

ISSN 0042-773X (print)  
ISSN 1801-7592 (online)

[www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu)

# Vnitřní lékařství



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti  
a Slovenskej internistickej spoločnosti  
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine  
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník 65  
květen 2019  
číslo 5

**Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění**

**Chirurgická léčba chronické tromboembolické  
plicní hypertenze**

**Komunikace s onkologickým pacientem**

**Nádory tymu**

## 65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index  
Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia  
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical  
Abstracts | INIS Atomindex



# XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

**17. – 20. 11. 2019**

Kongresové centrum Praha  
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi  
a s Interní sekci České asociace sester

[www.kongrescis.cz](http://www.kongrescis.cz)



# Obsah | Content

## editorialy | editorials

**Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění – editorial** | Nontuberculous mycobacterial disease –editorial | S. Losse 333

**Neuroendokrinní nádory thymu – editorial** | Neuroendocrine thymic tumours – editorial | L. Ostržžková 337

## původní práce | original contributions

**Compliance with ethical rules for scientific publishing in biomedical Open Access journals indexed in Journal Citation Reports** | Dodržování etických pravidel ve vědeckém publikování v biomedicínských Open Access časopisech indexovaných v Journal Citation Reports | J. Kratochvíl, L. Plch, E. Koritáková 338

**Limitovaná ambulantní noční monitorace spánku u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe: Je dostatečně indikovaná?** | Limited ambulatory night sleep testing in patients with a suspicion of sleep apnoea syndrome: Is its indication tenable? | M. Sova, S. Genzor, P. Palyzová, J. Zapletalová, A. Ghazal Asswad, V. Kolek 348

## přehledné referáty | reviews

**Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze** | Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension | M. Nižňanský, D. Ambrož, T. Prskavec, P. Jansa, J. Lindner 353

**Komunikace s onkologickým pacientem** | Communication with cancer patient | J. Halámková, O. Sláma, D. Adámková Krákorová, R. Demlová, J. Kuře 359

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory společnosti



**kazuistiky | case reports**

**Multimodální léčba tymického karcinoidu: kazuistika** | Multimodal treatment of thymic carcinoid: a case report | R. Cahajlová, M. Černá, S. Kiňová 363

**Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění: review na podkladě kazuistiky** | Nontuberculous mycobacterial disease: a case report-based review | M. Královcová, T. Karvunidis, J. Raděj, M. Matějovič 369

**Použití idarucizumabu v klinické praxi: kazuistika** | Use of idarucizumab in clinical practice: a case report | L. Husová 377

**z historie medicíny | from history of medicine**

**Otto Kahler a jeho rod: II. Léta zrání v Praze** | Otto Kahler and his family: II. Ripening years in Prague | P. Čech 379

**dopisy redakci | letters to the editorial board**

**Korespondence k článku Adam Z et al. Remise „the disease associated/related with imunoglobulin IgG4“ provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem: kazuistika. Vnitř Lék 2018; 64(3): 290–299** | A correspondence responding to the article by Adam Z et al. Remission of the disease associated with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. Vnitř Lék 2018; 64(3): 290–299 | L. Pour 390

**z odborné literatury | from scholarly literature**

**J. Švihovec, J. Bultas et al (eds). Farmakologie. Grada Publishing: Praha 2017** | M. Kriška 392

**J. Krejsek, C. Andrýs, I. Krčmová. Imunologie člověka. Garamon: Hradec Králové 2016** | J. Lokaj 393

**P. Jakubec, V. Kolek. Pneumonie pro klinickou praxi. Maxdorf: Praha 2018** | J. Vlček 394

# Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění – editorial

Stanislav Losse

*Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc*

## Komentář k | Editorial on

Královcová M et al. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění: review na podkladě kazuistiky. *Vnitř Lék* 2019; 65(5): 369–375

Aktuální číslo časopisu *Vnitřní lékařství* přináší informaci o raritním případě postižení střeva při netuberkulózní mykobakterióze způsobené infekcí *Mycobacterium avium*. Jednalo se o imunosuprimovaného pacienta po transplantaci pankreatu a ledviny pro diabetes mellitus 1. typu s mnohočetnými orgánovými komplikacemi a komorbiditami.

Výrazná imunosuprese uspokojivě vysvětluje důvod, proč se nejspíše mohl patogenně uplatnit poměrně vzácný původce onemocnění, který se u jinak zdravých osob nachází jen velmi zřídka. *Mycobacterium avium* je oportunní patogen z čeledi *Mycobacteriaceae* [1]. Tato čeleď je velice zajímavá. Zahrnuje na jedné straně obligátní patogeny (původce tuberkulózy a lepry), jejichž nálezy u člověka prakticky vždy známkou závažného onemocnění. Na druhé straně spektra jsou druhy, které dosud byly nalezeny pouze ve volné přírodě nebo jako původci zánětlivých onemocnění u zvířat. A mezi tím je velká skupina mykobakterií, které se za vhodných podmínek mohou občas uplatnit i jako lidský patogen. Tou vhodnou podmínkou je nejčastěji oslabení imunity. Čím výraznější defekt imunity, tím větší je šance, že se uplatní oportunní patogen. U těžce imunosuprimovaných pacientů byly ojediněle dokumentovány i onemocnění způsobené mykobakteriálními druhy, které dříve byly považovány za zcela neškodné.

Validně popsanych mykobakteriálních druhů každým rokem rychle přibývá a orientace v problematice je někdy problematická i pro odborníky. Aktuálně je popsáno více jak 190 druhů [1]. Jako netuberkulózní mykobakterie (NTM) označujeme mykobakteriální druhy jiné než ty, které jsou zastoupeny v *Mycobacterium tuberculosis* komplexu (aktuálně *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium suricattae* a *Mycobacterium mungi*) a než jsou původci lepry (*Mycobacterium leprae* a *Mycobacterium lepromatosis*). I přes běžnou přítomnost těchto mikroorganismů v environmentálním prostředí dochází k onemocnění jen vzácně. Pokud se onemocnění projeví, pak mluvíme

o netuberkulózní mykobakterióze. Obvykle jde o chronicky probíhající zánětlivé granulomatózní onemocnění postihující nejčastěji plíce, kůži nebo lymfatické uzliny, vzácněji urogenitální systém, kosti, zažívací trakt, mozek a jiné. NTM mohou způsobovat katérové sepse i povšechné diseminované onemocnění [2]. Klinické příznaky, radiologické a histologické nálezy jsou velmi podobné až nerozeznatelné od klasické tuberkulózy. Nelze se tedy divit, že nález acidorezistentních tyček nebo pozitivita kultivací cílených na mykobakterie vede obvykle k poplachu na pracovišti a izolaci pacienta. V České republice je takový postup legislativou povinně nařízený a má za cíl zabránit šíření tuberkulózy v populaci. Netuberkulózní mykobakterie se naštěstí nepřenášejí mezi lidmi. Zdrojem onemocnění je vždy zevní prostředí. Jakmile se tedy klinik dočká výsledku typizace kmene, může v případě netuberkulózních mykobakterií izolaci bez obav ukončit [3].

V posledních letech je pouze na základě zkušeností doporučována opatrnost při zachytu *Mycobacterium abscessus* v centrech pečujících o pacienty s cystickou fibrózou (CF). Vědělo se, že nemocní s CF jsou vnímavější k mykobakteriázám než běžná populace. Nově byl ale popsán hromadný výskyt identického kmene *Mycobacterium abscessus*, konkrétně podtyp *Mycobacterium abscessus massiliense*, ve 2 specializovaných centrech. V Cambridge (Papwort Hospital, UK) to bylo potvrzeno celogenomovou sekvencí, testováním citlivosti a detailním epidemiologickým rozбором 168 izolací kmene od 31 pacientů s CF a v Seatlu (University of Washington, USA) u 5 pacientů s CF. Zevní zdroj infekce nebyl nalezen, pacienti se obvykle vzájemně nepotkávali. Nepřímý vzájemný přenos u těchto nemocných tedy nelze vyloučit [3,4].

Netuberkulózní mykobakteriázy získaly statut samostatné nozologické jednotky až ve 2. polovině 20. století, poté co byly také zařazeny pod kódy A31.0–A31.9 do mezinárodního seznamu nemocí. Pro zajímavost v Praze byly identifikovány první sporadické nálezy NTM také až v této době: *Mycobacterium kansasii* (1956), *Mycobacterium fortuitum* (1964 a 1969), *Mycobacterium avium* (1966 a 1972) a *Mycobacterium xenopi* (1970) [5]. Počet původně

ojedinělých případů onemocnění postupně narůstal nejen v naší republice, ale i celosvětově [6]. V mnoha zemích nejde o povinně hlášené onemocnění a ke sledování se užívá jen zjišťování kultivačních záchytů v laboratořích. Tento záchyt NTM je pak obvykle mnohem vyšší než počet reálných onemocnění v populaci. Díky všudypřítomnosti mykobakterií v našem okolí, především ve vodě, dochází často ke kultivačnímu záchytu z kontaminovaného vzorku. K jednorázově pozitivním nálezům je tedy potřeba přistupovat s rozvahou. Pro stanovení diagnózy netuberkulózní mykobakterií je potřeba přítomnosti odpovídajících klinických potíží, tomu odpovídajícího objektivního nálezu (obvykle na zobrazovacích metodách) a opakovaného kultivačního nálezu NTM v odebraném materiálu z postižené oblasti. V případě postižení plic je dle aktuálních mezinárodních doporučení vyžadována pozitivita nejméně ze dvou separátních odběrů sputa z různých dnů, nebo 1krát v bronchoalveolární laváži či jiném sterilně odebraném endobronchiálním sekretu. Nebo je vyžadován histologický průkaz granulomatózního zánětu a pozitivitu NTM v odebraném materiálu postižené tkáně. Je potřeba vyloučit všechna onemocnění imitující netuberkulózní mykobakterií (především jiné záněty a malignity) [2,3]. To všechno bylo v publikované kazuistice autory splněno. O správnosti diagnózy mykobakterií stěva není pochyb. Vzhledem k prováděné bronchoskopii a popisované pozitivitě *Mycobacterium avium* i v bronchoalveolární lavážní tekutině je pravděpodobné, že byla provedena konzultace pneumologem a uvažováno o současné mykobakterií plic, nejspíše na základě PET/CT obrazu, který někdy bývá jen velmi diskrétní. V článku však autoři plicní nález a roli pneumologa podrobněji nezmiňují.

V ČR máme přesné údaje o výskytu onemocnění díky povinnému hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterií a Národnímu registru. Z pravidelně publikovaných zpráv Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) je dohledatelné, že mezi lety 2006–2017 v České republice poklesl výskyt tuberkulózy z 973 na 505 případů (tedy z incidence 9,5 na 4,8/100 000 obyvatel). Ve stejném období incidence „mykobakterií jiných než TBC etiologie“ nepravidelně kolísá kolem hodnoty 1/100 000 obyvatel (rozptyl 0,80–1,3). V roce 2016 bylo hlášeno celkem 106 případů (83 plicních a 23 s jinou lokalizací), incidence 1/100 000 obyvatel (47 *Mycobacterium avium*, 18 *Mycobacterium kansasii*, 15 *Mycobacterium xenopi*, 9 *Mycobacterium intracellulare*, 17 jiné) [6]. V roce 2017 bylo hlášeno 89 případů (71 plicních a 18 s jinou lokalizací), incidence 0,84/100 000 obyvatel (47 *Mycobacterium avium*, 12 *Mycobacterium kansasii*, 8 *Mycobacterium xenopi*, 9 *Mycobacterium intracellulare*) [7]. *Mycobacterium avium* je dlouhodobě nejčastějším původcem netuberkulózních mykobakterií v ČR i ve světě [8].

O tom, proč netuberkulózních mykobakterií celosvětově přibývá, se stále vedou diskuse. Kromě zpřesnění laboratorní diagnostiky se uvažuje o vlivu poklesu tuberkulózy v rozvinutých zemích a chybějící stimulaci

imunity. Výraznou roli hraje pokrok medicíny. Kromě delšího přežívání osob s odchylkami v imunitním systému se dožívají vyššího věku i pacienti s mnoha jinými, dříve jasně smrtícími nemocemi. Pacienti se častěji dožívají komplikací svých základních onemocnění nebo léčby. Narostl výskyt kouření i malignit v populaci. Léčba chorob mnohdy vyžaduje razantní ovlivnění imunitního systému. Nejde jen o dlouhodobě známá imunosupresiva, cytostatika, radioterapii, kortikosteroidy, ale třeba i o rychle narůstající skupinu biologické léčby na principu blokády TNF (Tumor Necrosis Factor/tumor nekrotizující faktor), interleukinů a podobných imunitních mediátorů. Také medikamentózní snižování kyselosti žaludečního prostředí může napomáhat patogenům snadněji překonat jinak fungující obranné mechanismy.

Dalším možným vysvětlením nárůstu je masivní urbanizace ve městech i na venkově v průběhu posledního století. Budování rozsáhlých vodovodních řádů na teplou i studenou vodu a běžně přítomné sprchy v koupelnách výrazně zvýšily expozici celé lidské populace. NTM jsou běžně nalézány v přirozených i uměle vytvořených vodních nádržích, vodovodním potrubí, průmyslových i domácích zásobnících na vodu. Také ve spotřebičích vyžadujících opakované dopouštění vody, kde je voda zahřívána nebo chlazená. Tam všude mají NTM i *Mycobacterium avium* ideální možnosti se množit a tvořit těžko odstranitelný biofilm [9]. Jsou dokumentovány mikroepidemie v nemocničním prostředí z těchto zdrojů, zvláště u operačních oborů. Centrum pro kontrolu nemocí v USA (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) aktualizovalo v roce 2015 praktické doporučení k zamezení šíření infekcí NTM způsobené ohřívajícími nebo chladicími zařízeními ve zdravotnictví, zvláště u kardiochirurgických zákroků [10,11]. *Mycobacterium avium* se ale také běžně nalézá v půdě a půdních substrátech běžně užívaných zahrádkáři a milovníky pokojových květin.

*Mycobacterium avium* způsobuje nejčastěji postižení plic, méně časté je postižení krčních lymfatických uzlin a kůže. Ostatní orgánové lokalizace jsou velmi vzácné. Lidé se nejčastěji nakazí vdechováním aerosolu s patogeny, polknutím nebo vetřením do kůže. Plicní postižení je v mnohém velmi podobné tuberkulóze. Často probíhá pod obrazem velkých klinických potíží s radiologickým nálezem rozsáhlých kondenzací a kavitací v plicním parenchymu. Jindy se ale může naopak projevat nenápadně, chronickým kašlem, minimálním radiologickým nálezem, bronchiektáziemi a jen pomalou progresí. Predisponování k onemocnění jsou pacienti s chronickou obstrukční plicní chorobou, intersticiálními plicními procesy, bronchiektáziemi, primární ciliární dyskinezi, pneumokoniózami, gastroezofageální refluxní chorobou a těžkou skoliózou [2,12].

Postižení gastrointestinálního traktu netuberkulózní mykobakterií je velmi vzácné. Častější zkušenosti jsou pouze u nemocných s onemocněním HIV, u kterých je vysoká náchylnost k aviární mykobakterií ve všech orgánových lokalizacích, včetně diseminované formy. V případech rozvinutého onemocnění HIV s poklesem imu-

noregulačního indexu a CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů < 50/μl je preventivní podávání makrolidů nutností [2,12].

Obdobně jako u tuberkulózy může být postižena kterákoliv část zažívacího traktu. Pro aviární mykobakteriázu je ale charakterističtější postižení proximální části trávicí trubice, především oblasti jejuna. Tuberkulóza má naopak nejraději ileum a ileocekální oblast, kde bývá nalézána v 80–90 % případů gastrointestinálního postižení. Klinické projevy jsou obdobné jako u tuberkulózy. Bolesti břicha, váhový úbytek, anémie a teploty s nočním pocením, malabsorpce. Pacient může mít symptomy střevní obstrukce, hmatné břišní rezistence, hemoragie až perforace střeva, podobně jako u Crohnovy nemoci. Na CT skenech se zobrazuje difuzní ztlustění stěny jejuna, zvětšení měkkých tkání s hůře diferencovatelnými lymfatickými uzlinami a hepatosplenomegalie. Shodou okolností jsme si mohli před rokem přečíst na stránkách tohoto časopisu kazuistiku popisující problémy s diagnostikou tuberkulózy střeva [13]. Onemocnění střeva způsobené infekcí *Mycobacterium avium* komplex (MAC) bývá také nazýváno pseudo-Whippleova nemoc, s ohledem na difuzní ztlustění slizniční stěny a řas v jejunu i nálezy histiocytových agregátů infikovaných MAC, které se barví PAS pozitivně (periodic acid Schiff) [14].

*Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare* si jsou fenotypově i geneticky velice podobné a mykobakteriologické laboratoře je vždy měly problém vzájemně rozlišit (*Mycobacterium intracellulare* ale má horší prognózu). Proto užíváme termín *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, nebo *Mycobacterium avium complex* (MAC). Dnes se již laboratoře posunuly od základních biochemických metod k moderním molekulárně genetickým, hmotnostně spektrometrickým a jiným technikám, takže rozlišení těchto dvou druhů již nečiní takové potíže. Díky možnosti lépe rozlišovat se ale rodina *Mycobacterium avium* komplexu rozrostla o *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium bouchedurhonnense*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium vulneris* a *Mycobacterium yongonense* [1].

*Mycobacterium avium* navíc není jen jeden samostatný druh NTM, ale lze rozlišit 4 poddruhy (subspecies). *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* [1]. Zdálo by se, že podrobnější zařazení kmene je jen akademickou otázkou. Opak je pravdou. Jednotlivé NTM mohou být i přes svou zdánlivou podobnost různě patogenní pro člověka a ostatní živočichy. Mohou se lišit rezervoárem v životním prostředí, citlivostí k antibiotikům a tendencí k tvorbě lékové rezistence, s čímž souvisí i prognóza. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* je původcem chronického, progresivního a nevyléčitelného infekčního onemocnění zažívacího traktu skotu, ovcí a dalších přežvýkavců známého jako paratuberkulóza. Je nalézáno ve výkalech a tkáních infikovaných zvířat i ve vzorcích mléka. Podobnost paratuberkulózy s Crohnovou chorobou u lidí vedla ke spekulacím o možných souvis-

lostech [15,16]. *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* je oportunní patogen imunokompromitovaných osob. Vyskytuje se i u prasat a příležitostně je dokumentován u skotu a jelenů. *Mycobacterium avium* subsp. *avium* [15,17] způsobuje především infekce ptactva, méně často prasat a skotu, u lidí jen vzácně. *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* bylo dokumentováno u holubů a není klasickými metodami odlišitelné od *Mycobacterium avium* subsp. *avium* [15].

Léčba aviární mykobakteriázy je založena na dlouhodobém a kombinovaném podávání antituberkulotik a antibiotik s antimykobakteriálním účinkem. Při příznivém klinickém průběhu je doporučována léčba obvykle až 12 měsíců od posledního kultivačního záchytu mykobakterií. Onemocnění bývá úporné a často recidivuje. Proto u dobře lokalizovaných procesů a zvláště v mimoplicních lokalizacích vždy zvažujeme i možnost kompletní chirurgické resekce, která u dobře ohraničených kožních lézí nebo krčních lymfadenopatií může být kurativní metodou. Základem medikamentózních režimů je v současnosti trojkombinace rifampicinu, etambutolu a klaritromycinu (méně často azitromycinu). U těžkých forem iniciálně také v kombinaci s aminoglykosidy, nejčastěji amikacinem. Vždy je potřeba respektovat kontraindikace jednotlivých léčiv, zhoršené jaterní a renální funkce i toleranci medikace pacientem a tomu přiměřeně přizpůsobovat léčbu. Medikamentózní léčba je náročná odborně i psychologicky a vždy by ji měl řídit nebo alespoň dohlížet pneumolog. Je potřeba znát velmi dobře nejen projevy onemocnění, ale i vedlejší účinky léčby a s pacienty trpělivě a opakovaně jejich potíže diskutovat a vysvětlovat potřebnost a smysluplnost dokončení celé terapie. Zvláště pokud jejich hlavní zdravotní problémy již odezněly. Na rozdíl od tuberkulózy je velmi nepříjemnou vlastností *Mycobacterium avium* a většiny NTM jejich častá multirezistence na základní i rezervní antituberkulotika. Laboratorní výsledky se při volné léčebné kombinace snažíme respektovat, zvláště v případech rezistence na rifampicin a makrolidy nebo selhávající léčby. Výsledky citlivostí jsou však v případě netuberkulózních mykobakterií jen doporučující a ne striktně závazné. Rezistence zjišťované v laboratorních podmínkách mnohdy neodpovídají reálné účinnosti. I tak je ale často potřeba využívat rezervní antituberkulotika, rifabutin, antileprotikum klofazimin nebo fluorochinolony jako ciprofloxacín, ofloxacin či novější respirační fluorochinolony. Možnost ovlivnění růstu NTM často používanými makrolidy, aminoglykosidy a fluorochinolony je potřeba si uvědomovat a vyhybat se jim ve fázi diagnostiky a odběrů vzorků na kultivace [2–4,12].

Zatím co pacient se po vyřčení diagnózy mykobakteriázy obvykle raduje, že nemá tuberkulózu a nikoho nenakazí, obeznamovaný lékař obvykle zvažní. Je si totiž vědom všech potíží, které nemoc a léčba přináší včetně nejisté dlouhodobé prognózy stran trvalého vyléčení. Současně také pátrá, proč vlastně vůbec k onemocnění došlo.



