké exacerbace** (tj. spojené s podáním systémové kortikoterapie nejméně po 3 dny) – **zdravotní dokumentace** z ambulancí, ev. RZP, hospitalizací
- **alergologického nálezy** – fakultativně (nejsou nutné!)
- eventuálně výsledky ostatních vyšetření, vztahující se k významným komorbiditám (ORL, gastroenterologické vyš., vyš. ve spánkové laboratoři, CT plic, kardiologické vyš. atp.)

Appendix:

Terminologie a výklad používaných pojmů

Oblast astmatologie, zabývající se problematikou těžkých forem astmatu, je v dynamickém vývoji a nese s sebou i nejednotnost v obsahu a výkladu pojmů, včetně potíží při hledání českojazyčných ekvivalentů angloamerických výrazů. V důsledku toho některé termíny uvedené v obecném DP diagnostiky a léčby astmatu mohou být zavádějící.

Pro potřeby srozumitelné vzájemné komunikace v podmínkách ČR doporučujeme následující terminologii, přičemž upozorňujeme, že obsah některých pojmů, týkajících se závažnosti astmatu, se různě překrývá a vyvíjí.

Určení závažnosti/tíže astmatu se odvíjí od intenzity protizánětlivé farmakologické léčby, potřebné k dosažení a udržení plné kontroly.

Uvedený přístup ke klasifikaci předpokládá, že pacient předepsanou preventivní léčbu řádně užívá – v praxi se jedná především o řádnou adherenci a správnou inhalační techniku.

Těžké astma (TA) je astma, vyžadující ke své kontrole středně vysoké až vysoké dávky IKS v kombinaci s LABA, ev. dalšími kortikoidy šetřícími/ad on léky (LAMA, anti-leukotrieny, teofyliny).

Pokud není u pacienta dosaženo kontroly **navzdory preskripci** výše uvedené maximální farmakoterapie, jedná se v zásadě o dvě klinické situace, které je zapotřebí cíleně diferencovat: zda se jedná skutečně o těžké, na standardní léčbu refrakterní astma, anebo obtěžně léčitelné astma, resp. astmatika (případně, zda nejde o jinou diagnózu).

Obtěžně léčitelné astma (OLA) je astma, kde důvodem nedostatečné kontroly není závažnost vlastního astmatu, ale nepoznané, resp. nedostatečně ovlivněné komorbidity či souběh diagnóz (obezita, GERD, tracheomalacie, ICHS, neuropatologie aj.) a komplikující situace (sociální aspekty apod.), trvající expozice alergenům nebo profesním noxám, kouření atp. **a/nebo** nízká adherence k léčbě, špatná inhalační technika či specifické osobnostní rysy pacienta.

Těžké refrakterní astma (TRA) je astma, které není kontrolováno **navzdory řádnému užívání** vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, ev. s dalšími léky (LAMA, anti-leukotrieny, teofyliny). K dosažení kontroly u těchto nemocných může vést zavedení dlouhodobé systémové kortikoterapie nebo (preferenčně) biologik, ev. jiných léčebných možností (bronchiální termoplastiky, makrolidů, antimykotik aj.).

Především díky biologické léčbě se u významné části těchto pacientů daří dosáhnout kontroly astmatu. Termín TRA u těchto nemocných však zůstává zachován, protože „refrakternost“ je vztahována vůči klasické farmakoterapii.

Upřesnění výkladu pojmů těžká exacerbace a dlouhodobé systémové kortikoterapie pro možnost indikace biologické léčby dle úhradových podmínek SÚKL.

Těžká exacerbace astmatu je definována jako nutnost podání nebo navýšení léčby systémovými kortikosteroidy po dobu tří a více dnů pro zhoršení příznaků astmatu a zahrnuje i podání/navýšení systémové kortikoterapie dle domácího léčebného plánu. Pro splnění podmínek úhrady je nutné **dokumentovat těžkou exacerbaci návštěvou zdravotnického zařízení v jejím průběhu**, a to i v případě podání/navýšení systémové kortikoterapie dle domácího léčebného plánu – nepostupuje pouhé uvedení informace pacienta o již proběhlé exacerbaci.

Dlouhodobá systémová kortikoterapie je definována jako užívání systémových kortikosteroidů (v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně) z indikace astmatu v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících.

Tento doporučený postup, 1. část, byl publikován ve Stud Pneumol Phtiseol 2022, 82; 4:122-127.

Prohlášení o střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s publikací nejsou ve střetu zájmů a publikace nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou, resp. jejími zájmy.

LITERATURA:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 Update). Dostupné na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>, staženo 5. 8. 2022.
2. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu. Geum, 2015; Maxdorf (Doporučené postupy v pneumologii) 2019; Dostupné na: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>, staženo 12. 11. 2022.
3. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020 Jan 2; 55(1):1900588, <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>. PMID: 31558662.

doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Klinika pneumologie a ftiizeologie LF a UK v Plzni

Třída E. Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: terl@fnplzen.cz

Obdrženo: 13. 11. 2022

Revidováno: 12. 12. 2022

Přijato k tisku: 3. 1. 2023