**Literatura**

1. Mycobacterium [online]. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus Mycobacterium. Dostupné z WWW: <[www.bacterio.net/mycobacteriaceae.html](http://www.bacterio.net/mycobacteriaceae.html)>.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 367–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>>. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Apr 1;175(7):744–5. Dosage error in article text.
3. Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res* 2017; 72(Suppl 2): ii1-ii64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>>.
4. Floto RA, Olivier KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71(Suppl 1): i1-i22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>>.
5. Kubín M, Kalina P, Jágrová Z et al. Netuberkulózní mykobakteri-ózy v Praze. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2011; 8(1): 4–9.
6. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2016. ÚZIS ČR, 2016. Dostupné z WWW: <[www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)>.
7. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2017. ÚZIS ČR, 2017. Dostupné z WWW: <[www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)>.
8. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1521-3>>.
9. Faria S, Joao I, Jordao L. General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *Journal of Pathogens* 2015; 2015: 809014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/809014>>.
10. Allen KB, Yuh AA, Schwartz SB et al. Nontuberculous Mycobacterium Infections Associated with Heater-Cooler Devices. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(4): 1237–1242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.067>>.
11. Centers for disease Control and Prevention (CDC). Non-tuberculous Mycobacterium (NTM) Infections Heater-Cooler Devices Interim Practical Guidance: Update October 27, 2015. Dostupné z WWW: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/41693>>.
12. Bártů V. Netuberkulózní mykobakteri-ózy dospělých. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu netuberkulózních mykobakteri-ózy dospělých. Dostupné z WWW: <[www.pneumologie.cz/upload/1480167022.pdf](http://www.pneumologie.cz/upload/1480167022.pdf)>.
13. Brat K, Merta Z, Čundrle I. Is it intestinal tuberculosis again? Case report. *Vnitř Lék* 2017; 63(5): 354–360.
14. Anand MKN. Gastrointestinal Tuberculosis Imaging. *Medscape*. 2015. Dostupné z WWW: <<https://medicine.medscape.com/article/376015-overview>>.
15. Moravkova M, Hlozek P, Beran V et al. Strategy for the detection and differentiation of Mycobacterium avium species in isolates and heavily infected tissues. *Res Vet Sci* 2008; 85(2): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.10.006>>.
16. Hermon-Taylor J, Bill TJ, Sherdian JM et al. Causation of Crohn's disease by Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(6): 521–539.
17. Pavlik I, Svastova P, Bartl J et al. Relationship between IS901 in the Mycobacterium avium complex strains isolated from birds, animals, humans, and the environment and virulence for poultry. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7(2): 212–217.

**prim. MUDr. Stanislav Losse**✉ [stanislav.losse@fnol.cz](mailto:stanislav.losse@fnol.cz)Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc  
**www.fnol.cz***Doručeno do redakce 3. 10. 2018*



# Neuroendokrinní nádory tymu – editorial

Lenka Ostřížková

*Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice*

## Komentář k | Editorial on

**Čahajlová R et al. Multimodální léčba tymického karcinoidu: kazuistika. Vnitř Lék 2019; 65(5): 363–368.**

Neuroendokrinní nádory tymu (NET) jsou velmi vzácné onemocnění. Incidence je 0,02/100 000 obyvatel ročně. Bývají lokalizovány ve středním mediastinu, vyskytují se častěji u mužů, nejčastěji kolem 60. roku věku. Často bývají asymptomatické a mohou být náhodným nálezem. V době diagnózy má však více než 20 % nemocných vzdálené metastázy. Příznaky mohou být jednak z lokálního růstu nádoru, tlakem na okolní struktury anebo paraneoplastické příznaky z nadprodukce adrenokortikotropního hormonu, antidiuretického hormonu nebo peptidového hormonu z hypotalamu stimulujícího sekreci růstového hormonu. Typický karcinoidový syndrom se vyskytuje velmi vzácně. A na rozdíl od tymomů se u nich nesesetkáváme s myastenii gravis.

Neuroendokrinní nádory tymu se klasifikují dle Masaoky, v praxi se používá zjednodušené dělení dle Susterera a Morana, které dělí nádory na 3 skupiny:

- lokalizovaný nádor
- nádor invadující do okolí
- vzdálené metastázy

Základní a jedinou kurativní metodou je chirurgické řešení. Ta je zvažována u lokalizovaných NEN tymu. U lokálně pokročilých inoperabilních nádorů je metodou první volby systémová chemoterapie, kombinace pla-

tinového derivátu a etoposidu. Ve druhé linii je možno podat temozolomid, ale léčba není standardizována.

Onemocnění je radiorezistentní, radioterapie není rutinně doporučována. Léčba radioizotopy (Peptide Radionuclide Receptor Therapy – PRRT), se jeví v některých případech slibně.

Somatostatinová analoga mohou vést k dlouhodobé stabilizaci onemocnění a ovlivnění funkčního nádoru (paraneoplastických syndromů).

Biologická terapie – zatím nejsou jednoznačná data o její účinnosti a v rutinní praxi se nevyužívá.

Prognóza je horší než u neuroendokrinních nádorů plic. U inoperabilních a metastatických NET tymu 5leté přežití je kolem 30 %.

Vzhledem k raritnímu výskytu doporučení pro léčbu vychází pouze z nekontrolovaných studií a expertních názorů, nemáme k dispozici výsledky randomizovaných klinických studií

**MUDr. Lenka Ostřížková**

✉ [ostrizkova.lenka@fnbrno.cz](mailto:ostrizkova.lenka@fnbrno.cz)

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

*Doručeno do redakce 31. 8. 2018*

# Compliance with ethical rules for scientific publishing in biomedical Open Access journals indexed in Journal Citation Reports

Jiří Kratochvíl<sup>1</sup>, Lukáš Plch<sup>1</sup>, Eva Koritáková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Campus Library, Masaryk University Brno

<sup>2</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University Brno

## Summary

This study examined compliance with the criteria of transparency and best practice in scholarly publishing defined by COPE, DOAJ, OASPA and WAME in Biomedical Open Access journals indexed in Journal Citation Reports (JCR). 259 Open Access journals were drawn from the JCR database and on the basis of their websites their compliance with 14 criteria for transparency and best practice in scholarly publishing was verified. Journals received penalty points for each unfulfilled criterion when they failed to comply with the criteria defined by COPE, DOAJ, OASPA and WAME. The average number of obtained penalty points was 6, where 149 (57.5%) journals received  $\leq 6$  points and 110 (42.5%) journals  $\geq 7$  points. Only 4 journals met all criteria and did not receive any penalty points. Most of the journals did not comply with the criteria declaration of Creative Commons license (164 journals), affiliation of editorial board members (116), unambiguity of article processing charges (115), anti-plagiarism policy (113) and the number of editorial board members from developing countries (99). The research shows that JCR cannot be used as a whitelist of journals that comply with the criteria of transparency and best practice in scholarly publishing.

**Key words:** biomedical journals – ethical rules of scientific publishing – Journal Citation Reports – open access – predatory journals – Web of Science

## Dodržování etických pravidel ve vědeckém publikování v biomedicínských Open Access časopisech indexovaných v Journal Citation Reports

### Souhrn

Studie zjišťovala dodržování kritérií transparentnosti a dobré praxe ve vědeckém publikování definovaných COPE, DOAJ, OASPA a WAME v biomedicínských Open Access časopisech indexovaných v Journal Citation Reports (JCR). Z JCR bylo excerpováno 259 Open Access časopisů a na jejich webech ručně ověřeno plnění 14 kritérií transparentnosti a dobré praxe ve vědeckém publikování. Časopisy obdržely penalizační body za každé nedodržení kritéria definovaného COPE, DOAJ, OASPA a WAME. Průměrný počet přidělených penalizačních bodů byl 6, přičemž 149 (57,5 %) časopisů získalo  $\leq 6$  bodů a 110 (42,5 %) časopisů získalo  $\geq 7$  bodů. Pouze 4 periodika splnila všechna kritéria a nezískala žádný penalizační bod. Nejvíce časopisů nedodrželo kritéria deklarace Creative Commons (164 časopisů), afiliace členů redakční rady (116), jednoznačnosti autorských poplatků (115), antiplagiátorské politiky (113) a počtu členů redakční rady z rozvojových zemí (99). Výzkum ukazuje, že JCR nelze používat jako whitelist časopisů dodržujících kritéria transparentnosti a dobré praxe ve vědeckém publikování.

**Klíčová slova:** biomedicínské časopisy – etická pravidla vědeckého vydávání – Journal Citation Reports – open access (otevřený přístup k vědeckým informacím) – predátorské časopisy – Web of Science

### Introduction

At present, research funding in the European Union from the Horizon 2020 programme and public funds in Australia, Canada, Great Britain, and the United States comes on

the condition of publishing the research results openly, either through self-archiving or publishing in Open Access (OA) journals [1,2]. This condition is fulfilled especially by publishing in institutional repositories, and

a number of authors publish in OA journals with the aim of improving their professional prestige and citation rates [3]. However, with regard to the current problem of predatory journals [4–6] there is a need to choose such an OA journal which complies with the criteria of transparency and best practice in scholarly publishing (hereinafter “the criteria of best practice”) set by the Committee on Publication Ethics (COPE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA) and the World Association of Medical Editors (WAME) [7–10]. At present, these are world-renowned authorities referred to by authors and publishers.

The criteria of best practice include ensuring the quality of the review process, a clear determination of article processing charges (APCs), the declaration of OA and Creative Commons license (CC), as well as an international editorial board made up of experts in the respective field, correct information about the journal's indexing primarily in databases such as Web of Science, Scopus, Medline PubMed and ERIHPLUS and their citation metrics (impact factor, SNIP, SJR, CiteScore), and transparent information about the administration of the given journal (main editor, affiliation of editorial board members, contact information of the main editor or editorial board). Unfortunately, there have been a number of cases when authors did not verify compliance with the criteria of best practice and they published in journals with poor editorial efforts or even in predatory journals, as a consequence of which these authors' prestige and also the results of their research were questioned [4,6,11].

Despite the need to verify a journal's compliance with the criteria of best practice [12,13], due to the time demands that such checks impose, it cannot be expected that authors will perform them themselves because of the workload of their own research and associated administration or even teaching duties [6,14]. A recent survey among scientists from Italy showed that despite having doubts about the quality of some periodicals, scientists have sent their manuscript to be published in them [15]. After all, in practice we have also encountered scientists who, instead of consulting on the matter beforehand, submitted an article of theirs to a journal and were unpleasantly surprised by the instructions to pay APCs, and their discovery that the periodical is not in fact indexed in Web of Science, and the Journal Citation Reports (WoS/JCR). Authors therefore rely in particular on the databases WoS/JCR, Scopus, MEDLINE, and DOAJ and consider these so-called whitelists of quality periodicals. They trust journals which claim that they are indexed in some of these databases [16–19]. However, as some studies have shown, all of these databases include journals which do not comply with the criteria of best practice, and their titles appear on Beall's list of predatory journals. For example, a study from the University of Barcelona identified 39 journals in the database WoS and 56 journals in the Scopus that were on Beall's list [20]. Macháček and Srholec [21] found by compar-

ing Beall's list with the content of Scopus that in 2015, the Scopus database listed approximately 60 000 articles (3%) published in journals indexed on Beall's list. According to the aforementioned study on a survey among Italian scientists, WoS contains 14 journals and Scopus 284 journals that were present on Beall's list [15]. These findings are problematic despite their importance, because they are not based on the analysis of the journals as such, but rather on a mechanical comparison of the contents of the databases with Beall's list. His list has been questioned in the past due to, for example, Beall's alleged bias towards OA journals and his preference for journals from prominent publishing houses, especially Elsevier [22], the controversial inclusion of journals from the publisher Frontiers on his list [23], or the generalized inclusion of journals from developing countries [24].

In order to more accurately detect journals which do not comply with the criteria of best practice in some of the above-mentioned databases, these criteria must be checked directly in the journal. Shamseer et al [12] have recently compared randomly chosen titles from Beall's list, OA journals from PubMed, and subscription periodicals and found that all three groups contain journals violating some of the criteria of best practice. Not even this study answered the question of whether any of these databases can be used as a whitelist, not even the PubMed database, despite the fact that this database is not subject to such strict rules as MEDLINE [25].

## Aims of the study

Under circumstances mentioned above and also considering the fact that scientists use WoS as the most preferred source of information, or more precisely JCR due to allocation of impact factor, this study aims to verify whether biomedical OA journals indexed in these databases follow the criteria of best practice. Similarly as Shamseer et al [12], we also assessed selected criteria such as the average length of the review process, the completeness of information about the editorial board, a clear declaration of the means of OA and Creative Commons (CC) license, etc. The subject of this analysis were biomedical journals because they and their authors are most often targeted by predatory publishers [4, 26]. The aim of this study, however, is not to determine whether some of the OA journals in the JCR are predatory journals, but whether they follow the criteria of best practice set by COPE, DOAJ, OASPA and WAME and also whether authors planning to publish in an OA journal with impact factor can use the contents of JCR as a whitelist.

## Methods

### Defining the criteria

COPE, DOAJ, OASPA and WAME define 16 principles of transparency which should be followed by the publishers and editors of journals [27]. For the purpose of our study, we have taken up these principles and, ac-

**Table 1. Summary of criteria with the amount of penalty points and the number of journals which obtained them**

principles of transparency	criterion	parameters for criterion	penalty points	number of journals	% of journals
web site	true information on metrics from WoS/Scopus	true/none	0	259	100.00
		information of both metrics, but only one is true	1	0	0.00
		false information about both metrics	2	0	0.00
web site	proclamation of indexing in WoS/Scopus/ERIH/Medline/DOAJ	true proclamation/No proclamation	0	236	91.12
		proclamation of two or more databases, but some are false	1	22	8.49
		false information about all the listed databases	2	1	0.39
name of journal	name is similar to a previously published journal	no	0	223	86.10
		yes	2	36	13.90
name of journal	journal states the ISSN on its website	yes	0	232	89.58
		no	2	27	10.42
peer review process	description of Peer-Review	yes	0	219	84.56
		no	2	40	15.44
peer review process	review time	6 weeks or more	0	188	72.59
		3–5 weeks	1	18	6.95
		less than 2 weeks/inaccessible full-texts/missing date of peer-review	2	53	20.46
governing body	percentage of editorial board members from developed countries	66% or more	0	160	61.78
		34–65%	1	16	6.18
		33% and less	2	83	32.05
governing body + editorial team/contact information	affiliation of editorial board members	full affiliation	0	143	55.21
		only city/country name, or only institution name	1	64	24.71
		no affiliation/not available	2	52	20.08
editorial team/contact information	email address of the editor	institutional e-mail	0	176	67.95
		general e-mail provider (e.g. gmail.com)	1	51	19.69
		contact form/not available	2	32	12.36
copyright + access	apparent declaration of manner of OA	yes, with a whole sentence	0	179	69.11
		partially (e.g. only a logo/banner)	1	20	7.72
		no	2	60	23.17
copyright	declaration of Creative Commons	yes, with a whole sentence	0	95	36.68
		partially (e.g., a link to the publisher's website)	1	64	24.71
		no	2	100	38.61
author fees	unambiguous determination of article processing charges	yes	0	144	55.60
		ambiguous (e.g. price per published page)	1	52	20.08
		no	2	63	24.32
process for identification of and dealing with allegations of research misconduct	anti-plagiarism policy	yes	0	146	56.37
		no	2	113	43.63
archiving	accessibility of full texts	yes	0	257	99.23
		partial restriction	1	2	0.77
		no	2	0	0.00

cording to their description defined a total of 14 criteria based on 10 out of 16 principles of transparency (table 1). While defining the criteria we have adhered to the requirements specified in each principle – e. g. the Review Time and Description of Peer-Review criteria were applied while the Peer Review Process Principle (which requires a clear designation of reviewed articles and the course of the peer-review process) was being evaluated. Another principles were excluded for various reasons. Ownership and management information is redundant because the name of a journal publisher is already included in each JCR record. Conflict of interest can be claimed but is unverifiable for us, as the responsibility for avoiding it lies especially with the authors. Advertising is a principle out of our scope because we evaluate criteria strictly related to the publishing process, management, financial model or contacts details and not matters concerning promotion and advertisement. Periodicity is questionable due to current trend of immediately publishing articles instead of binding them to issues (e.g. BMC journals). And direct marketing is unverifiable because we have no access to information sent to contractors. The 14 mentioned criteria are rated on a scale 0–1–2 and 0–2. 0 points were assigned for the fulfilment of the criterion and 1 or 2 points as a penalty for partial or complete non-compliance with the criterion. In the event that it violated criteria of best practice, a journal could gain a maximum of 28 penalty points.

Besides a criterion “Name is similar to a previously published journal” a criterion “Journal states the ISSN on its website” is also used although according to Harzing and Adler [16] the use of an ISSN does not guarantee the quality of a journal because an ISSN may be easily assigned. An ISSN is important for unambiguously identifying a journal (as proven by the cases of two journals with an identical name – e.g. a Japanese journal Biomedical Research with pISSN 0388–6107 and eISSN 1880–313X vs a British journal Biomedical Research with pISSN 0970–938X and eISSN 0976–1683).

Other important criteria are citation metrics (“True information on metrics from WoS/Scopus”) and a journal’s indexing in the Web of Science and Scopus (“Proclamation of indexing in WoS/Scopus/ERIH/Medline/DOAJ”), which motivate authors to publish in journals included in these databases for reasons of professional prestige and keeping records of citation impact [3]. The length of peer-review (“Review time”) also helps determine the quality of the journal, i.e. an unusually quick peer-review process casts doubt on the quality of the journal [11,28]. A predominance of editorial board members from developing countries (“Percentage of editorial board members from developed countries”) can, according to the OECD, be a cause of concern because of the possible low level of their expertise due to the lower economic and technological level of development of these countries [5,16,19,29,30].

Compliance with the criteria was first examined on the journal’s respective website and if not found there

on the various pages therein (e.g. if an e-mail address was not found on the page “Contact”, other pages such as “About us”, “Author Guidelines”, etc. were checked). A special approach was required only by the two criteria of length of peer-review and the similarity of the journals’ names. The length of peer-review was determined according to the time between the received date and the accepted date in 10 randomly chosen articles in the current issue of a journal, while the common 6-week period of peer-review [28] was divided equally and evaluated according to the scale 0–1–2 (0 = 6 weeks or more, 1 = 3–5 weeks, 2 = 2 weeks or less). When verifying the criterion “Name is similar to a previously published journal”, penalty points were assigned to the journal when, after entering the name of the examined journal into Google, a journal with a similar name appeared on the first page. This approach was chosen with regard to the common practice that a user would primarily search via the most widely used search engine.

### Journals selection

When preparing a list of OA journals for analysis, on March 8, 2017 we exported from JCR a list of 4 428 journals that are assigned to one of the biomedical disciplines or a related field, such as biochemistry, biophysics, biotechnology, etc. We compared this list according to ISSN with the content of the database Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD) administered by the International Centre for ISSN and UNESCO [31]. In this way we identified OA journals, because OA journals in the JCR do not always have the attribute of OA stated correctly. The original list of JCR was thus reduced to 620 OA journals from which we excluded journals marked with SEAL (130 journals) and a green tick (215) based on the comparison with the database DOAJ [32]. These labels were given by the administrators of DOAJ to journals complying with the criteria of best practice. DOAJ is considered by organizations such as OASPA and WAME to be a trustworthy database of OA journals [33,34].

In this way we created a list of 275 journals, on the websites of which we manually verified the information relevant for the established criteria (table 1) in the period between March 26 and May 24, 2017. Later between December 11 and 13, 2017, the description of the peer-review process and the anti-plagiarism policy were examined. Unlike the aforementioned studies [12,15,20,21], which compared the content of databases with Beall’s list, we verified compliance with the individual criteria of best practice manually. Due to the time-consuming nature of the analysis (20–30 minute per journal), the individual journals were checked by one librarian while another librarian subsequently verified journals where breach of criteria was ascertained. It was only necessary to correct the following criteria: True information on metrics from WoS/Scopus (1 correction), Anti-plagiarism policy (8 corrections) and Description of peer-review process (5 corrections). Findings from the websites of the journals were recorded as points in Google

Forms for easier recording during the inspection, so that the state of the journals' websites may be traced back to the time of their inspection in the Internet Archive by those interested (appendix A [47]). Based on data from JCR, we added to the resulting table for each journal information about its publisher for the purpose of finding publishers adhering to the criteria of best practice. In order to better illustrate the obtained penalty points by the well-known publishers, we created a visualization of the journals using a scatter plot with the use of the statistical software R version 3.4.1.

## Results

An analysis of 259 journals out of 275 was performed due to the fact that from the remaining 16 journals, 13 were not in fact OA journals and 3 had ceased publication. From the 259 analyzed journals, only the journals International Journal of Biological Sciences, International Journal of Circumpolar Health, MEDICC Review and Theranostics met all the criteria, while the journal Leprosy Review (table 2) received the most penalty points (20). The average number of penalty points given to journals was 6, where 149 (57.5%) journals received 6 points or less and 110 (42.5%) journals 7 or more points. 246 (95.0%) journals received less than half the possible penalty points (154 and less out of 28), while 13 (5.0%) journals received 15 or more points from the possible maximum of 28 points.

An overview of achieved penalty points in journals from the well-known publishers compared to other publishers is shown in figure 1. The figure indicates that none of the journals from the well-known publishers achieved more than half of the possible penalty points. However, four journals achieved more than average number of penalty points; specifically one journal from Elsevier (Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine – 14 points), two journals from Springer (AAPS Journal – 12 points, Indian Pediatrics – 10 points), and one journal from Wiley (World Psychiatry – 12 points). The best result was obtained by BMC as most of the journals from this publisher (33 out of 46) had only 1 penalty point and 13 other journals had 4 or less penalty points.

Most of the journals did not comply with the following criteria: declaration of CC (164 journals, 63.3%), complete affiliation of editorial board members (116, 44.8%), unambiguously stated APCs (115, 44.4%), anti-plagiarism policy (113, 43.6%) and prevalence of editorial board members from developed countries (99, 38.2%). Although OA journals were analyzed, 60 (23.2%) did not clearly state their OA publishing model. Two journals (Noise & Health and Acta Endocrinologica) did not offer complete access to full texts. Noise & Health offers articles in HTML format for free, but access to the PDF format requires paying a per-article fee of \$ 20. Moreover, when checking the length of peer-review a non-functional link to the article "Effect of Filters on the Noise Generated by Continuous Positive Airway

Pressure Delivered via a Helmet" (2017, vol. 9, iss. 86) was found. Acta Endocrinologica makes articles accessible only to registered users who have previously registered on the journal's website for free.

Ninety-five (36.7%) journals declared the CC license terms on their websites, while 64 (24.7%) journals stated the license terms on the website of their publisher and 100 (38.6%) did not state license terms at all. An anti-plagiarism policy was stated by 146 (56.4%) journals either as a declaration that delivered manuscripts are checked with plagiarism detection software, by adhering to the criteria of best practice set by COPE or WAME, or at least by a commitment to reject plagiarized documents. By contrast, 113 (43.6%) journals did not state any anti-plagiarism policy.

The contact information of the editor-in-chief was stated by 176 (68.0%) journals, while 51 (19.7%) titles provided only the contact information of the publisher and 32 (12.4%) journals do not provide any contact information. With regard to the affiliation of the editorial board members, 143 (55.2%) journals provided complete data, while 64 (24.7%) gave only the name of the institution or city/country, and 52 (20.1%) state no such information. Almost a third of the journals (83) had 33%

**Table 2. The ten journals with the lowest and highest number of penalty points, respectively**

order	name of the journal	total sum
1	International Journal of Biological Sciences	0
2	International Journal of Circumpolar Health	0
3	MEDICC Review	0
4	Theranostics	0
5	Annals of Surgical Treatment and Research	1
6	Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju- Archives of Industrial Hygiene and Toxicology	1
7	Cancer Research and Treatment	1
8	Clinical Proteomics	1
9	Globalization and Health	1
10	Gut Pathogens	1
	(...)	
250	Family Medicine	16
251	Hong Kong Journal of Paediatrics	16
252	Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana	17
253	Acta poloniae pharmaceutica	17
254	Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante	17
255	Biomedical Research	18
256	Danish Medical Journal	18
257	Health Reports	18
258	Hong Kong Journal of Emergency Medicine	18
259	Leprosy Review	20



or less people from developed countries in their editorial boards [30]. Moreover, these journals violated the criteria of best practice more often, because, on average, they received 10 penalty points, while journals with 66% or more members from developed countries received on average 4 penalty points. This was similar with 52 (20.1%) journals with editorial boards, whose members or at least half of them had no affiliation mentioned (15 without editorial board, 33 with members without affiliation and 4 with at least half of the members without affiliation). Journals stating the full affiliation of their editorial board members had on average 4 penalty points, while the above-mentioned 52 journals with members without affiliation received 11.

Article processing charges were clearly stated by 144 (55.6%) journals, 40 of which were free of charge and 104 had an average fee of \$ 1,626. On the other hand, 63 (24.3%) journals did not provide any information on APCs and 52 (20.1%) titles did not state APCs unambiguously. Journals violating this criterion also did not comply with other criteria, because they received on average 10 penalty points, while periodicals with clearly stated APCs had only 4 penalty points.

A description of peer-review was not given by 40 (15.4%) journals, while the rest of the journals provided at least a brief wording that articles sent to the editors undergo a double-blind peer review. In 53 (20.5%) journals the length of peer-review was shorter than 2 weeks, or it could not be verified due to unstated or incomplete dates of peer-review.

When examining the similarity of journals' titles, it was found that 36 (13.9%) journals had a name similar to another one, with the name differing by a change or addition of one or two words. For example, the names

World Journal of Surgical Oncology and Cell Journal resemble the European Journal of Surgical Oncology and Cell from the publisher Elsevier, while the Journal of Internal Medicine and Journal of Neurogastroenterology and Motility are similar to Internal Medicine and Neurogastroenterology and Motility from the publisher Wiley. Besides the title of the journal, the stating of an ISSN was also examined as an identifier; 27 (10.4%) journals did not provide their ISSN anywhere on their websites.

Regarding the next criterion, proclamation of indexing in databases, out of 236 journals 203 correctly stated their indexing in WoS/JCR, 161 in Scopus, 124 in MEDLINE and 105 in DOAJ. From the remaining 23 journals, 20 periodicals falsely stated their indexing in DOAJ, 2 in MEDLINE and 1 in both of these databases. As regards the citation metrics, none of the journals provided false information about the metrics used in JCR and Scopus, but 37 titles stated Index Copernicus metrics.

### Discussion

Like previous studies [12,15,20,21], also the results of our analysis confirmed that JCR includes OA journals which do not comply with some of the criteria of best practice in scholarly publishing. The results showed that a significant majority of the journals received less than half of the possible penalty points, but also that – with the exception of four titles – all other journals failed to meet some criteria of best practice.

### Declaration of OA and CC license

When examining the criteria of Declaration of OA and CC license as directly related to the Open Access policy, we found that 69.1% of the journals state the nature of OA and 36.7% of them specified the CC license. By con-

**Figure 1. Overview of penalty points obtained by journals from the well-known publishers. The size of the dots corresponds to the number of journals with the achieved penalty point**



NPG – Nature Publishing Group OUP – Oxford University Press T&F – Taylor & Francis



trast, Shamseer et al observed that 95% of OA journals stated the nature of their OA and 90% of them stated the CC license [12]. This significant discrepancy is certainly caused by different samples of analyzed OA journals and not even a less strict evaluation of both criteria would change it. In fact, according to the OASPA, open access and copyright policies should directly form part of the instructions to authors [9] and therefore all 46 journals from BioMed Central (BMC) received one penalty point for stating the CC license on their respective publishers' websites instead on their own. When assessing the criteria more moderately and counting BCM journals to those which comply with the criterion of CC license, not 36.7% but 54.1% of journals would meet this criterion. Even so, the results point to the fact that almost half of the journals publishing under an OA model do not inform the authors about their licensing terms. It is in the interest of authors to know the license terms, and to have an overview of how the results of their research may be used by other authors. Therefore, it was surprising to find that the above-mentioned journals *Noise & Health* and *Acta Endocrinologica* make it complicated for users to access the full texts of their articles. Especially in the case of *Noise & Health* it was surprising that, despite the declaration of a CC license, this journal provides access only to full texts in HTML format for free, but access to the PDF version requires payment of a fee.

### Peer-review process

Similarly, some journals were not transparent in providing information on the peer-review process, which is otherwise a generally recommended criterion of best practice [27]. However, the results have shown that 40 (15.4%) journals do not provide a description of peer-review, not even by stating a brief notice of double-blind peer-review. In fact, such a notice should guarantee independent evaluation of the articles by reviewers without any intervention from the part of the publisher's owners [9]. In this connection, we found that 12 out of these 40 journals do not state in their articles the dates from the peer-review process, especially the received date and the accepted date. Therefore, the authors and readers of these journals do not have any information on the progress of the peer-review and its quality. After all, it is not surprising that these 12 journals received a significantly higher average number of penalty points (14) than the average (6) of all the periodicals.

With regard to the criteria of best practice and especially transparency of peer-review, it is necessary to require the publication of the above-mentioned dates of the progress of peer-review. In this era of electronic communication between editors and authors, these dates can be easily recorded and therefore also published in articles. Yet, our analysis showed that 53 (20.5%) journals either do not provide these dates at all, or state them only incompletely (e.g. only the accepted date, or month and year). In fact, a peer-review lasting usually 6 weeks shows the care which both editors and authors devote

to the manuscript [28,29,35]. Besides the above-mentioned 53 journals without peer-review dates, we found 18 (6.9%) journals in which the majority of articles underwent a review process shorter than 6 weeks. It was surprising that titles published by prestigious publishing houses or their daughter companies were also among journals with short peer-review or none at all (11 journals from Medknow, *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine* from Elsevier, *World Psychiatry* from Wiley, *Genome Biology and Evolution* from Oxford University Press). One could certainly argue that these findings are based merely on the number of days, that the scientific quality of the examined articles is not reflected, and this quality itself may have sufficed for the editor to accept the article. If that is the case, this should be clearly stated and justified next to the article so that readers and potential authors have no doubts about the quality of the work of both the editor and editorial board. In other words, an open peer-review process with the published assessment of the reviewers and any possible responses from the authors would be completely transparent. Unfortunately, our analysis revealed that from the 165 publishers of the journals analyzed, open peer-review is only performed by BMC (its 46 journals received on average 1.5 penalty points). Open peer-review is not, of course, an automatic guarantee of a journal's quality, but it serves as an impulse for improving the editorial efforts and, consequently, boosts the professional quality of the journal [11]. At the same time, open peer-review can motivate authors to draw up their manuscripts more thoroughly in order to avoid their reputation being threatened by reviewers' comments on trivial mistakes in their article. This will of course save editors a lot of work when returning the articles for revision and reviewers will not have to read so many articles with deficiencies. Furthermore, publishers can thus ensure that the author has no doubts about a possible bias on the part of any of the reviewers.

### The antiplagiarism policy

Similarly to the progress of peer-review, the anti-plagiarism policy of a journal must be transparent. However, we found that almost half (113) of the analyzed journals do not provide any information about this policy on their websites. The rest of the titles either state that an article will be automatically rejected if it proves a plagiarism or, even better, declare that they use plagiarism detection software. Periodicals from well-known publishers were surprisingly also among those journals with no anti-plagiarism policy (*World Psychiatry* and *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* from Wiley, *Molecular Therapy* from Nature Publishing Group) and 17 journals from the Medknow publisher, whose parent company is Wolters Kluwer. The high percentage of journals without an anti-plagiarism policy is surprising, as there is a risk that publishers create fertile ground for authors to repeatedly publish the same results of their research or unoriginal work.

## Editorial boards

In connection with the anti-plagiarism policy, the importance of the professional background of journals represented by their editorial boards emerges. If members of the editorial board are recruited from experts in the respective discipline, then not only will their professional knowledge reduce the risk of publishing a plagiarism, but also the quality of the professional evaluation of delivered articles will be secured. Therefore, journals not revealing the affiliation of their board members poses a problem, because readers and authors cannot unambiguously identify its individual members and be assured of their expertise. While Shamseer et al [12] found complete affiliation in 88% of journals, in our set only 55.2% of periodicals provided this information. From all 259 analyzed journals, nearly a third (83) had an editorial board containing 33% or fewer people from developed countries [30]. Currently, a majority of people from developing countries in an editorial board is a cause of concern about low quality of editorial work due to the lower economic and technological level of development in those countries [5,16,19,29]. Harzing and Adler [16], however, assume that under conditions of globalization, the number of representatives from developing countries in the editorial boards of OA journals will increase over time. This is certainly a correct course for the professional development of editorial board members in the field of scientific publishing, but at the same time publishers from developing countries must make efforts to recruit people from developed countries into their editorial boards. Our findings namely indicate that in the journals which have more than 66% of people from developing countries in their editorial boards, a larger number of violations of publishing rules occur. With the average number of 6 penalty points, journals with the majority of people from developing countries received an average of 10 points, and titles with the majority of people from developed countries received 4 points.

When considering the editorial board, the possibility of contacting the editorial board through the editor-in-chief must be made available to authors [7,9,34,36]. It turned out, however, that 32 (12.4%) journals do not provide this contact information and 51 (19.7%) titles provide only the contact information of their respective publisher. Overall, a third of the journals do not allow potential authors to contact the editorial staff directly. Nevertheless, it is in the interest of the publisher itself to provide contact information for editorial staff, because authors may consult editors on their manuscript directly before sending it in, and in this way they can eliminate the risk of the editorial staff rejecting the article and they can shorten the time between the writing of the article and its publishing by avoiding redundant revisions to the manuscript.

## Article processing charges

When examining information on APCs, it became apparent that 115 (44.4%) from the 259 analyzed journals

do not mention the amount of APCs at all, or they do not define them clearly by a clear calculation according to the number of pages in the resulting publisher's version of the article. Although calculation of APCs according to the number of pages is commonly used in OA journals [37], it is an ambiguous procedure, because authors cannot influence the subsequent typesetting of the article and so the price derived in this way. With regard to the fact that ambiguously stated APCs are today connected with predatory journals [16,38], it is in the interest of publishers to define their APCs very clearly so that they don't risk potential authors interpreting ambiguously provided APCs as a sign of a predatory journal.

## Citation metrics and indexation in databases

Violation of best practice in the criteria citation metrics and indexation in databases may also be confusing, especially for authors. Although these criteria are specified only by WAME editors [10,39] and in the case of the citation metrics also in the DOAJ [36], these are the important attributes of a journal for authors. That is because authors are encouraged to publish in journals indexed in WoS and Scopus by their institutions [15,17,40], and they are therefore interested in a journal's citation metrics and indexing in databases when choosing a journal for publication. Although none of the analyzed journals lied about their indexing in JCR and WoS/Scopus, 23 journals from 21 publishers (twice Medknow) stated untrue information on being indexed in MEDLINE and DOAJ. This may have two causes: either publishers intend to confuse authors and attract them to publish in their journals, or they fail to keep information about their journals up to date. In any event, by failing to meet this criterion publishers harm the reputation of their journals and run the risk that authors will not be interested in their journals. Moreover, some publishers connect their journals with the database Index Copernicus (IC) and its metrics Index Copernicus Value (ICV), which are considered dubious [12,38]. We noted that use of ICV metrics was declared by 8 (3.1%) journals and indexation in the IC by 45 (17.4%) journals (out of which 14 titles are published by Medknow). Although the ICV and IC were allegedly created within a project financed from European Union funds [41], not only can this project not be found in the EU database [42] and its ICI Journal Master List imitates with its name the Master Journal List from WoS [43,44], but it also has a controversial method for computing ICV. According to this method, a journal may reach in the overall evaluation a maximum of 100 points, but the total sum of points that can be obtained in the categories Quality, Stability, Digitization, Internationalization of the journal and Expert assessment is 127 [45]. In spite of these details being publicly available on the IC website, it is surprising that some publishing houses continue to state IC and ICV and risk loss of trust because they have insufficiently verified the source in which they index their journal.

## Similarity between journals' titles

Finally yet importantly, a similarity between journals' titles may be confusing for authors, because they can mistake a prestigious title complying with criteria of best practice for another one with lower editorial quality. During the analysis, we found that 36 journals have a name similar to that of another title. Nevertheless, at present, imitation of names is interpreted as an effort by a journal to confuse the author and entice him or her to publish in it, and thus as non-compliance with best practice criteria [19,38]. Walt Crawford, however, questions this because in case of highly specialized journals using a completely original name may not be always possible [22]. This fact was also confirmed in our analysis, in which we discovered similarities in the names of journals that have been published for decades (appendix B [47]). With regard to our method of verifying the similarity of journals' names, our results may be questioned, but on the other hand this is a criterion defined by COPE, DOAJ, OASPA and WAME and the chosen method is the easiest solution for users. We have therefore checked what would happen were this criterion excluded; only the journals Indian Journal of Medical Microbiology, Iranian Journal of Radiology, Korean Circulation Journal would gain less than the average 6 penalty points and the journals Nagoya Journal of Medical Science and Hong Kong Journal of Paediatrics would receive less than half of the possible penalty points (14 or less). In any event, our findings confirmed the necessity of stating an ISSN to ensure unambiguous identification of journals.

## Conclusion

The results of the analysis of 259 OA biomedical journals in the JCR have shown that with the exception of 4 journals, all others violate at least one criterion determined by COPE, DOAJ, OASPA and WAME, and our results confirmed previous findings. With regard to findings concerning anti-plagiarism policy, journals' indexing in databases, and citation metrics, it was proven that not even a well-known publishing house is a guarantee that the criteria of best practice are met. The results also show that the JCR content cannot be used as a whitelist; quite the opposite, it is indispensable that authors, before submitting their manuscript to the editors, verify whether the journal meets the criteria of best practice in scholarly publishing. Such verification should be assisted by librarians, who are information specialists well versed in the field of electronic information sources and identification of technical data on journals. Librarians can not only provide recommended training for authors [5,6], they should also offer a new service for authors, i.e. verification that journals comply with rules of publishing. In performing such an analysis, librarians would of course verify only the formal requirements of a journal and the authors themselves should assess this information together with the professional quality of the journal and decide whether that journal is appropriate for their article.

The administrators of WoS/JCR must proceed more strictly not only when including new journals in their databases but also during repeated checks of journals that are already indexed. For example, DOAJ is aware of this fact and has been re-examining indexed journals since 2014. Because of non-compliance with the publishing rules, hundreds of titles have been excluded from this database [46]. The same attitude towards the content of their databases should be adopted by the administrators of WoS/JCR (as well as by the administrators of Scopus and MEDLINE), if they want to maintain their reputation as reliable sources of information on prestigious scientific journals.

The requirement to improve their work relates also to the publishers of the journals if they want to compete with traditional subscription journals. They must offer some added value, which may be this complete transparency of information about the journal as a guarantee of a professional and objective approach to manuscripts submitted by authors (especially open peer-review, clearly stated APCs and identifiable editorial board members).

## References

1. Baruch Y, Ghobadian A, Özbilgin M. Open Access – the Wrong Response to a Complex Question: The Case of the Finch Report. *Br J Manag* 2013; 24: 147–155. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1467-8551.12016>>.
2. European Commission. H2020 Programme: Guidelines to the Rules on Open Access to Scientific Publications and Open Access to Research Data in Horizon 2020 (version 3.2). Brussels: European Commission 2017 [cit. 2017–06–16]. Available on WWW: <[http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/grants\\_manual/hi/oa\\_pilot/h2020-hi-oa-pilot-guide\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/grants_manual/hi/oa_pilot/h2020-hi-oa-pilot-guide_en.pdf)>.
3. Gargouri Y, Hajjem C, Larivière V et al. Self-selected or mandated, open access increases citation impact for higher quality research. *PLoS One* 2010; 5(10): e13636. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013636>>.
4. Harvey HB, Weinstein DF. Predatory Publishing: An Emerging Threat to the Medical Literature. *Acad Med* 2017; 92(2): 150–151. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACM.0000000000001521>>.
5. Kahn M. Sharing your scholarship while avoiding the predators: guidelines for medical physicists interested in open access publishing. *Med Phys* 2014; 41(7): 070401–070401. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1118/1.4883836>>.
6. Nelson N, Huffman J. Predatory Journals in Library Databases: How Much Should We Worry? *Ser Libr* 2015; 69(2): 169–192. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1080/0361526X.2015.1080782>>.
7. COPE. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors, version 4. United Kingdom: Committee on Publication Ethics 2011. [cit. 2017–05–22]. Available on WWW: <[https://publicationethics.org/files/Code\\_of\\_conduct\\_for\\_journal\\_editors\\_Mar11.pdf](https://publicationethics.org/files/Code_of_conduct_for_journal_editors_Mar11.pdf)>.
8. DOAJ. Information for publishers. Directory of Open Access Journals. c2017 [cit. 2017–05–22]. Available on WWW: <<https://doaj.org/publishers>>.
9. OASPA. Membership Criteria. Open Access Scholarly Publishers Association. c2017 [cit. 2017–05–22]. Available on WWW: <<https://oaspa.org/membership/membership-criteria/>>.
10. WAME. WAME Professionalism Code of Conduct. World Association of Medical Editors. 2016 [cit. 2017–12–10]. Available on WWW: <<http://www.wame.org/wame-professionalism-code-of-conduct>>.
11. Wicherts JM. Peer Review Quality and Transparency of the Peer-Review Process in Open Access and Subscription Journals. *PLoS One* 2016; 11(1). [cit. 2017–05–18]. Available on DOI: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0147913>>.
12. Shamseer L, Moher D, Madueke O et al. Potential predatory and legitimate biomedical journals: can you tell the difference? A cross-sec-

- tional comparison. *BMC Med.* 2017 15(1): 28. [cit. 2017–05–18]. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0785-9>>.
13. Danevska L, Spiroski M, Donev D et al. How to Recognize and Avoid Potential, Possible, or Probable Predatory Open-Access Publishers, Standalone, and Hijacked Journals. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki* 2016; 37(2–3): 5–13. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/prilozi-2016-0011>>.
  14. Beall J. Predatory journals and the breakdown of research cultures. *Inf Dev* 2015; 31(5): 473–476. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1177/0266666915601421>>.
  15. Bagues M, Syllos-Labini M, Zinovyeva N. A walk on the wild side: an investigation into the quantity and quality of 'predatory' publications in Italian academia. *Scuola Superiore Sant'Anna – Institute of Economics*: Pisa: 2017. [cit. 2017–05–23]. (LEM Working Paper Series). Available on WWW: <<http://www.lem.sssup.it/WPLem/files/2017-01.pdf>>.
  16. Harzing AW, Adler NJ. Disseminating knowledge: from potential to reality – new open-access journals collide with convention. *Acad Manag Learn Educ* 2016; 15(1): 140–156. Available on DOI: <<https://doi.org/10.5465/amle.2013.0373>>.
  17. Yessirkepov M, Nurmashev B, Anartayeva M. A Scopus-Based Analysis of Publication Activity in Kazakhstan from 2010 to 2015: Positive Trends, Concerns, and Possible Solutions. *J Korean Med Sci* 2015; 30(12): 1915–1919. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1915>>.
  18. Gasparyan AY, Yessirkepov M, Diyanova SN et al. Publishing Ethics and Predatory Practices: A Dilemma for All Stakeholders of Science Communication. *J Korean Med Sci* 2015; 30(8): 1010–1016. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.8.1010>>.
  19. Ayeni PO, Adetoro N. Growth of predatory open access journals: implication for quality assurance in library and information science research. *Libr Hi Tech News* 2017; 34(1): 17–22. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1108/LHTN-10-2016-0046>>.
  20. Somoza-Fernández M, Rodríguez-Gairín JM, Urbano C. Presence of alleged predatory journals in bibliographic databases: Analysis of Beall's list. *El Prof Inf* 2016; 25(5): 730–737. Available on WWW: <[https://www.academia.edu/29168581/Presence\\_of\\_alleged\\_predatory\\_journals\\_in\\_bibliographic\\_databases\\_Analysis\\_of\\_Beall\\_s\\_list](https://www.academia.edu/29168581/Presence_of_alleged_predatory_journals_in_bibliographic_databases_Analysis_of_Beall_s_list)>.
  21. Macháček V, Srholec M. Predatory journals in Scopus. : IDEA CERGE-El: Praha 2017. 40 p. [cit. 2017–05–23]. Available on WWW: <[http://idea-en.cerge-ei.cz/files/IDEA\\_Study\\_2\\_2017\\_Predatory\\_journals\\_in\\_Scopus/files/downloads/IDEA\\_Study\\_2\\_2017\\_Predatory\\_journals\\_in\\_Scopus.pdf](http://idea-en.cerge-ei.cz/files/IDEA_Study_2_2017_Predatory_journals_in_Scopus/files/downloads/IDEA_Study_2_2017_Predatory_journals_in_Scopus.pdf)>.
  22. Crawford W. Ethics and Access 1: The Sad Case of Jeffrey Beall. *Cites Insights* 2014; 14(4): 1–14. Available on WWW: <<https://citesandinsights.info/civ/14i4.pdf>>.
  23. Bloudoff-Indelicato M. Backlash after Frontiers journals added to list of questionable publishers. *Nature* 2015; 526(7575): 613. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/526613f>>.
  24. Berger M, Cirasella J. Beyond Beall's List Better understanding predatory publishers. *Coll Res Libr News* 2015; 76(3): 132–135.
  25. Beall J. Don't Use PubMed as a Journal Whitelist. *Scholarly Open Access.* 2016 [cit. 2017–05–23]. Available on WWW: <<http://web.archive.org/web/20170114052258/https://scholarlyoa.com/2016/10/20/dont-use-pubmed-as-a-journal-whitelist/>>.
  26. Beall J. Best practices for scholarly authors in the age of predatory journals. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98(2): 77–79. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2016.0056>>.
  27. COPE, OASPA, DOAJ et al. Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. United Kingdom: Committee on Publication Ethics 2018 [cit. 2018–03–02]. Available on WWW: <[https://publicationethics.org/files/Principles\\_of\\_Transparency\\_and\\_Best\\_Practice\\_in\\_Scholarly\\_Publishingv3.pdf](https://publicationethics.org/files/Principles_of_Transparency_and_Best_Practice_in_Scholarly_Publishingv3.pdf)>.
  28. Nguyen VM, Haddaway NR, Gutowsky LFG et al. How long is too long in contemporary peer review? Perspectives from authors publishing in conservation biology journals. *PLoS One* 2015; 10(8): e0132557. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132557>>.
  29. Sharman A. Where to publish. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(5): 329–332. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2015.0003>>.
  30. OECD. DAC List of ODA Recipients. OECD: Paris 2016 [cit. 2017–06–07]. Available on WWW: <<http://www.oecd.org/dac/stats/daclist.htm>>.
  31. CIEPS. Download ROAD records. ROAD: Directory of Open Access Scholarly Resources. 2017 [cit. 2017–06- 16]. Available on WWW: <<https://www.isn.org/services/online-services/road-the-directory-of-open-access-scholarly-resources/>>.
  32. DOAJ. Frequently Asked Question: How can I get journal metadata from DOAJ? DOAJ: Directory of Open Access Journals. c2017 [cit. 2017–06- 16]. Available on WWW: <<https://doaj.org/faq>>.
  33. OASPA. Members. Open Access Scholarly Publishers Association. c2017 [cit. 2017–12–13]. Available on WWW: <<https://oaspa.org/membership/members/>>.
  34. WAME. Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. World Association of Medical Editors. 2015 [cit. 2017–12–10]. Available on WWW: <<http://www.wame.org/about/principles-of-transparency-and-best-practice>>.
  35. Mehrpour S, Khajavi Y. How to spot fake open access journals. *Learn Publ* 2014; 27(4): 269–274. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1087/20140405>>.
  36. DOAJ. Information for Publishers. DOAJ: Directory of Open Access Journals. c2017 [cit. 2017–06–16]. Available on WWW: <<https://doaj.org/publishers>>.
  37. Björk BC, Solomon D. Pricing principles used by scholarly open access publishers. *Learn Publ* 2012; 25(2): 132–137. Available on DOI: <<https://doi.org/10.1087/20120207>>.
  38. Beall J. Criteria for Determining Predatory Open-Access Publishers. 3rd ed. University of Colorado: Denver 2015 [cit. 2018–04- 14]. Available on WWW: <<https://web.archive.org/web/20170105195017/https://scholarlyoa.files.wordpress.com/2015/01/criteria-2015.pdf>>.
  39. Laine C, Winker MA. Identifying Predatory or Pseudo-Journals. WAME. 2017 [cit. 2017–06–10]. Available on WWW: <<http://www.wame.org/about/identifying-predatory-or-pseudo-journals>>.
  40. Carafoli E. Scientific misconduct: the dark side of science. *Rendiconti Lincei-Sci Fis E Nat* 2015; 26(3): 369–382. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12210-015-0415-4>>.
  41. Index Copernicus International. Centrum Badawczo Rozwojowe EN. Index Copernicus. 2017 [cit. 2018–01–23]. Available on WWW: <<http://www.indexcopernicus.com/index.php/en/168-uncategorised-3/509-centrum-badawczo-rozwojowe-en>>.
  42. European Commission. Projects. European Commission: Regional Policy: InfoRegio. 2017 [cit 2017–06- 16]. Available on WWW: <[http://ec.europa.eu/regional\\_policy/en/projects](http://ec.europa.eu/regional_policy/en/projects)>.
  43. Index Copernicus. ICI Journals Master List. Index Copernicus International. 2017 [cit. 2017–06–16]. Available on WWW: <<http://www.indexcopernicus.com/index.php/en/parametryzacja-menu-2/journals-master-list-2>>.
  44. Clarivate Analytics. Journal Search: Master Journal List. Clarivate Analytics. c2017 [cit. 2017–06–16]. Available on WWW: <<http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jloptions.cgi?PC=master>>.
  45. Index Copernicus. Evaluation methodology. Index Copernicus International. 2017 [cit. 2017–06- 16]. Available on WWW: <<http://www.indexcopernicus.com/index.php/en/parametrisation-1/journals-master-list-2/the-methodology-en>>.
  46. Marchitelli A, Galimberti P, Bollini A et al. Improvement of editorial quality of journals indexed in DOAJ: a data analysis. *Ital J Libr Inf Sci* 2017; 8(1): 1–21. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.4403/jlis.it-12052>>.
  47. Appendixes available on WWW: <<https://is.muni.cz/repo/1527916/>>.

**Mgr. Jiří Kratochvíl, Ph.D.**

✉ [kratec@ukb.muni.cz](mailto:kratec@ukb.muni.cz)

University Campus Library, Masaryk University Brno  
[www.muni.cz](http://www.muni.cz)

*Doručeno do redakce 18. 6. 2018*

*Přijato po recenzi 28. 8. 2018*



# Limitovaná ambulantní noční monitorace spánku u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe: Je dostatečně indikovaná?

Milan Sova<sup>1</sup>, Samuel Genzor<sup>1</sup>, Petra Palyzová<sup>2</sup>, Jana Zapletalová<sup>3</sup>, Amjad Ghazal Asswad<sup>2</sup>, Vítězslav Kolek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>LF UP v Olomouci

<sup>3</sup>Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci

## Souhrn

**Úvod:** Limitovaná ambulantní noční monitorace spánku (LANM) neboli měření flow (toků vzduchu) a saturace kyslíkem u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (Obstructive Sleep Apnea Syndrome – OSAS) je v dnešní době dostupnou metodou, kterou mohou provádět praktičtí lékaři a jednotliví ambulantní specialisté. V rámci tohoto jednoduchého screeningu se dají vyloučit osoby, které OSAS nemají, a tedy nemají být odeslány k vyšetření do spánkové laboratoře. V České republice nejsou dostupné údaje o tom, jaká část pacientů toto vyšetření podstoupí před vyšetřením ve spánkové laboratoři. **Cílem** této studie bylo zhodnotit procento pacientů, kteří ambulantně podstoupili u jednotlivých specialistů měření LANM, a zjistit, které parametry ovlivňují indikaci tohoto vyšetření. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 497 pacientů (363 mužů), průměrného věku  $55,5 \pm 12,3$  roku, kteří byli během roku 2017 vyšetřeni ve spánkové laboratoři FN Olomouc pro suspektní OSAS. Vstupně byly hodnoceny údaje o klinických potížích pacienta (přítomnost nadměrné denní spavosti, mikrospánků) a provedeno základní fyzikální vyšetření včetně měření antropometrických parametrů. U všech pacientů byla provedena noční monitorace spánku pomocí respirační polygrafie nebo videopolysomnografie. Dále bylo zhodnoceno, kolik pacientů podstoupilo měření LANM před odesláním do spánkové laboratoře a kolik pacientů z obou skupin bylo indikováno k terapii přetlakovým dýcháním (positive airway pressure – PAP; apnea-hypopnea index  $> 15$ ). Výsledky byly následně statisticky zpracovány pomocí softwaru IBM SPSS Statistics v22. **Výsledky:** Měření LANM bylo provedeno pouze u 96 pacientů (19,3 %), z nichž byl následně OSAS indikovaný k terapii PAP diagnostikován u 76 pacientů (79,0 %). U pacientů bez LANM (401 pacientů) byl OSAS indikovaný k terapii PAP diagnostikován u 227 (53,9 %) pacientů. Pacienti s provedeným LANM a bez LANM se lišili pouze ve věku ( $p = 0,03$ ) a nelišili se v ostatních parametrech (pohlaví, výška, hmotnost, BMI, obvod krku, obvod pasu, obvod boků a ESS) včetně udávané spavosti ( $p = 0,605$ ) a mikrospánků ( $p = 0,74$ ). **Závěr:** LANM je užívána u malého procenta pacientů. Její používání by mohlo snížit náklady na zdravotní péči a zkrátit čekací doby ve spánkových laboratořích.

**Klíčová slova:** ambulantní noční monitorace spánku – spánková apnoe

## Limited ambulatory night sleep testing in patients with a suspicion of sleep apnoea syndrome: Is its indication tenable?

### Summary

**Introduction:** Ambulatory sleep testing is nowadays an available diagnostic method, measuring air flow and blood oxygen saturation in patients with a suspicion of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). It can be performed by either a general practitioner or an ambulatory specialist in various fields. Using this simple screening method it is possible to exclude subjects without OSAS, who therefore do not require further sleep testing at a sleep laboratory. There is no published data regarding the use of ambulatory sleep testing by sleep laboratories in the Czech Republic. **The aim of this study** was to evaluate the proportion of patients examined by ambulatory sleep testing and to determine the factors influencing its indication. **Material and methods:** The study involved 497 patients (363 males) with an average age of  $55.5 \pm 12.3$  years. These patients were tested by the sleep laboratory at University Hospital Olomouc with a suspicion of OSAS. The clinical complaints of the patients were evaluated (e.g. excessive daytime sleepiness, microsleeps, etc.) along with a basic examination, including anthropometric parameter measurements, on admission to the ward. Whilst admitted, night sleep testing using respiratory polygraphy or videopolysomnography was performed in all patients. Furthermore, the number of patients that underwent ambulatory sleep testing prior to admission to the sleep laboratory and the number of patients

with an indication for positive airway pressure therapy (PAP) (apnoea-hypopnea index > 15) was assessed. The results were processed using the software IBM SPSS Statistics v22. **Results:** Ambulatory sleep testing was performed in only 96 patients (19.3 %). Among these patients, 76 (79.0 %) were diagnosed with OSAS with an indication for PAP. In the 401 patients who did not undergo ambulatory sleep tests, 227 (53.9 %) were diagnosed with OSAS with an indication for PAP. Patients who underwent ambulatory sleep tests and those who did not differed only in age ( $p = 0.03$ ). There were no significant differences in other parameters (sex, height, weight, BMI, circumference of neck, waist and hips, ESS), including sleepiness ( $p = 0.605$ ) and microsleeps ( $p = 0.74$ ). **Conclusion:** Ambulatory sleep testing is performed in only a small proportion of patients. Its use can reduce healthcare costs as well as waiting times for sleep laboratory tests.

**Key words:** ambulatory night sleep testing – sleep apnoea

## Úvod

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (Obstructive Sleep Apnea Syndrome – OSAS) je nejvýznamnější porucha dýchání ve spánku. Dle International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) je definován jako kombinace obstrukční spánkové apnoe nebo hypopnoe s dalšími příznaky a klinickými důsledky. Pro splnění kritérií musí být počet dechových událostí (Apnea-Hypopnea Index – AHI) > 5 s přítomnou symptomatikou, pokud je AHI > 15, přítomnost symptomatiky není k naplnění diagnózy vyžadována. Obstrukční apnoe je definována jako úplná zástava dechu s přítomným dechovým úsilím >10 s, hypopnoe pak jako snížení toku vydechaného vzduchu o 50 % s asociovanou hyposaturací  $\geq 3$  % anebo redukce toku vzduchu o 30 % s hyposaturací  $\geq 4$  % [1].

Klasickými denními příznaky je potom nadměrná denní spavost, únava a mikrosápky, nočními příznaky jsou chrápání a přítomnost apnoických pauz [1]. Dalším častým příznakem je noční močení. 28 % pacientů uvádí, že chodí močit 4–7krát za noc [2].

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je obezita, a to zejména obezita viscerální [3]. U obézních pacientů je nezbytné na přítomnost OSAS myslet a pacienty důkladně vyšetřit.

V rámci diagnostiky OSAS se uplatňují také dotazníkové systémy. Z dotazníků je v České republice je nejčastěji používána Epworthská škála spavosti (senzitivita 46 %, specifická 60 %) [4]. Dále je možno použít např. Berlínský dotazník (senzitivita 73 %, specifická 44 %) [4]. Jedním z nejnovějších skórovacích systémů je STOP-BANG dotazník (senzitivita 66 % a specifická 60 %) [5]. Tento systém hodnotí kromě denních a nočních příznaků i antropometrické parametry jako je BMI ( $> 35$  kg/m<sup>2</sup>), obvod krku ( $> 40$  cm), pohlaví (muž) a věk ( $> 50$  roků).

Z těchto údajů (senzitivita, specifická dotazníkových metod) je evidentní, že k určení pravděpodobnosti, že pacient bude mít spánkovou apnoe, nestačí pouhé dotazníkové vyšetření. S vývojem spánkové medicíny se také rozvíjí možnost limitované ambulantní noční monitorace – měření flow a saturace (LANM). V současné době je na našem trhu celá řada přístrojů (např. Somnocheck, ApneaLink a další), které je možné pro tento účel použít. Senzitivita a specifická obou přístrojů je na velice dobré úrovni pro AHI  $\geq 15$  (ApneaLink 91 %, resp. 95 % [6], Somnocheck 90 %, resp. 97 % [7]). Oproti polysomno-

grafickému vyšetření je výhodou zejména možnost provedení v domácím prostředí, a tedy nižší míra nespavosti ve srovnání s vyšetřením ve spánkové laboratoři [8]. Dalším pozitivem je možnost opakování vyšetření v krátkém časovém intervalu, pokud jsou pochybnosti o jeho validitě. Vyšetření může být na základě aktuálních doporučení spánkové společnosti [9] provedeno i lékařem bez specializace na somnologii a nevyžaduje složitou validaci lékařem či laborantem. Nevýhodou může být absence informace o tom, zda pacient spí anebo ne – je zde tedy limitace pro pacienty se současnou nespavostí. Částečnou limitací je také nepřítomnost laboranta – pokud dojde k odpojení některého senzoru, bude to zjištěno až při vyhodnocování záznamu. Tyto negativa jsou však plně kompenzována nízkou cenou a dostupností vyšetření.

Podle současné literatury nemáme dostatek údajů pro doporučení provádění plošného screeningu OSAS [10]. Zejména není jasné, zda budou pacienti přímo profitovat z včasného zahájení terapie. Tyto rozpaky jsou způsobeny zejména nedostatkem dat z randomizovaných studií. Nicméně vzhledem k prokázaným souvislostem mezi výskytem OSAS a arteriální hypertenzí [11], ischemickou chorobou srdeční [12] a cévní mozkovou příhodou [13] se dá předpokládat, že nejméně u některých skupin pacientů včasná diagnostika a terapie zlepšuje prognózu a celkovou kvalitu života.

Situace v České republice stran čekacích dob v jednotlivých spánkových laboratořích se mezi jednotlivými pracovišti liší, ale vždy se pohybuje nejméně v řádu měsíců. Kapacity spánkových laboratořích jsou tak naplněny a není velká tendence jednotlivých zdravotních pojišťoven spolupracovat s novými centry. I v takovéto situaci se často stává, že jsou do spánkových laboratořích odesíláni pacienti, kteří nemají příznaky OSAS a předtestová pravděpodobnost pozitivního výsledku je nízká. Při tom použití LANM by vyloučilo pacienty, kteří OSAS jistě nemají. Jaká část pacientů referovaných do spánkových laboratoř LANM podstoupí, není zcela jasné. Cílem této studie bylo zhodnotit procento pacientů, kteří ambulantně podstoupili u jednotlivých specialistů LANM, a zjistit, které parametry ovlivňují indikaci vyšetření.

## Soubor a metodika

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli během roku 2017 vyšetřeni ve spánkové laboratoři Kliniky plicních

nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc z indikace suspektního OSAS. Pacienti, kteří byli odesláni k vyšetření z důvodu nespavosti nebo dalších diagnóz, nebyli hodnoceni. Zařazeno bylo celkem 497 pacientů (73 % mužů), průměrného věku  $55,5 \pm 12,3$  roku. Byly získány základní antropometrické údaje, jako je výška, hmotnost, obvod krku, pasu, boků, pacienti vyplnili dotazník Epworthské škály spavosti (ESS) a cílenými dotazy byla zjišťována přítomnost nadměrné denní spavosti a mikrospánků.

Následně všichni pacienti podstoupili respirační polygrafii (Miniscreen 7, F+G, Německo) nebo kompletní videopolysomnografii (Alice 5, Respirationics, USA) a byli podle současných platných doporučení České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu případně indikováni k terapii přetlakovým dýcháním (PAP) [9]. Podle použití měření LANM (přístroje Somnocheck a ApneaLink) před noční monitorací spánku byl soubor následně rozdělen 2 podsoubory (LANM a bez LANM). Data byla následně statisticky zpracována pomocí softwaru IBM SPSS Statistics v22. Normalita distribuce dat byla hodnocena pomocí Shapirova-Wilkova testu a všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05.

**Tab. 1. Antropometrické údaje**

parametr	průměr ± SD	medián (minimum-maximum)
věk (roky)	55,5 ± 12,3	56,0 (20,0–82,0)
výška (cm)	173,0 ± 9,0	174 (149,0–205,0)
hmotnost (kg)	101,0 ± 22,0	96 (54,0–227,0)
BMI	33,6 ± 6,8	32,7 (18,7–68,5)
obvod krku (cm)	41,9 ± 4,5	42,0 (30–55,0)
obvod pasu (cm)	112,0 ± 16,0	110,0 (70,0–190,0)
obvod boků (cm)	113,0 ± 12,0	112,0 (86,0–165,0)
ESS	7,4 ± 6,5	7,0 (0,0–12,0)

BMI – body mass index ESS – Epworthská škála spavosti

## Výsledky

V souboru LANM bylo celkem 96 pacientů (19,3 % souboru, 66 mužů), v souboru bez LANM bylo 401 pacientů (80,1 %, 297 mužů).

Základní antropometrické údaje celého souboru spolu se skóre ESS jsou uvedeny v tab. 1.

Soubory LANM a bez LANM se nelišily v zastoupení pohlaví ( $p = 0,292$ ). Srovnání základních parametrů obou souborů je uvedeno v tab. 2. Soubory se statisticky významně lišily pouze ve věku: pacienti v souboru LANM byli v průměru o 1,5 roku starší ( $p = 0,03$ ). Dále byly soubory porovnány v parametru spavost a mikrospánky, v nichž také nebyl nalezen významný rozdíl ( $p = 0,605$ ,  $p = 0,74$ ).

V souboru LANM byl OSAS indikovaný k terapii PAP diagnostikován u 76 pacientů (79,0 %). U pacientů bez LANM (401 pacientů) byl OSAS indikovaný k terapii PAP diagnostikován u 227 (53,9 %) pacientů.

## Diskuse

V této práci jsme prokázali, že možnosti LANM nejsou příliš využívány, a to ani u pacientů, u nichž jsou přítomny mikrospánky a nadměrná denní spavost. U pacientů vyšetřených v jednom centru pouze necelá pětina pacientů podstoupila před vyšetřením ve spánkové laboratoři screeningové vyšetření. Při typu pacientů ve spánkové laboratoři se dá předpokládat, že stejná situace bude v celé ČR.

Screeningové vyšetření při tom může provádět nejen praktický lékař a ambulantní specialista, ale v literatuře najdeme i možnost screeningu, kterou provádí například komunitní farmaceut ve spolupráci s praktickým lékařem. Farmaceut při vydávání běžných léků vyplní s pacientem jednoduchý dotazník, např. Berlínskou škálu spavosti, a v případě pozitivního výsledku odešle pacienta k přístrojovému vyšetření [15].

V naší práci jsme chtěli najít parametr, který by nám ukázal, proč některé pacienty lékař odešle k LANM a jiné rovnou do spánkové laboratoře. Při srovnání souborů s LANM a bez LANM jsme prokázali signifikantní rozdíl pouze ve věku: bylo prokázáno, že pacienti, kteří LANM podstoupili, byli signifikantně starší ( $p = 0,030$ ). Tento jev

**Tab. 2. Porovnání antropometrických údajů a ESS**

	soubor bez LANM			soubor LANM			Mannův-Whitneyův U test (p)
	medián	25. percentil	75. percentil	medián	25. percentil	75. percentil	
věk (roky)	56,0	45,0	64,0	58,5	50,5	67,0	0,030
výška (cm)	174,0	167,0	180,0	172,0	168,0	177,0	0,238
hmotnost (kg)	98,0	84,0	112,0	102,0	83,0	114,0	0,526
BMI	32,7	28,7	37,0	32,7	30,1	38,9	0,212
obvod krku (cm)	42,0	39,0	45,0	42,0	39,0	45,0	0,669
obvod pasu (cm)	110,0	100,0	122,0	112,0	105,0	122,0	0,221
obvod boků (cm)	111,0	105,0	118,0	113,0	106,0	120,0	0,180
ESS	6,5	4,0	10,0	7,0	4,0	9,0	0,547

BMI – body mass index ESS – Epworthská škála spavosti



se dá vysvětlit tím, že prevalence OSAS vzrůstá s věkem [16]. Oba soubory pacientů se v dalších parametrech signifikantně nelišily, i když by bylo logické očekávat vyšší výskyt denní spavosti, přítomnosti mikrosnávků a vyšší skóre ESS u souboru LANM.

Je jasné, že ani u souboru LANM nebude u všech nalezen OSAS indikovaný k PAP. Nicméně téměř 80 % pacientů indikovaných k PAP v našem souboru ukazuje, že vstupní screening, který vyloučí pacienty bez OSAS nebo s lehkou OSAS, má smysl.

Není pak překvapivé, že u souboru LANM bylo k terapii PAP indikováno více pacientů (79 %) než v souboru bez LANM (53,9 %). Z tohoto rozdílu (25,1 % „zbytečně“ vyšetřených pacientů = 101 pacientů!) by se dala orientačně vypočítat finanční úspora, pokud by všichni pacienti měli před hospitalizací proveden LANM.

Hospitalizace pacienta k provedení noční monitorace je v ČR průměrně ohodnocena 13 490 Kč, cena měření LANM je za předpokladu poměru bod/koruna je 697 Kč. Na jednoho pacienta je tedy úspora 12 793 Kč (celkové náklady na hospitalizaci těchto pacientů – cena LANM). U našich 101 pacientů by pak roční úspora byla 1 292 093 Kč. Pokud počítáme s tím, že každý pacient na noční monitoraci bude hospitalizován 1 den, je tak možno dále v naší spánkové laboratoři ušetřit také minimálně 101 lůžkodní. Celková částka (1 292 093 Kč) se v kontextu celkových nákladů na zdravotní péči v ČR může zdát zanedbatelná, nicméně při počtu spánkových laboratoří v ČR jsou to desítky milionů Kč. Navíc snížením počtu pacientů vyšetřených bez indikace k další terapii je možno zkrátit čekací dobu na hospitalizaci ve spánkové laboratoři.

Ideální situací by samozřejmě bylo, kdyby bylo možné všechny pacienty se suspektním OSAS vyšetřit v některé ze spánkových laboratoří. Bohužel, z kapacitních důvodů se může stát, že pacient bude na vyšetření čekat několik měsíců. Proto je vhodné zvolit cestu zjednodušeného vyšetření. V případě pozitivního výsledku, tj.  $AHI > 15$  odeslat pacienta do spánkové laboratoře. Pokud se  $AHI$  pohybuje v tzv. „šedé zóně“, je nutné volit individuální přístup a zhodnotit zejména přítomnost mikrosnávků a jiných projevů nadměrné denní spavosti. Pokud jsou přítomny, potom je vyšetření ve spánkové laboratoři jednoznačně indikováno. V opačném případě je možné vyšetření s časovým odstupem např. 6 měsíců zopakovat. Specifická situace nastává, pokud je pacientovým největším steskem chrápání. Potom je možné při nálezů prosté ronchopatie a lehkého SAS ( $AHI$  0–15) pacienta odeslat přímo na ORL, kde specialista zhodnotí, zda je indikován chirurgický výkon a v případě potřeby pacienta do spánkové laboratoře sám dále referuje. U pacientů s nálezem těžkého SAS ( $AHI > 30$ ) je také možné objednat přešetření a zároveň rovnou nastavení na PAP.

## Závěr

Možnosti LANM v ČR jsou využívány pouze málo. Pomocí měření LANM je možné snížit počet „zbytečných“ vyšetření ve spánkové laboratoři, a tím je možno zkrátit čekací doby k noční monitoraci spánku.

Podpořeno grantem IGA\_LF\_2019\_028.

## Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders (ICD-3). 3rd diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine: Westchester 2014.
2. Hajduk IA, Strollo PJ, Jasani RR et al. Prevalence and prediction of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study. *Sleep* 2003; 26(1): 61–64.
3. Kryger M, Roth T, Dement W et al. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Elsevier 2017. ISBN 9780323242882.
4. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014; 8(3): 292–296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/crj.12070>>.
5. Chung F, Subramanyam R, Liao P et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012; 108(5): 768–775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes022>>.
6. Erman MK, Stewart D, Einhorn D. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 387–392.
7. Sommermeier D, Zou D, Grote L et al. Detection of sleep disordered breathing and its central/obstructive character using nasal cannula and finger pulse oximeter. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(5): 527–533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.2148>>.
8. Hirscher V, Unbehau T, Feige B et al. Patients with primary insomnia in the sleep laboratory: do they present with typical nights of sleep? *J Sleep Res* 2015; 24(4): 383–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12280>>.
9. Pretl M, Hobzova M, Honnerova M et al. Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých. Dokument České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu. *Neurologie pro praxi* 2013; 14(1): 38–41. Dostupné z WWW: <<http://www.pneumologie.cz/upload/1480186001.pdf>>.
10. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. [US Preventive Services Task Force]. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317(4): 407–414. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.20325>>.
11. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010; 138(2): 434–443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.09–2954>>.
12. Lee CH, Khoo SM, Tai BC et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135(6): 1488–1495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08–2336>>.
13. Sahlin C, Snadberg O, Gustafson Y et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168(3): 297–301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.70>>.
14. Perraudin C, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist-Led Sleep Apnea Screening Program – A Markov Model. *PLoS One* 2013; 8(6): e63894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063894>>.
15. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med* 2011; 57(2): 168–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0022–3859.81866>>.

## MUDr. Samuel Genzor

✉ [samuel.genzor@fnol.cz](mailto:samuel.genzor@fnol.cz)

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc  
[www.fnol.cz](http://www.fnol.cz)

Doručeno do redakce 4. 9. 2018

Přijato po recenzi 5. 11. 2018

# ŠOBRŮV DEN

XXXIII. konference  
o hyperlipoproteinemiích

4. června 2019

Lichtenštejnský palác,  
Malostranské náměstí 13, Praha 1



ČESKÁ SPOLEČNOST  
PRO ATEROSKLERÓZU



[www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)



# Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze

Matuš Nižňanský<sup>1</sup>, David Ambrož<sup>2</sup>, Tomáš Prskavec<sup>1</sup>, Pavel Jansa<sup>2</sup>, Jaroslav Lindner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti  $\geq 25$  mm Hg na podkladě intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice a periferní cévní remodelace. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Důsledkem obstrukce plicnice je vzestup plicní cévní rezistence (Pulmonary Vascular Resistance – PVR) vedoucí k zatížení pravé komory srdeční a k pravostrannému srdečnímu selhání. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA), výkon prováděný v hluboké hypotermii, v cirkulační zástavě. Jediným centrem specializujícím se na chirurgickou léčbu pacientů s CTEPH v ČR je Kardiocentrum VFN a 1. LF UK v Praze, na němž bylo v letech 2004–2017 operováno 314 pacientů (včetně 50 pacientů ze Slovenské republiky, kde tato léčba dostupná není). Pacienti s periferním typem postižení, u nichž nález není operabilní, a zároveň pacienti po PEA s reziduální plicní hypertenzí, jsou indikováni ke specifické vazodilatační terapii. V indikovaných případech se v léčbě pacientů uplatňuje také balonková angioplastika a transplantace plic.

**Klíčová slova:** balonková plicní angioplastika – chirurgická technika – chronická tromboembolická plicní hypertenze – možnosti léčby – plicní endarterektomie – riociguat

## Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

### Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by a mean pulmonary artery pressure that exceeds 25 mm Hg and is caused by intraluminal thrombi organisation, stenosis and occlusions of pulmonary artery and its branches and peripheral vascular remodeling. It is a chronic complication of acute pulmonary embolism. The obstruction of pulmonary artery branches increases pulmonary vascular resistance (PVR) and this leads to the right ventricular overload and right-sided heart failure. The treatment of choice is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), a procedure that is performed in deep hypothermic cardiac arrest. The only center that specializes into the surgical treatment of patients with CTEPH in the Czech Republic is the Complex Cardiovascular Centre at the General Teaching Hospital in Prague. Between years 2004–2017 there were 314 patients operated (including 50 patients from Slovakia, where this treatment is not available). Patients with peripheral type of CTEPH, who are not indicated for operation and also patients with residual pulmonary hypertension after PEA can be indicated for specific vasodilatation therapy. In indicated cases the treatment may involve the balloon angioplasty or lung transplantation.

**Key words:** balloon angioplasty – chronic thromboembolic pulmonary hypertension – pulmonary endarterectomy – riociguat – surgical technique – treatment options

### Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti  $\geq 25$  mm Hg a je třetí nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie u pacientů, u kterých trombotická anebo antikoagulační te-

rapie nevede ke kompletnímu rozpuštění trombotických hmot a dochází k jejich intraluminální organizaci s následným vznikem stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Zároveň dochází k periferní cévní remodelaci a oba tyto mechanismy vedou k vzestupu plicní vaskulární rezistence. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (Pulmonary EndArterectomy – PEA). Důležitým kritériem

pro indikaci k PEA je lokalizace obstrukce plicního řečiště. Zatímco proximálně lokalizované stenózy a uzávěry jsou chirurgické léčbě přístupné a pomocí PEA tedy dobře řešitelné, periferně lokalizované léze (distálně od subsegmentárních větví) chirurgicky přístupné nejsou a pacienti s tímto nálezem jsou proto považováni za technicky inoperabilní.

### Patofyziologie, epidemiologie

Patofyziologie CTEPH souvisí s akutní plicní embolií, tento vztah nicméně zatím nebyl zcela objasněn. Absence rozpuštění embolizovaných trombotických hmot, ke kterému jinak dochází u většiny pacientů po plicní embolii, není totiž jediným vysvětlením vzniku onemocnění. Anamnéza plicní embolie není přítomna u více než 20 % nemocných s CTEPH [1]. Teorie opakovaných embolizací do plic rovněž nejsou spolehlivým vysvětlením vzniku CTEPH, jelikož za recidivy plicní embolie jsou často mylně považovány epizody dušnosti, což je většinou v rozporu se stacionárním nálezem na plicní perfuzní scintigrafii.

Je tedy zřejmé, že v patofyziologii vzniku CTEPH se musí kromě embolizačního mechanismu uplatňovat i mechanismus neembolizační, a to je rozvoj remodelačních změn v oblasti zejména malých plicních cév. Akutní plicní embolie zde figuruje zřejmě jako iniciátor kaskády dalších dějů, u kterých se uplatňují lokální zánět, sekundární in situ trombóza, či genetická dispozice. U pacientů s CTEPH je známý vyšší výskyt prokoagulačních stavů (např. vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus antikoagulans).

Incidence CTEPH není přesně známa, a to z důvodu již zmíněného nejasného vztahu s akutní plicní embolií. Uvádí se, že CTEPH se rozvíjí u 2–4 % pacientů po prodělané embolizaci do plic [2].

CTEPH je 3. nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze a v klasifikaci plicní hypertenze se řadí do 4. skupiny (4.1), do níž jsou zahrnuty i další příčiny obstrukce plicních cév (4.2.1 angiosarkom, 4.2.2 jiné intravaskulární tumory, 4.2.3 arteriitidy, 4.2.4 vrozené stenózy plicnice, 4.2.5 parazitární onemocnění – hydatidóza) [1,3].

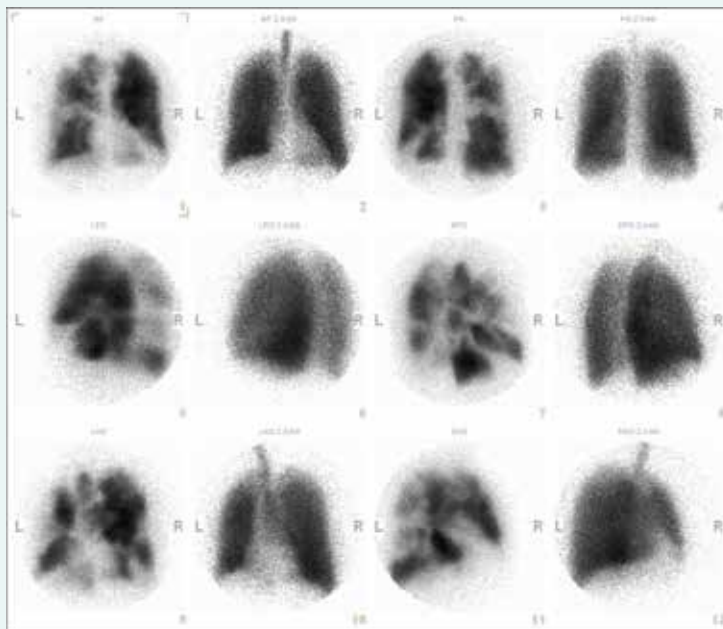
### Klinický obraz

Příznaky CTEPH se u pacientů po prodělané akutní plicní embolii typicky začínají projevovat po bezpříznakovém období, které může trvat měsíce až roky. U pacientů bez anamnézy plicní embolie jsou to právě tyto příznaky, které by měly vést k podezření na onemocnění a k dovyšetření. Symptomatologie pacientů s CTEPH je identická jako u jiných forem chronické plicní hypertenze a zahrnuje zejména progredující námahovou dušnost, únavu, presynkopy až synkopy, sníženou fyzickou výkonnost. Mohou se objevit i bolesti na hrudi. V pokročilém stadiu onemocnění dochází k otokům dolních končetin, zvýšené náplni krčních žil a k cyanóze.

### Diagnostika

Základní vyšetřovací metodou vedoucí k podezření na CTEPH je echokardiografické vyšetření, které prokáže známky plicní hypertenze. Echokardiografie by měla být provedena u všech pacientů na konci hospitalizace pro akutní plicní embolii. Při průkazu plicní hypertenze

**Obr. 1. Ventilační a perfuzní scintigrafie plic u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí zobrazující četné defekty v přítomnosti radiofarmaka na perfuzních scanech oboustranně**



je nutno nemocného opět vyšetřit během 3–6 měsíců. Pokud nález plicní hypertenze není vysvětlitelný srdečním nebo plicním onemocněním, měl by pacient podstoupit ventilačně-perfuzní scintigrafii plic (obr. 1), jejíž negativní nález diagnózu CTEPH prakticky vylučuje [4]. V opačném případě by měl být pacient referován do centra zabývajícího se diagnostikou a léčbou plicní hypertenze k dovyšetření. Podrobná vyšetření se provádějí po nejméně 3měsíční antikoagulační léčbě. Aktivní vyhledávání CTEPH u asymptomatických pacientů po plicní embolii není obecně doporučeno.

V rámci definitivního vyšetření ve specializovaném centru pacient podstupuje konvenční angiografii plicních tepen (obr. 2), která je nezbytná pro posouzení lokalizace obstrukcí a stenóz plicního řečiště, a tedy i pro posouzení vhodnosti pacienta k chirurgickému řešení. Angiografie se provádí současně s pravostrannou srdeční katetrizací k posouzení hemodynamických parametrů. Nezbytná je rovněž angiografie koronárních tepen. Konvenční angiografii doplňuje CT angiografie (obr. 3), která umožňuje víceprojekční zobrazení plicního řečiště včetně rekonstrukcí. Pacienti dále podstupují podrobné echokardiografické vyšetření k posouzení ev. přidružených kardiokirurgicky řešitelných komorbidit, bodypletyzmozografii, USG krčních tepen, vyšetření infekčních fokusů a podrobné interní vyšetření včetně genetického vyšetření prokoagulačních stavů.

### Indikační kritéria

U pacientů s diagnostikovanou CTEPH je indikována dlouhodobá antikoagulační terapie. Pokud v průběhu 3 měsíců od nasazení antikoagulace dojde ke zlepšení hemodynamických parametrů a funkční třídy, je u oligosymptomatických a asymptomatických pacientů bez plicní hypertenze nebo s hraničními tlaky v plicnici indikován většinou konzervativní postup a pravidelná echokardiografická a klinická monitorace. V opačném případě prochází pacient indikačním seminářem, na kterém je na základě

výsledků vyšetření hodnocena vhodnost pacienta ke kauzální terapii – k chirurgickému řešení [5]. Zásadní je lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště a tedy chirurgická dostupnost lézí, dále odhad přítomnosti periferních remodelačních změn, které i po úspěšně provedené endarterektomii plicních tepen mohou vést k významné reziduální plicní hypertenzi. Důležitý je rovněž biologický stav pacienta a přítomnost případných komorbidit.

Technicky operabilních je asi 60 % pacientů [6]. Hlavní příčiny inoperability jsou chirurgická nedostupnost trombotických obstrukcí, komorbidita a odmítnutí chirurgického výkonu ze strany pacienta [7].

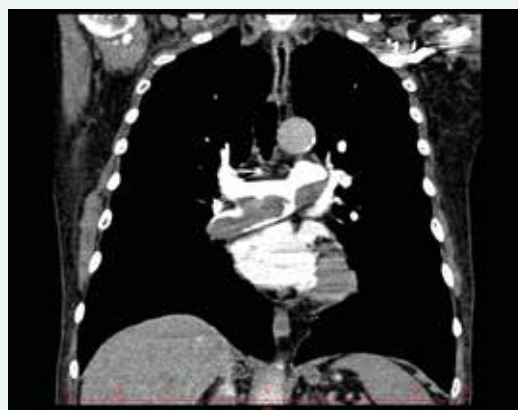
### Chirurgická technika

Operační výkon je prováděn v celkové anestezii, u pacientů je kromě standardní peroperační monitorace sledován také tlak v plicnici pomocí Swanova-Ganzova kateétru a saturace ve frontálních lalocích mozku pomocí NIRS (Near Infra Red Spectroscopy). Operačním přístupem je střední sternotomie. Pacient je napojen na mimotělní oběh (MO): arteriální kanyla do ascendntní aorty, 2 samostatné žilní kanyly do horní a dolní duté žíly, venty do kmene plicnice a cestou pravé horní plicní žíly do levé síně. Po spuštění MO je pacient uveden do hluboké hypotermie, referenční je teplota v močovém měchýři, v němž dosahuje 16–18 °C. Teplota je dále monitorována i z čidel v rektu a v jícnu. Doba chlazení je individuální, závisí na hmotnosti a tělesné konstituci pacienta, většinou se pohybuje kolem 45–60 min. Dodržuje se protokol chlazení pacienta s 10stupňovým teplotním gradientem. Na chlazení se kromě mimotělního oběhu podílí i nižší teplota na operačním sále, termopodložka s cirkulující tekutinou uložená pod pacientem a selektivně je chlazená také hlava a srdce pomocí speciálního obložení s cirkulující tekutinou. Po zchlazení pacienta je na ascendntní aortu naložena příčná svorka a do kořene aorty pomocí Cooleyho jehly aplikována studená krystaloidní

**Obr. 2. Angiogram zobrazující anatomicky operabilní nález u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí**



**Obr. 3. CT angiogram zobrazující objemný obtékaný trombus v pravé větvi plicnice u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí**



kardioplegie (Custodiol) [8]. Začíná se endarterektomií vpravo. Pomocí speciálního rozvěračku (obr. 4) je odtážena horní dutá žíla od aorty a je vypreparována viditelná část pravé větve plicnice k hraně perikardu (obr. 5). Je provedena podélná tomie tepny a zahájena endarterektomie ve viditelném rozsahu.

Podstatou výkonu je skutečná endarterektomie, nikoliv embolektomie. V průběhu endarterektomie je totiž odstraněna intimální vrstva tepny s organizovanými trombotickými hmotami, na rozdíl od embolektomie, u které se zpravidla odstraňují čerstvé tromby. Provedení kompletní endarterektomie (obr. 5) ve správné vrstvě je základní podmínkou pro úspěšnost operace [9,10]. Vzhledem k bohatému zastoupení kolaterál v bronchiálním oběhu plic je operační pole znepřehledňováno neustálým zaplavováním krví, z toho důvodu je nevyhnutelná celková cirkulační zástava. Bezpečnost tohoto postupu je zachována díky hluboké hypotermii, která snižuje metabolické nároky tkání, včetně mozku, a době trvání zástavy. Ta by neměla překročit 30 min. Zároveň je monitorována saturace kyslíkem ve frontálních lalocích pomocí NIRS, jehož hodnota by neměla klesnout pod 40 % – v opačném případě musí být oběh obnoven a pokračovat lze až po krátké reperfuzi.

Po zastavení MO je pomocí několika manuálních dechových exkurzí vytlačena reziduální krev z plicního řečiště. V nyní již přehledném operačním poli může proběhnout samotná endarterektomie. Ta se provádí everzní technikou pomocí speciálního mikroraspatoria, chirurgicky dostupné jsou většinou lobární, segmentární a částečně subsegmentární větve plicnice. Vzhledem ke kalibru tepen a hloubce, ve které se nacházejí, je potřeba používat speciální pinzety s kloubem, umožňující otevření branží i v úzkém prostoru.

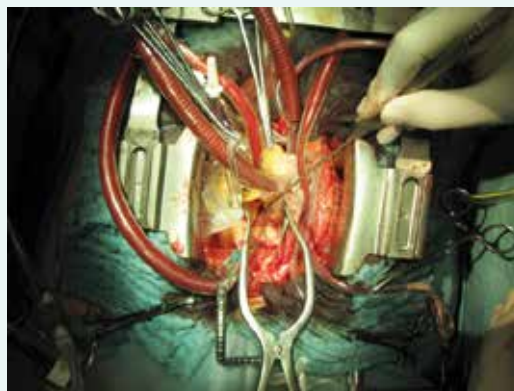
Po ukončení endarterektomie je znovu spuštěn MO za účelem reperfuze, která trvá zpravidla 10–15 min. V průběhu reperfuze je provedena sutura arteriotomie pomocí 6/0 polypropylenového stehu. Místo sutury je zpevněno pomocí tkáňového lepidla.

**Obr. 4. Speciální instrumentarium používané v průběhu plicní endarterektomie**



Následuje endarterektomie vlevo, srdce se rotuje pomocí speciálního retraktoru, aby se vizualizovala levá větev plicnice, která je podélně otevřena k okraji perikardu. Obdobně jako vpravo se začíná bez zástavy oběhu v rozsahu, který závisí na přehlednosti operačního pole. Ta je udržována 2 odsávacími odsávajícími krev přitékající z větví plicnice. Po zástavě oběhu pokračuje endarterektomie standardním způsobem, dokud není kompletní (obr. 6). Následně je spuštěn MO, je zahájeno ohřívání pacienta, v průběhu kterého je provedena sutura tepny stejnou technikou jako na pravé straně. Ohřívání trvá 1,5–2násobek doby chlazení za dodržení teplotních gradientů. V průběhu ohřívání pacienta je zároveň prostor pro kombinované kardiokirurgické výkony, jako jsou aortokoronární bypassy, výkony na srdečních chlopních, MAZE, či sutura defektu septa siní. Následně je odstraněna svorka z ascendentní aorty a zahájena reperfuze srdce společně s reperfuzí plic za trvalého odlehčení průtoku odsáváním plicnicovým ventem. Časně je zahájena šetrná tlaková ventilace s nízkou frekvencí a dechovými

**Obr. 5. Operační pole v průběhu plicní endarterektomie. Nástroj směřuje do otevřené obturované pravé větve plicnice**



**Obr. 6. Endarterium odstraněné u nemocného s těžkou tromboembolickou plicní hypertenzí při plicní endarterektomii (typ postižení I)**



objemy s PEEP. Tato opatření snižují riziko reperfučního edému plic, který může vést i ke krvácení do dýchacích cest.

Po ohřátí pacienta na 36 °C jsou zavedeny 2 síňové a 2 komorové dočasné stimulační elektrody, postupně je ukončen a dekanýlován MO. Dříve užívaný levosíňový katétr k podávání noradrenalinu se v současnosti již nepoužívá. Následuje úprava koagulace, stavění krvácení, do hrudníku je zaveden retrokardiální a retrosternální drén, v případě otevření pleury také silastikový drén do pleurální dutiny. Je provedena sutura sternotomie po anatomických vrstvách a pacient je transportován na pooperační oddělení. Zde je 4–6 hod po operačním výkonu v případě přiměřených krevních ztrát zahájena antikoagulace heparinem, pacient je extubován standardně po 12–16 hod. V průměru 3.–6. pooperačního den je pacient přeložen na standardní oddělení, na němž je zahájena intenzivní rehabilitace. Po odstranění elektrod a drénu je pacient převeden na perorální antikoagulaci, preferenčně na warfarin s cílovou hodnotou INR 2,5–3,0.

### Další možnosti léčby

**Specifická farmakoterapie** ovlivňující plicní cévní remodelaci je indikována u inoperabilních pacientů a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA [11]. V současné době jsou jedinou skupinou léků specificky zasahujících do remodelačních změn u CTEPH stimulatory guanýlátcyklázy. Mechanismus působení je v zesílení účinku oxidu dusnatého na guanýlátcyklázu a zároveň ve zvýšení senzitivity guanýlátcyklázy na nízkou hladinu NO. Jediným registrovaným přípravkem pro léčbu inoperabilní CTEPH nebo reziduální plicní hypertenze je perorální preparát riociguat. Jeho účinnost a bezpečnost byla ověřena v randomizované multicentrické place-

bem kontrolované klinické studii CHEST-1 [12] a v navažující studii CHEST-2 [13].

**Balonková plicní angioplastika (BPA)** je metoda, která se v léčbě CTEPH začala uplatňovat od roku 1988 [14], zpočátku pouze sporadicky, a ani v dnešní době nicméně není zcela běžnou léčebnou metodou a rozhodně není alternativou PEA. Metoda nedosahuje takového zlepšení hemodynamiky jako u PEA. Jsou nutné opakované intervence na řadě segmentů. BPA je rovněž zatížena řadou komplikací, jako je krvácení či reperfuční edém. Nezanedbatelná je také radiační zátěž spojená s výkonem [15]. BPA by měla být indikována v přísně selektovaných případech u pacientů nevhodných k PEA pro vysoké riziko operace nebo v případě chirurgicky nedosažitelného, nicméně k BPA vhodného nálezu. BPA může být rovněž kombinována s PEA, a to jak formou hybridního, tak sekvenčního výkonu.

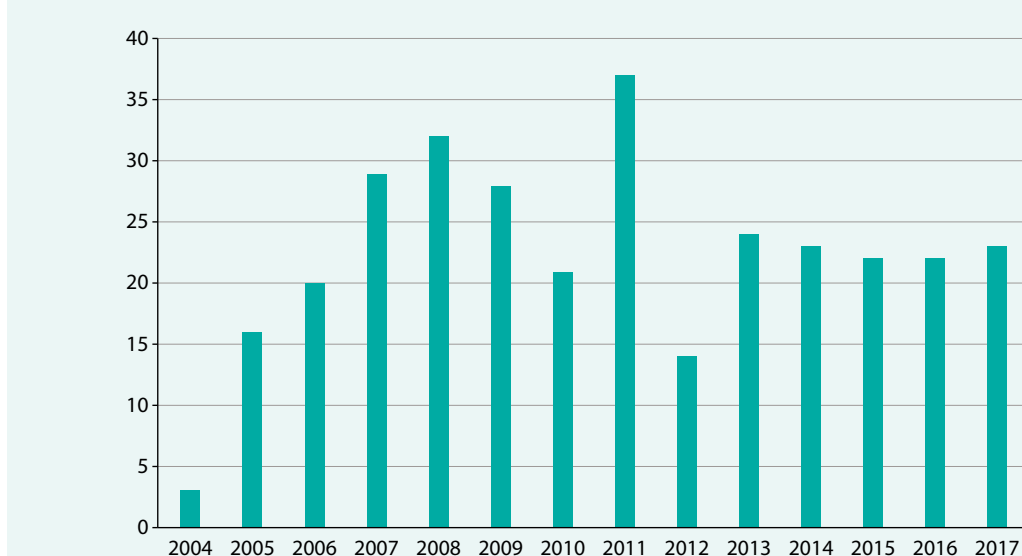
**Transplantace plic** přichází v úvahu u nemocných nevhodných k PEA po vyčerpání možností léčby pomocí farmakoterapie a BPA. Další indikací je selhání PEA. Dlouhodobé přežití po transplantaci plic je horší než po PEA.

### Výsledky

V kardiocentru VFN v Praze bylo od zahájení programu chirurgické léčby CTEPH v roce 2004 do konce roku 2017 provedeno 314 endarterektomií plicnice, z toho 50 odoperovaných pacientů bylo ze Slovenské republiky (graf). Průměrný věk pacienta byl 59,7 let (nejmladší pacientce bylo 22 let, nejstaršímu 80 let), bylo odoperováno celkem 119 žen a 195 mužů. Průměrná délka operace byla 380 min, délka cirkulační zástavy 33 min (17 min vpravo, 16 min vlevo) při tělesné teplotě 17,1 °C.

U 90 pacientů byla PEA kombinována s dalším kardiouchirurgickým výkonem (sutura foramen ovale patens 34krát, aortokoronární bypass 32krát, MAZE 16krát, implantace

**Graf. Počet plicních endarterektomií provedených v Kardiocentru VFN v Praze**





kardiostimulátoru 7krát, náhrada aortální chlopně 6krát, výkon na mitrální chlopní 2krát, plastika trikuspidální chlopně 1krát, korekce anomálního vyústění plicních žil 1krát). Ze závažných komplikací se u pacientů po PEA nejčastěji vyskytují: reperfuční edém (5,5 %), krvácení/srdeční tamponáda s nutností chirurgické revize (4,5 %), krvácení do plic (4,1 %), neurologické komplikace (3,1 %), infekce operační rány (2,4 %). Časná mortalita se pohybuje do 5 %. Kardiocentrum VFN v Praze je jedním z 27 center zapojených do Evropského registru CTEPH a výsledky kardiocentra jsou dlouhodobě srovnatelné se souhrnnými výsledky registru [16].

Jednoleté přežití u operovaných pacientů je 89 %, 3leté 87 %, 5leté 82 % a 10leté 75 %. Naproti tomu ve skupině inoperabilních nemocných je přežívání výrazně horší a závisí na výši tlaku v plicnici [17,18].

## Závěr

CTEPH je relativně vzácná chronická komplikace akutní plicní embolie s nepříznivou prognózou u neléčených pacientů. V diagnostice pacientů s podezřením na CTEPH hraje klíčovou roli echokardiografické vyšetření a ventilačně perfuční scintigrafie plic. Metodou volby v terapii CTEPH je endarterektomie plicnice, která je pro většinu pacientů kurativní léčbou. Prognosticky nejvýznamnějším faktorem pro časnou i pozdní mortalitu je hemodynamicky významný pokles plicní cévní rezistence (Pulmonary Vascular Resistance – PVR) po operaci. U inoperabilních pacientů a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA je indikována specifická léčba ovlivňující plicní cévní remodelaci. Další možností léčby u inoperabilních pacientů a u nemocných s reziduální plicní hypertenzí po PEA je v selektovaných případech balonková angioplastika. V případě selhání těchto léčebných postupů přichází v úvahu transplantace plic.

## Literatura

- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D92–D99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.024>>.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49(2). pii: 1601792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>>.
- Aschermann M. Nová verze klasifikace plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 387–391.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46(6): 903–975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.51032-2015>>.
- Vavera Z. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2015; 61(3): 228–235.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011; 124(18): 1973–1981. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>>.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 702–710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>>.
- Lindner J, Jansa P. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. Maxdorf: Praha 2009. ISBN 978–80–7345–181–3.
- Jenkins D, Madani M, Fadel E et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143). pii: 160111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>>.
- Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3): 243–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semthoracsurg.2006.09.003>>.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 985–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00201612>>.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CHEST-1 Study Group. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 319–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>>.
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*; 45(5): 1293–1302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00087114>>.
- Voorburg JA, Cats VM, Buis B et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94(6): 1249–1253.
- Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(5): 425–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000188>>.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133(9):859–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>>.
- Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semthoracsurg.2006.09.008>>.
- Jansa P, Ambrož D, Lindner J. Minulost a současnost problematiky plicní cirkulace ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. *Vnitř Lék* 2014; 60(12): 1051–1054.

## MUDr. Matuš Nižňanský

✉ [Matus.Niznansky@vfn.cz](mailto:Matus.Niznansky@vfn.cz)

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 10. 5. 2018

Přijato po recenzi 15. 10. 2018

# Komunikace s onkologickým pacientem

Jana Halámková<sup>1,2</sup>, Ondřej Sláma<sup>1</sup>, Dagmar Adámková Krákorová<sup>1</sup>, Regina Demlová<sup>3,4</sup>, Josef Kuře<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

<sup>2</sup>Ústav lékařské etiky LF MU, Brno

<sup>3</sup>Farmakologický ústav LF MU, Brno

<sup>4</sup>Oddělení klinických hodnocení MOÚ, Brno

## Souhrn

S onkologickými pacienty se v jednotlivých fázích jejich onemocnění setkávají lékaři různých oborů. Je proto důležité, aby i lékaři neonkologové znali základní pravidla podpůrné efektivní komunikace. Existují velké rozdíly mezi pacienty v tom, jaký komunikační styl a jaký rozsah informací jim vyhovuje. Informační potřeby pacientů se navíc mohou měnit i v různých fázích nemoci. Poskytování špatných zpráv je tak pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Mezinárodně uznávaným a v praxi osvědčeným doporučením pro jejich sdělování je 6 kroků známých jako SPIKES. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy. Komunikační dovednosti lékaře nejsou vrozené a nemusí se nutně zlepšovat s klinickými zkušenostmi, lékař by se je měl učit strukturovaným komunikačním výcvikem. Je to právě efektivní komunikace, která umožní citlivě hovořit o závažných skutečnostech v časově omezeném rámci ambulantní konzultace nebo vizity u lůžka.

**Klíčová slova:** komunikace – onkologický pacient – SPIKES

## Communication with cancer patient

### Summary

The oncological patients meet the diverse physicians in the different stages of their illness. It is important for other physicians to know a basic rules of supportive effective communication. There are big differences between patients in the communication style and type of information they accept. Patient's information requirements may also change at various stages of the disease. Providing bad news is a frequent and important communication challenge for physicians. Internationally recognized and proven recommendation for communication is the six steps known as the SPIKES. Prolonging survival of cancer patients means not only communicating disease information but also information about irreversible and potentially irreversible side effects of treatment, disease complications, and limited prognosis. The communication skills are not inborn and do not necessarily improve with the clinical experience, this skill should be learned through structured communication training. It's the effective communication that lets talk sensitively about serious facts in the time-limited consultation.

**Key words:** communication – oncology patient – SPIKES

### Úvod

Ačkoli nové léky a léčebné postupy významně zvýšily naději na vyléčení nebo prodloužení života, zhoubný nádor zůstává i nadále život ohrožujícím onemocněním. Diagnóza onkologického onemocnění obvykle vede u pacienta a jeho blízkých k výraznému strachu, úzkosti a nejistotě. Snaha pacientů získávat relevantní informace o jejich onemocnění tak vzrůstá. Přestože dnes nemocní hledají informace z mnoha zdrojů, zůstává i nadále nejdůležitějším zdrojem informační a psychické podpory ošetřující lékař [1]. Dobrá komunikace je proto zásadně důležitou součástí dobré klinické péče.

S onkologickými pacienty se v jednotlivých fázích jejich onemocnění setkávají lékaři různých oborů. Je proto důležité, aby i tyto lékaři, neonkologové, znali základní pravidla podpůrné efektivní komunikace. Dobrá komunikace s pacientem již od počátku vede k:

- lepší informovanosti pacientů
- vyšší motivaci a lepší adherenci k léčbě
- zvýšení spokojenosti pacienta a jeho rodiny
- snížení stresu ošetřujících lékařů [2]

Mezi pacienty existují velké rozdíly v tom, jaký komunikační styl a jaký rozsah informací jim vyhovuje. Infor-

mační potřeby pacientů se navíc mohou měnit i v různých fázích nemoci. Je proto důležité již na začátku stanovit a průběžně zjišťovat rozsah a styl informací, které si vlastně pacient přeje a potřebuje znát. Většina nemocných dnes preferuje podrobnou informaci o diagnóze, rozsahu onemocnění a rámcové prognóze. Někteří pacienti však chtějí znát o svém onemocnění raději méně [3,4]. Pro lékaře je tak často obtížné přesně odhadnout nebo poskytnout množství nebo typ informací, které pacient požaduje.

Komunikační proces mezi lékařem a pacientem je vícerozměrný a zahrnuje vlastní obsah dialogu, emoční složku a neverbální komunikaci. I když z pohledu lékaře je významnější věcný obsah závažné informace, pro většinu nemocných má lékařova empatie a neverbální komunikace srovnatelný význam jako vlastní obsah sdělení. Tento fakt, bohužel, řada lékařů podceňuje [5].

Pro pacienta jsou základními kameny vztahu s lékařem **kompetence**, tedy jeho odbornost a právě schopnost **empatie**. Jedině souhrou obou těchto vlastností může být pacientem hodnocen jako dobrý lékař. Lékař se schopností empatie je schopen lépe se orientovat v pocitech a prožitcích pacienta a současně tak reagovat na jeho potřeby v podobě správně volených diagnosticko-terapeutických postupů.

## Pravidla sdělování nepříznivých závažných zpráv

Pro sdělování nepříznivých zpráv (breaking bad news) existuje celá řada doporučení. Některá vymezují základní pravidla, jiná poskytují velmi konkrétní návody včetně modelových příkladů vhodných formulací. U nás bylo všeobecně akceptovaným doporučením Desatero sdělování onkologické diagnózy [6]. Aktuálně je mezinárodně uznávaným a v praxi osvědčeným doporučením pro sdělování špatných zpráv 6 kroků známých jako SPIKES [7].

- **Setting (prostředí)** – zvolte místo, na kterém vás nikdo nebude rušit a nemůže slyšet. Vypněte si mobilní telefon. Vyhradte si na rozhovor dostatek času. Rozhovor byste rozhodně neměli přerušovat jinými pracovními povinnostmi. Svým pacientům můžete navrhnout, aby na schůzku přivedli někoho blízkého. Nezahrňte pacienta hned na začátku množstvím faktů, čísel a cizích slov. Setkání začněte běžnou mezilidskou konverzací: „Jak se dnes cítíte?“ Pamatujte, že první slova, která vyřknete, jsou velmi důležitá!
- **Perception (vnímání situace)** – zjistěte, co pacient o svém zdravotním stavu ví a co od vaší schůzky očekává: „Už vám někdo nějaké informace sdělil?“, „Jak rozumíte svému současnému zdravotnímu stavu?“. Uvnitř vám to rozhodování, jak a o čem konverzaci začít. Pacienta poslouchajte a nepřerušujte.
- **Invitation (výzva)** – zeptejte se pacienta, kolik a jak podrobných informací si přeje vědět. Nikdy automaticky nepředpokládejte, že by celou pravdu neunesl. Uprímně zvažte, jestli se touto myšlenkou jen nebráníte nepřijemné povinnosti. Každý člověk má jiné kulturní a sociální zázemí, jiné vzdělání. Schopnost přijímat špatné zprávy a mluvit o nich se liší.

- **Knowledge (poznatky/fakta)** – dopřejte pacientovi možnost se na přijetí závažné nepříznivé zprávy připravit. Slovní obrat jako „...přál bych si, abych pro vás měl lepší zprávu...“ nebo „...je mi líto, že vám musím oznámit...“ mu k tomu dá potřebný prostor. Na začátku omezte množství informací. Buďte struční a věcní. Pamatujte, že po sdělení špatné zprávy bude pacientova schopnost přijímat nebo si zapamatovat další fakta omezená. Nepoužívejte cizí slova a lékařské termíny, u kterých si nejste jisti, že jim pacient rozumí. Ověřujte si, že vás pacient sleduje a že vám rozumí.
- **Emotions/empathy (emoce/empatie)** – dejte najevo, že chápete, že se váš pacient dostal do těžké situace. Nikdy neříkejte: „Vím, jak se cítíte,“ pokud tomu tak skutečně není. Přiznejte, že jste v podobné situaci sami nikdy nebyli, ale že jste připraveni ji s ním sdílet. Mějte pozitivní přístup, zároveň nikdy nezastírejte, že se jedná o situaci, která může mít potenciálně vážné důsledky. Neslibujte nic, co nemůžete splnit. Buďte připraveni i na velmi emotivní reakce a snažte se na ně reagovat klidně, zároveň dejte najevo, že jsou naprosto namístě a není potřeba se za ně stydět.
- **Summary/strategy (shrnutí a strategie)** – stručně shrňte vaši konverzaci a popište plán do budoucna. Ujistěte se, že pacient porozuměl všem důležitým informacím, ví, jak vás kontaktovat a domluvte si další schůzku nebo kontrolu.

Poskytování špatných zpráv je pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy.

## Praktické aspekty sdělování závažných zpráv

Prvním z témat, se kterými se lékař při kontaktu s onkologicky nemocným pacientem setká, je **sdělení informace o diagnóze**.

V Úmluvě o lidských právech a biomedicíně se uvádí, že každý má právo na informace, ale každý má právo i na to nebyť informován, pokud si to nepřeje. Pacient by proto měl být vždy na začátku tázán, zda a jak podrobně chce být o své diagnóze informován.

I v našem právním systému je zakotvena **povinnost lékaře pacienta informovat srozumitelným způsobem v dostatečném rozsahu**; tato definice umožňuje lékařovi vždy reagovat na konkrétní individualitu pacienta a situaci, ve které se nachází. Zásadní je pacienta o cílech léčby informovat již na počátku a v případě, že onemocnění není vyléčitelné, pak realisticky, ale empaticky popsat potenciál nekurativní protinádorové léčby a možnosti paliativní péče. Pokud pacient není pravdivě informován, dochází z jeho strany i ze strany jeho rodiny k nereálnému očekávání, které může být základem následných problémů a nedorozumění s ošetřujícím personálem.

Úvodní rozhovor je pro vybudování dobrého vztahu mezi lékařem a pacientem vždy zásadní. Pravdu o závažné diagnóze má lékař sdělovat citlivě a případně postupně. Tak pacient dojde ke správnému porozumění situace, svoji situaci pochopí a nakonec i přijme. Náročnější pak bývá komunikace s pacientem nevyлéčitelně nemocným, u kterého je základním léčebným cílem zajištění dobré kvality života a jeho případné prodloužení.

Je třeba vnímat i vzájemné odlišnosti věkových skupin. Starší pacienti se v této nové situaci velmi špatně orientují, a pokud chybí podpora mladších členů rodiny, může to mít na další lékařskou péči zásadní dopad. U mladších pacientů se přidává stres z nových socioekonomických podmínek. Do té doby ekonomicky aktivní člověk se ocitá v pracovní neschopnosti a najednou se stává ekonomickou „zátěží“ rodiny. Z toho pramení i velká nejistota, kterou pacient prožívá ve vztahu ke svému onemocnění, ale i ve vztahu k socioekonomické situaci. A dobrý lékař by měl pacienta vnímat vždy i ve světle těchto okolností.

Při indikacích jakéhokoliv diagnosticko-terapeutického postupu je třeba klást důraz na **zachování kvality života**, tj. vyloučení nesnesitelných symptomů; tedy je třeba, aby léčba vycházela z konkrétních potřeb pacienta. Dobrý lékař se musí vyvarovat neúčelných diagnostických indikací jak v průběhu onemocnění (vyvarovat se indikace diagnostických úkonů u pacientů, u nichž není jasný realizační výstup z indikovaného vyšetření), tak v preterminální fázi (mohou být indikovány vyšetřovací metody jen pro jak pacientův, tak lékařův „dobrý“ pocit, že se s pacientem „něco děje“). Stejně tak je nevhodná neúčelná terapie (overtreatment), ať již z pohledu lékaře (lékař sám si nechce připustit, že pacientův stav je nezvratný, a stále se snaží i s tímto vědomím zdravotní stav pacienta intervenovat) či z pohledu pacienta (pacient na lékaře naléhá a dožaduje se jakékoliv terapie). Vždy, pokud pacientem požadovaná léčba není v souladu s jeho onemocněním a současnými znalostmi medicíny, je vše třeba **pacientovi rádně vysvětlit**. Psychické zpracování a přijetí této zkušenosti může trvat i několik týdnů. Profesionální zde spočívá ve věcnosti, trpělivosti a empatii.

Model péče zaměřený na pacienta (patient centered approach) zdůrazňuje důležitost vztahu klinického lékaře s pacientem a rodinou pacienta jako terapeutického nástroje, podporuje společné rozhodování jako klíčovou součást léčby a zdůrazňuje porozumění a řešení problémů pacientů a informační potřeby jako důležité pro podporu životní pohody pacienta a kvality života [8].

Zatímco většina nemocných preferuje aktivní roli při rozhodování, nemocní v pokročilých stádiích mohou upřednostňovat rozhodování lékaře [3], a tím i určitý stupeň paternalizmu v péči, protože aktivní role při rozhodování může vést k vydání více fyzické a duševní energie, než je pro pacienty únosné.

### Komunikace a podpora pacientových blízkých

Kromě dobré komunikace s pacientem je třeba neopomenout ani **kontakt s rodinou**. Informace rodinným

příslušníkům podáváme pouze se souhlasem pacienta. Pokud pacient souhlasí, pak musí být rodina pravdivě informována o prognóze a předpokládaném průběhu onemocnění (pokud lze). Lékař by měl **rodinu podpořit v péči o pacienta v domácím prostředí co možno nejdéle**.

Je velmi užitečné, aby rozhovory o závažných tématech diagnózy, prognózy a plánu další péče probíhaly současně za přítomnosti pacienta i jeho blízkých. Tento způsob podávání informací významně ulehčuje následnou komunikaci o nemoci a její léčbě v rámci pacientovy rodiny. Je také příležitostí, při níž mohou být otevřeny a diskutovány různé obavy a nedorozumění stejně jako praktické aspekty péče. Pacientům a jejich blízkým bychom měli tento „formát“ komunikace aktivně nabízet.

### Komunikace s pacientem v závěru života

Fáze pokročilého onemocnění po ukončení protinádorové léčby (fáze symptomatické paliativní péče) je pro pacienty i jejich blízké velmi důležitá část závěru života. Správné porozumění vlastní situaci a prognóze ze strany pacienta má zásadní význam pro průběh a kvalitu závěru života. Pouze pacient, který správně rozumí, že se nachází v závěru života, se může rozumně rozhodovat. Empatická komunikační podpora, perfektní management tělesných symptomů a dobrá koordinace péče mohou kvalitu života pacientů i jejich rodin v této fázi významně ovlivnit. Jasně formulovaný plán péče, ve kterém jsou zanesena pacientova přání, může být cenným nástrojem, který dává celému procesu strukturu. Ze strany lékařů často k otevřené komunikaci o těchto tématech nedochází vůbec, nebo až téměř v posledních dnech života pacienta. Jedná se o zásadní chybu, neboť pacienti, kteří mluví se svým lékařem o svých preferencích konce života, mají lepší kvalitu života v jeho závěru.

### Komunikace jako naučitelná dovednost

Lékaři jsou v technikách pro sdělování špatných zpráv školeni relativně málo. Nedostatečně edukovaný lékař pak v těchto situacích častěji prožívá negativní emoce, jako je úzkost, strach a pocit viny, když musí pacientům sdělit, že léčba není dostatečně efektivní. Často se tak uchýlí k falešné naději a vynechává důležité, pro nemocného relevantní informace [9–12]. Význam komunikačních dovedností lékaře se zvyšuje zvláště ve vysoce emocionálně nabitých situacích, jako je např. ukončení aktivní onkologické léčby či přechod pacienta na paliativní péči na konci života.

Komunikační dovednosti lékaře navíc nejsou vrozené, nemusí se nutně zlepšovat s klinickými zkušenostmi. Dlouhá léta praxe někdy mohou naopak vést pouze k zafixování nesprávných komunikačních návyků. Efektivní empatická komunikace je naučitelná dovednost. Tato dovednost by se ovšem neměla učit metodou pokusu a omylu na závažně nemocných pacientech, ale strukturovaným komunikačním výcvikem. V současné době existuje řada možností komunikační dovednosti získat. Je to právě efektivní komunikace, která umožní citlivě hovo-

řít o závažných skutečnostech v časově omezeném rámci ambulantní konzultace nebo vizity u lůžka.

Pokud se komunikací s lékařem u nevléčitelně nemocného pacienta podaří navodit postoj „čas, který mi zbývá, je krátký a měl bych jej smysluplně využít“, pak lékař dobře zvládl svoji roli. Sdělte špatné zprávy svým pacientům tak, jak byste chtěli, aby je jednou někdo sdělil vám.

*Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a RI CZECRIN LM2015090.*

## Literatura

- Mitchell JL. Cross-cultural issues in the disclosure of cancer. *Cancer Pract* 1998; 6(3): 153–160.
- Ong LM, Visser MR, Lammes FB et al. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns* 2000; 41(2): 145–156.
- Butow PN, Maclean M, Dunn SM et al. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8(9): 857–863.
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001; 84(1): 48–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1573>>.
- Bommier C, Mamzer MF, Desmarchelier D et al. How nonverbal communication shapes the doctor-patient relationship: from paternalism to the ethics of care in oncology. *J Int Bioethique* 2013; 24(4): 137–158.
- Vorlíček J, Sláma O, Kalvodová L. Sdělování onkologické diagnózy. *Vnitř Lék* 2001; 47(8): 544–547.
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5(4): 302–311.
- Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med* 2000; 51(7): 1087–1110.
- Buckman R. Communications and emotions. *BMJ* 2002; 325(7366): 672.
- Wallace JA, Hlubocky FJ, Daugherty CK. Emotional responses of oncologists when disclosing prognostic information to patients with terminal disease: results of qualitative data from a mailed survey to ASCO members. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18): 8520. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.8520](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.8520)>.
- Maguire P. Improving communication with cancer patients. *Eur J Cancer* 1999; 35(10): 1415–1422.
- Schapira L. Communication skills training in clinical oncology: the ASCO position reviewed and an optimistic personal perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46(1): 25–31.

**MUDr. Jana Halámková, Ph.D.**

✉ [jana.halamkova@mou.cz](mailto:jana.halamkova@mou.cz)

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

[www.mou.cz](http://www.mou.cz)

*Doručeno do redakce 10. 9. 2018*

*Přijato po recenzi 29. 11. 2018*

# Multimodálna liečba tymického karcinoidu: kazuistika

Radka Cahajlová<sup>1</sup>, Mária Černá<sup>1</sup>, Soňa Kiňová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Oddelenie klinickej onkológie Kliniky pneumológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika*

<sup>2</sup>*Interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika*

## Súhrn

Tymický karcinoid tvorí len asi 0,4 % zo všetkých karcinoidov v tele [1]. V porovnaní s ostatnými neuroendokrinnými nádormi sa vyznačuje agresívnejším správaním s vysokým percentom recidív po radikálnej liečbe, tendenciou k metastázovaniu a pomerne častým výskytom paraneoplastických syndrómov. Hlavným pilierom liečby je radikálny chirurgický zákrok [2–4]. Terapia pacientov v inoperabilnom alebo metastatickom štádiu sa opiera o postupy používané pri liečbe iných neuroendokrinných nádorov. V našej kazuistike prezentujeme manažment pacienta s lokálne pokročilým, atypickým karcinoidom týmusu, s využitím niekoľkých liečebných modalít, vrátane nových postupov, ako je receptorová rádionuklidová liečba (peptide radionuclide receptor therapy – PRRT).

**Kľúčové slová:** rádionuklidová receptorová liečba – somatostatínové analógy – tymický karcinoid

## Multimodal treatment of thymic carcinoid: a case report

### Summary

Thymic carcinoid account for cca 0.4 % of all carcinoid tumors in the body [1]. As compared to other neuroendocrine tumors, high rates of recurrences after surgery, more aggressive behaviour and relatively high rates of paraneoplastic syndromes are characteristic for thymic carcinoid. The mainstay of treatment is radical surgery [2–4]. Therapy of locally advanced and metastatic stages is influenced by other neuroendocrine tumors' guidelines. We present a case report of patient with locally advanced, atypical thymic carcinoid, treated with different modalities, including newer procedures like peptide radionuclide receptor therapy (PRRT).

**Key words:** peptide radionuclide receptor therapy – somatostatine analogues – thymic carcinoid

### Úvod

Tymické neuroendokrinné nádory (Neuroendocrine Tumor – NET) prvýkrát od tymómov odlišili Rosai a Higa v roku 1972 [2,5]. Zároveň im pripísali asociáciu s Cushingovým syndrómom a MEN-1 syndrómom. Tymické karcinoidy tvoria minoritný podiel všetkých karcinoidov v tele, ich incidencia je 0,02/100 000 [1,5]. V porovnaní s inými dobre diferencovanými foregut nádormi sa vyznačujú pomerne agresívnym správaním, vysokým percentom lokálnych recidivií a pravdepodobnosťou metastázovania [6,7]. Dominantne sa vyskytuje u mužov (3 : 1) [1,2,5,8] kaukazoidnej rasy, vo veku asi 40–50 rokov. Karcinoidový syndróm u pacientov s tymickým karcinoidom vidíme len zriedkavo (< 1 %) [9], častejšie býva zastúpený už vyššie spomínaný MEN-1 syndróm, Cushingov syndróm a akromegália [2,5,7]. Základným pilierom liečby je radikálny chirurgický výkon. Vzhľadom na vysoké percento recidivií býva súčasťou komplexného manažmentu aj perioperačná, resp. (neo) adjuvantná chemoterapia a rádioterapia. Inoperabilné

a metastatické ochorenia okrem chemoterapie a paliatívnych chirurgických výkonov (napr. pri hroziacom syndróme z útlaku hornej dutej žily) vieme ovplyvniť aplikáciou somatostatínových analógov a rádionuklidovou liečbou. U progredujúcich NET je možnosťou voľby everolimus, s rôznym úspechom boli skúšané inhibitory angiogenézy, ako sú sunitinib a bevacizumab.

### Kazuistika

44-ročný pacient s anamnézou hyperparatyreoidizmu (sprevádzaný urolitiázou s nutnosťou stentovania a operačného riešenia) bol v marci roku 2014 prešetrovaný pre kašeľ. Pre suspektný nález na RTG hrudníka bolo doplnené CT vyšetrenie, ktoré v prednom mediastíne nachádza nehomogénne sa sýtiacu, mäkkotkanivovú expanziu rozmerov 95 × 80 × 60 mm, tesne nasadajúcu na ascendentnú aortu a komprimujúcu brachiocefalické vény. Súčasne bola pri jej dolnom okraji popísaná suspektná lymfatická uzlina (LU), rovnako hraničné zväčšené sú LU v pravom



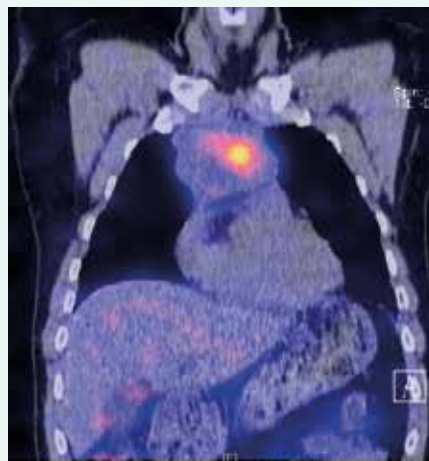
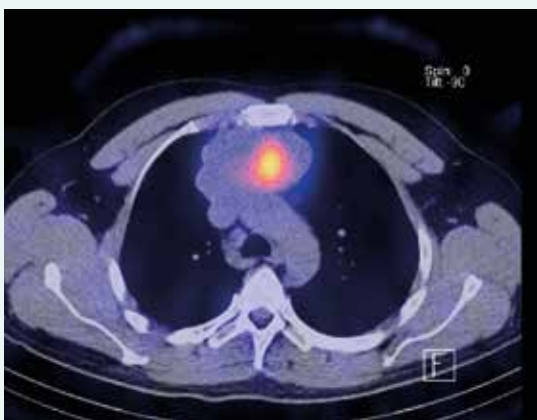
pľúcnom hile a v oblasti bifurkácie trachey. Histologicky z biopsie ide o neuroendokrinnú neopláziu typu neuroendokrinného tumoru gr. II, podľa platnej klasifikácie nádorov pľúc, týmusu a pleury z roku 2004 ag-

resívnu formu atypického karcinoidu týmusu so zvýšenou proliferačnou aktivitou – proliferčný index v tzv. „hotspots“ dosahoval až 20 % (tab. 1). Vzhľadom na lokálne pokročilé ochorenie bola indikovaná neoadjuvančná chemoterapia (CHT) v zložení cDDP + VP-16 (cisplatina + etopozid), celkovo bolo podaných 8 cyklov liečby. Kontrolné CT hrudníka je bez výraznejšej dynamiky nálezu, PET CT vyšetrenie popisuje hypermetabolickú mäkkotkanivovú formáciu (standard uptake value – SUV 8,48) v prednom mediastine so šírením kaudálne perikardiálne vpravo. LU v mediastine a v pravom pľúcnom hile majú mierne zvýšenú metabolickú aktivitu (SUV 3,37–3,67). Pacient bol za účelom rozhodnutia o ďalšom liečebnom postupe odoslaný na vyššie pracovisko. S prihliadnutím na metabolickú aktivitu tumoru podľa PET a histológie bola v júli roku 2015 indikovaná II. línia liečby v schéme ADOC (doxorubicín, cisplatina, vinkristín, cyklofosfamid). Po 2 cyk-

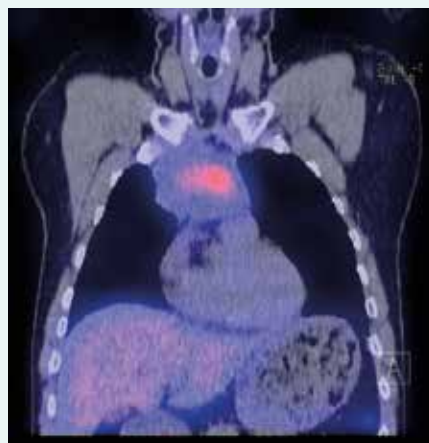
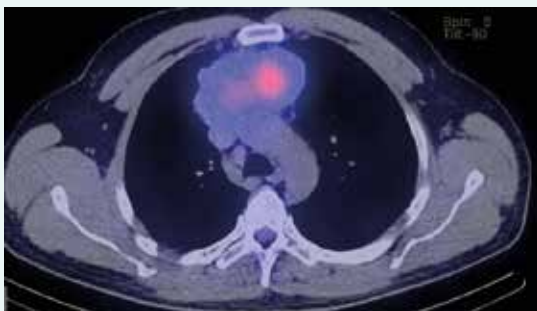
**Tab. 1. WHO klasifikácia: neuroendokrinné nádory týmusu 2015**

neuroendokrinné nádory týmusu	ICD - 0
<b>karcinoidy</b>	
typický karcinoid	8240/3
atypický karcinoid	8249/3
<b>veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm</b>	8013/3
kombinovaný veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm	8013/3
<b>malobunkový karcinóm</b>	8041/3
kombinovaný malobunkový karcinóm	8045/3

**Obr. 1. Zobrazenie tumoru pred 1. aplikáciou PRRT. Z archívu spoluautorky MUDr. M. Černej, CSc.**



**Obr. 2. Zobrazenie tumoru po poslednej aplikácii PRRT. Z archívu spoluautorky MUDr. M. Černej, CSc.**



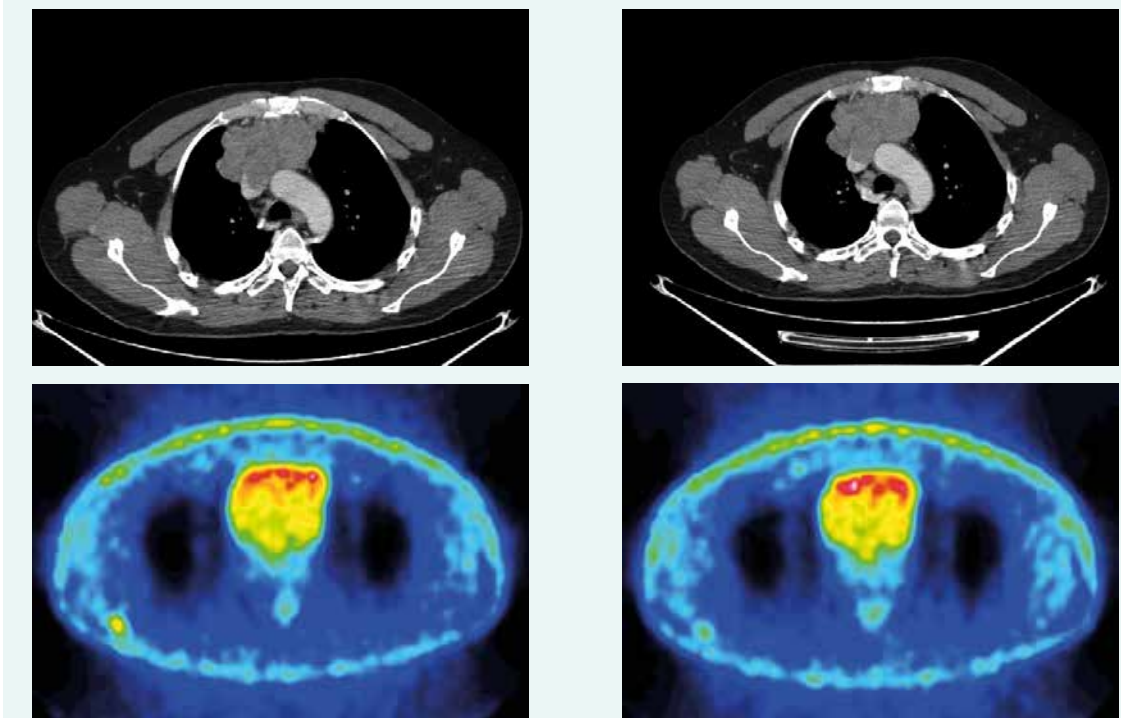
loch na kontrolnom CT zaznamenávame čiastočnú liečebnú odpoveď so zmenšením tumoróznej masy o asi 8 mm. Nález opätovne konzultovaný na seminári Kliniky hrudníkovej chirurgie (KHCH), pre pretrvávajúcu masívnu infiltráciu v. cava superior a v. brachiocephalica obojstranne však ostáva naďalej inoperabilný. Podané sú ďalšie 2 cykly CHT v identickej schéme. 4. cyklus je však komplikovaný rozvojom febrilnej neutropénie a leukopénie gr. IV s nutnosťou hospitalizácie. K vzniku hematologickej toxicity dochádza napriek sekundárnej profylaxii rastovým faktorom, ktorý bol aplikovaný od 2. cyklu pre predliečenosť a leukopéniu stupňa I po 1. cykle CHT. Neúspešná snaha o navodenie operability tumoru neoadjuvantnou chemoterapiou a toxicita viedli k jej ukončeniu. Na základe pozitivity octreoscanu, na ktorom nádor vykazuje vysokú denzitu somatostatínových receptorov, zahájil pacient v decembri roku 2015 terapiu somatostatínovými analógmi. Zároveň bolo konzultované pracovisko Rádiológie a nukleárnej medicíny v Basileji. Pacient bol akceptovaný k rádionuklidovej liečbe. 1. podanie s  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC (rádionuklidová liečba oktreotidom, značeným izotopom yttria) absolvoval vo februári roku 2016. V apríli a júni roku 2016 prebehli ďalšie 2 podania s  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC (rádionuklidová liečba oktreotidom, značeným izotopom lutécia) s dobrou toleranciou a navodením parciálneho efektu v zmysle zníženia metabolickej aktivity tumoru (ktoré sa prejavilo zníženým vychytávaním rádiofarmaka), bez pribudnutia nových metastatických ložísk (obr. 1 a obr. 2). Následne sme pokračovali v mesač-

nej aplikácii somatostatínového analógu. Na kontrolnom PET CT realizovanom v novembri roku 2016, čiže asi po 5 mesiacoch od ukončenia rádionuklidovej liečby (PRRT), sme zaznamenali miernu veľkostnú aj metabolickú progresiu tumoru (obr. 3), octreoscan ostal bez zmeny. Ďalšiu miernu progresiu veľkosti potvrdilo aj vyšetrenie v máji roku 2017, okrem tumoru sprogredovali aj LU v mediastíne, v oblasti 4R (oblasť mediastinálnych lymfatických uzlín, konkrétne ide o dolné paratracheálne uzliny vpravo), v pravom pľúcnom hile, pribudli nové intemamárne LU vľavo, subkostálne infiltráty bazálne vpravo a pleurálny infiltrát vpravo (obr. 4). Pre riziko rozvoja syndrómu hornej dutej žily (HDŽ) bola navrhovaná paliatívna rádioterapia, ktorú pacient iniciálne odmietal. Aktuálne je liečený na lokálnom rádioterapeutickom pracovisku, zvažovaná je ďalšia línia liečby everolimom. Napriek pokročilosti nádoru, takmer po 4 rokoch liečby, je klinický stav pacienta stále veľmi dobrý.

### Diskusia

Tymický karcinoid je veľmi zriedkavým ochorením, s incidenciou 0,02/100 000 [11]. Z celkového počtu karcinoidov rôznej lokality predstavuje len asi 0,4 % [8,10], preto štandardné liečebné postupy nie sú určené. Ide väčšinou o odporúčania získané na základe pozorovaní z kazuistík a menších súborov pacientov. Radikálny operačný výkon je však súhlasne všetkými autormi považovaný za základný pilier liečby. V prípade lokálne pokročilého, inoperabilného štádia je možné iniciálne

**Obr. 3.** CT a PET CT z novembra roku 2016. Z archívu spoluautorky MUDr. M. Černej, CSc.



ponať neoadjuvantnú liečbu v snahe o remisiu ochorenia a dosiahnutie operability. Najčastejšie sa spomína neoadjuvantná kombinovaná chemoterapia v zložení s platinou [12], ktorá bola použitá aj v prípade nášho pacienta s efektom stabilizácie ochorenia. Schéma ADOC síce bola čiastočne úspešná, ale pre pretrvávajúcu masívnu infiltráciu brachiocefalických vén a v. cava superior ostal nález inoperabilný.

Ako ďalšia možnosť v neoadjuvancii je spomínaná chemorádioterapia [4,7], v starších súboroch hlavne neoadjuvantná rádioterapia [9,13,14]. Za zmienku stojí zaujímavá kazuistika Anu Dhama et al [15], ktorý v neoadjuvancii úspešne použil kombináciu somatostatínového analógu a sunitinibu. Po 3 týždňoch bola dosiahnutá parciálna remisia nádoru s následnou R0 resekciou. Liečba somatostatínovými analógmi u foregut tumorov sa opiera o výsledky 2 štúdií s gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými tumormi (NET) – PROMID a CLARINET. V prvej z nich u pacientov s aktívnymi aj inaktívnymi metastatickými mid-gut NET bolo dokázané predĺženie prežívania bez progresie (progression free survival – PFS) v porovnaní s placebom 14,3 vs 6 mesiacov, pričom benefit z liečby mali pacienti s funkčným aj nefunkčným tumorom [16]. Podobný výsledok priniesla štúdia CLARINET, v ktorej boli zahrnutí pacienti s nefunkčnými, prevažne gastroenteropankreatickými nádormi s pozitívnym octreoscanom [17].

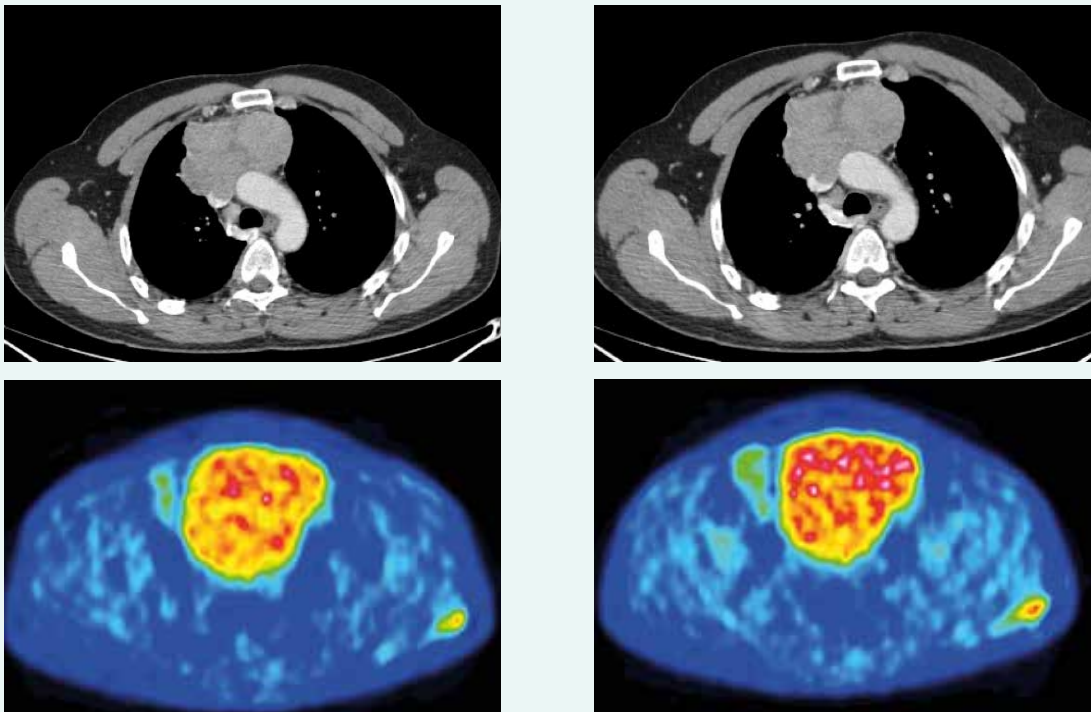
Povzbudivé výsledky s liečbou metastatického pľúcneho karcinoidu publikovali Bongiovanni et al. Na súbore 30 pacientov s metastatickým pľúcny karcinoidom dokázal

efektivitu prvolíniovej liečby somatostatínovým analógom, v zmysle miery kontroly ochorenia a prežívania bez progresie [18].

U tymických neuroendokrinných nádorov zatiaľ ide len o skúsenosti z drobných súborov alebo kazuistík. Napriek absencii prospektívnych štúdií, somatostatínové analógy majú pravdepodobne rolu v liečbe pomaly progredujúcich, inoperabilných nádorov a u pacientov s karcinoidovým syndrómom, ktorým prinášajú zmierňovanie symptómov [9]. U chorých s pokročilým, dobre diferencovaným neuroendokrinným nádorom s pozitívnou somatostatínových receptorov je možné zvážiť rádionuklidovú liečbu. Jej princíp spočíva v intravenóznom podaní rádiofarmaka obsahujúceho  $\beta$ -žiarčič naviazaný na neradioaktívny ligand somatostatínových receptorov [19]. V súčasnosti sa najčastejšie využívajú izotopy yttria a lutécia, ktoré sa môžu v liečbe kombinovať. Na základe výsledkov štúdie NETTER-1 FDA v januári roku 2018 schválila liek LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate\*) na liečbu somatostatín-receptor pozitívnych neuroendokrinných gastroenteropankreatických nádorov, ale aj nádorov foregut a hindgut pôvodu.

Skúsenosti s PRRT u tymického karcinoidu publikovalo niekoľko autorov. Anna Imhof et al [20] v štúdií s Y90-DOTA-TOC u neuroendokrinných nádorov s pozitívnym octreoscanom zaradila aj 8 pacientov s tymickým karcinoidom. Medián prežívania bol 37 mesiacov (19–56 mesiacov), 3 pacienti dosiahli morfológickú odpoveď, 2 biochemickú a 2 klinickú odpoveď. Efekt rádionuklido-

**Obr. 4.** CT a PET CT z mája roku 2017. Z archívu spoluautorky MUDr. M. Černej, CSc.



vej liečby s LU 177-octreatate u 16 pacientov s foregut karcinoidmi skúmal Martijn van Essen [10]. Miera odpovedí v celej skupine predstavovala asi 50 %, čo bolo porovnateľné s ostatnými gastroenteropancretickými NET. Liečebná odpoveď u tymického karcinoidu ostala vzhľadom na to, že boli zaradení len 2 pacienti otázna (1 pacient dosiahol stabilizáciu ochorenia, druhý sprogredoval). Pradeep Thepa [21] sa rovnako zamerl na neuroendokrinné nádory zriedkavej lokality, medzi ktoré zahrnul aj 3 tymické nádory. Liečebná odpoveď bola hodnotená na základe symptómov, biochemických markerov a zobrazovacích metód. 1 pacient s tymickým karcinoidom dosiahol stabilizáciu ochorenia, 1 parciálnu odpoveď podľa zobrazovacích metód a poklesu chromogranínu a jeden chorý sprogredoval. Veľmi zaujímavú kazuistiku predstavil Ameya D. Puranik [22]. Išlo o úspešnú liečbu 3 relapsov tymického karcinoidu Y a LU značeným somatostatínovým analógom opakovane v priebehu 8 rokov. Autor pritom zdôraznil hlavný cieľ liečby PRRT, a to je predĺženie prežívania pacientov pri dobrej kvalite života a potreba personalizovať liečbu podľa konkrétneho pacienta. U nášho pacienta sa nám podarilo s 3 podaniami PRRT dosiahnuť navodenie parciálneho efektu v zmysle zníženia metabolickej aktivity tumoru, bez pribudnutia nových metastatických ložísk. Následne pacient pokračoval v aplikácii octreotidu. Liečbou sa podarilo na určitú dobu dosiahnuť stabilizáciu ochorenia. PET CT realizované približne 5 mesiacov po ukončení PRRT popisuje miernu veľkostnú aj metabolickú progresiu tumoru. Ďalšiu progresiu tumoróznej masy, ale aj pribudnutie nových LU, subkostálnych a pleurálnych infiltrátov nachádza kontrolné vyšetrenie z mája roku 2017. U pacienta aktuálne do úvahy pripadala paliatívna rádioterapia v snahe o vyhnutie sa rozvoja syndrómu HDŽ a následne ďalšia línia liečby everolimom (v štúdií RADIANT-4 v liečbe progredujúcich neuroendokrinných nádorov gastroenteropancretického a pľúcneho pôvodu liečba everolimom dokázala signifikantne predĺžiť PFS – v porovnaní s placebom 11 vs 3,9) [23].

## Záver

Atypický karcinoid týmusu patrí do skupiny neuroendokrinných nádorov týmusu (tab. 2). Ide o veľmi zriedkavé ochorenie s celkovým počtom len niekoľko stoviek medzinárodne reportovaných prípadov [4,13,14,2]. Nešpecifické príznaky, ktorými sa tymický karcinoid iniciálne prezentuje ako sú kašeľ a diskomfort na hrudníku môžu viesť k neskorému odhaleniu diagnózy a strate mož-

nosti radikálnej operačnej liečby. Manažment pacienta v inoperabilnom a metastatickom štádiu má za cieľ predĺžiť život pacienta a zachovať jeho kvalitu. Okrem chemoterapie a rádioterapie nám v súčasnosti pribudli aj nové liečebné možnosti na splnenie tohto cieľa, a to liečba somatostatínovými analógmi, rádionuklidmi a cieľená liečba mTOR inhibítormi. Zaradovanie pacientov do klinických štúdií, ale aj samotné kazuistiky napomáhajú v smerovaní liečby.

## Literatúra

- Litvak A, Pietanza MC. Bronchial and Thymic Carcinoid Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(1):83–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.003>>.
- Filosso PL, Actis Dato GM, Ruffini E et al. Multidisciplinary treatment of advanced thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): Report of a succesful case and review of the literature[online]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(4): 1215–1219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.058>>.
- Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T Thymic neoplasm: A clinical Update [online]. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(4): 350–358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11912-012-0246-8>>.
- Gielda BT, Peng R, Colamen JL et al. Treatment of Early stage thymic tumors: surgery and radiotion therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9(4–6): 259–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11864-008-0080-2>>.
- Chaer R, Massad MG, Evans A et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(5): 1733–1740.
- Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii120–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds267>>.
- Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Dis* 2017; 9(Suppl 15): S1484-S1490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.10.83>>.
- Tamura M, Ohta Y, Oda M et al. Thymic carcinoid Tumor. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(1): 29–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11748-003-0063-y>>.
- Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M et al. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008; 60(1): 4–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.01.014>>.
- van Essen M, Krenning EP, Bakker WH et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177 Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(8): 1219–1227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-006-0355-4>>.
- Tomišková M. NEN plic a thymu. In: Sedláčková E, Bajčíová V (eds.) *Neuroendokrinné nádory*. Maxdorf: Praha 2016: 180–202. ISBN 978-80-7345-468-5
- Girard N. Neuroendocrine tumors of the thymus: the oncologist point of view. *J Thorac Dis*. 2017; 9(Suppl 15): S1491-S1500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.18>>.
- Crona J, Björklund P, Welin S et al. Treatment, prognostic markers and survival in thymic neuroendocrine tumours. A study from a single

**Tab. 2. WHO klasifikácia bronchopulmonálnych a tymických neuroendokrinných nádorov 2015**

histologický typ	počet mitóz na 2 mm <sup>2</sup>	nekrózy	diferenciácia
typický karcinoid	< 2	bez nekróz	dobré diferencovaný
atypický karcinoid	2–10	fokálne /ložiskovo prítomné	dobré diferencovaný
velkubunkový neuroendokrinný/ malobunkový karcinóm	> 10	rozsiahle nekrózy	zle diferencovaný

NENs – neuroendokrinné neoplazmata/Neuroendocrine Neoplasms WHO – Svetová zdravotnícka organizácia/World Health Organization



tertiary referral centre. *Lung Cancer* 2013; 79(3): 289–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.12.001>>.

14. Song Z, Zhang Y. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: Clinical review of 22 cases. *Oncol Lett* 2014; 8(5): 2125–2129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.2490>>.

15. Dham A, Truskinovsky AM, Dudek AZ Thymic Carcinoid Responds to Neoadjuvant Therapy with Sunitinib and Octreotide. A Case report. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 94–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31815eb7a2>>.

16. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656–4663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510>>.

17. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 224–233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316158>>.

18. Bongiovanni A, Recine F, Riva N et al. Outcome analysis of first-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic pulmonary Neuroendocrine Tumors and prognostic Significance of 18 FDG-PET/CT. *Clinical Lung Cancer* 2017; 18(4): 415–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.11.004>>.

19. Zogala D. Terapie pomocí otevřených zářičů. In: Sedláčková E, Bajčiová V (eds) *Neuroendokrinní nádory*. Maxdorf: Praha 2016: 156–164. ISBN 978–80–7345–468–5.

20. Imhof A, Brunner P, Marincek N et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2416–2423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7873>>.

21. Thapa P, Parghane R, Basu S. 177 Lu- DOTATE Peptide Receptor radionuclide Therapy in Metastatic or Advanced and Inoperable Primary Neuroendocrine Tumors of rare Sites. *World J Nucl Med* 2017; 16(3): 223–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/1450-1147.207283>>.

22. Puranik AD, Kulkarni HR, Singh A et al. 8-year survival with a metastatic thymic neuroendocrine tumor: emphasis on redefining "treatment objectives" using personalized peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu- an 90Y-labeled somatostatin analogs. *AACE Clinical Case Rep* 2015; 1(2): e131-e135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP14354.CR>>.

23. Yao JC et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022): 968–977. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X)>.

24. Zhu S, Wang ZT, Liu WZ et al. Invasive atypical thymic carcinoid: three case reports and literature review. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6171–6176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S109693>>.

**MUDr. Radka Cahajlová**

✉ [radka.cahajlova@gmail.com](mailto:radka.cahajlova@gmail.com)

Oddelenie klinickej onkológie Kliniky pneumológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

*Doručeno do redakce 27. 3. 2018*

*Přijato po recenzii 5. 10. 2018*



# Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění: review na podkladě kazuistiky

Marcela Královcová<sup>1</sup>, Thomas Karvunidis<sup>1,2</sup>, Jaroslav Raděj<sup>1,2</sup>, Martin Matějovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

## Souhrn

Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění jsou vzácná onemocnění, jejichž incidence spolu s narůstajícím počtem imunosuprimovaných nemocných a lepšími diagnostickými možnostmi pozvolna narůstá. Článek stručně shrnuje problematiku netuberkulózních mykobakteriálních onemocnění na podkladě reálné kazuistiky.

**Klíčová slova:** imunosuprese – netuberkulózní mykobakteria

## Nontuberculous mycobacterial disease: a case report-based review

### Summary

Nontuberculous mycobacterial infections are rare diseases. However, as number of immunocompromised patients is growing and modern diagnostic tools are available, both the importance and incidence of nontuberculous mycobacterial infections are gaining clinical importance. Based on a clinical case, this article briefly summarizes the current knowledge on this issue.

**Key words:** immunosuppression – nontuberculous mycobacteria

### Kazuistika

65letý nemocný s diabetem 1. typu ve stadiu mnohočetných orgánových komplikací, s terminálním selháním ledvin při diabetické nefropatii, po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu, s dobrou funkcí obou štěpů s imunosupresivní léčbou takrolimem a sirolimem, byl přijat k hospitalizaci na standardní interní oddělení pro těžkou proteino-energetickou malnutrici. Přijetí k hospitalizaci předcházelo několik měsíců trvající neprospívání s nočními poty, abdominalgemi, frekventními průjmy a následně i rozvojem febrilií. Hmotnostní úbytek činil 20 kg za 2 měsíce. Vstupní BMI byl 16,8 kg/m<sup>2</sup>. Na provedeném PET/CT byla patrna akumulace radiofarmaka ve stěně tenkých klíčků i tračníku, stagnující obsah v žaludku a metabolicky aktivní uzliny v retroperitoneu, mezenteriu a mediastinu (obr. 1.1 a obr. 1.2). Laboratorně byla přítomna elevace parametrů zánětu, hypoalbuminémie a koagulopatie (tab. 1). Vedlejším nálezem při přijetí byl asymetrický otok pravé dolní končetiny, na které byla záhy duplexní ultrasonografií prokázána hluboká žilní trombóza zasahující proximálně do úrovně v. femoralis communis. Byla zahájena empirická antibiotická léčba (ATB) ceftriaxonem i.v. a metronidazolem p.o. a antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem s adjustací dávky dle anti-Xa aktivity. Pro těžkou proteino-energetickou malnutrici a významné postižení gastrointestinálního traktu

(obr. 1.1 a obr. 1.2) se stagnujícím obsahem v žaludku byla zahájena parenterální výživa. Současně byla endoskopicky zavedena i trojluminální nazojejunální sonda k adekvátní postpylorické enterální alimentaci a současně derivaci žaludečního obsahu. Imunochromatografický průkaz toxigenního kmene *Clostridium difficile* vedl k úpravě ATB léčby (ceftriaxon i.v. a vankomycin p.o.). Zavedená léčba však vedla k pouze parciálnímu efektu na ústup abdominálního diskomfortu a frekventních průjmů. Dalším nálezem byla cytomegalovirová (CMV) DNAemie/virová nálož (2 500 IU/ml) resp. CMV infekce detekovaná polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction – PCR). Byla zahájena preemptivní virostatická léčba ganciklovirem a k vyloučení CMV kolitidy byla s plánem bioptického vyšetření provedena ezofagogastroduodenofibroskopie a koloskopie. Cytomegalovirová kolitida byla záhy histologicky vyloučena a virostatická léčba následně ukončena za současného poklesu CMV DNAemie. Překvapivým histologickým nálezem však byla masivní infiltrace tenkého střeva i tračníku makrofágy (obr. 2.1 a obr. 2.2), které byly vyplněny PAS (Periodic Acid Schiff) pozitivními tyčemi (obr. 2.3), pozitivně barvenými dle Ziehl-Neelsenova barvení jako acidorezistentní tyče. IGRA (Interferon  $\gamma$  Release Assay) testy (T-spot TB a quantiFERON TB) z krve byly negativní. PCR vyšetření z tracheálního aspirátu a bioptované tkáně

tenkého střeva vyloučilo infekci *Mycobacterium tuberculosis*. Současně byla PCR z tracheálního aspirátu prokázána přítomnost *Mycobacterium avium*. Další PCR analýza téhož materiálu vyloučila *Mycobacterium kansasii* i *Mycobacterium marinum* a také *Tropheryma whipplei*. Vzhledem k podezření na střevní mykobakteriózu byla redukována imunosupresivní léčba (monoterapie takrolimem) a zahájena empirická kombinovaná antimykobakteriální léčba rifampicinem p.o., klaritromycinem a ciprofloxacinem i.v. *Mycobacterium avium* bylo dále kultivačně prokázáno i ve sputu a bronchoalveolární laváži (BAL). I přes zavedenou léčbu však přetrvávala dysfunkce gastrointestinálního traktu manifestující se malabsorpcí s recidivujícími průjmy při pokusech o navýšení enterální výživy, perzistujícími vysokými odpady z gastrického portu trojluuminální sondy a recidivujícím singultem.

Klinický stav nemocného se 22. den hospitalizace významně zkomplikoval akutním rozvojem levostranné hemiparézy při intracerebrálním krvácení (ICH) v oblasti bazálních ganglií vpravo s útlakem postranní komory a III. komory (CT), obr. 3. Pro současně se rozvíjející poruchu vědomí byl nemocný přeložen na jednotku intenzivní péče, bylo nezbytné zajištění dýchacích cest orotracheální intubací a zahájení umělé plicní ventilace. Neurochirurgická léčba nebyla indikována.

Další průběh onemocnění byl determinován významným a nereparujícím se neurologickým postižením, které neumožnilo odpojení nemocného od umělé plicní ventilace (UPV). Přerušení antikoagulační léčby vedlo k časným trombotickým komplikacím v místech zavedených centrálních žilních katétrů s potřebou opětovného zahájení antikoagulační léčby nejprve v profylaktických

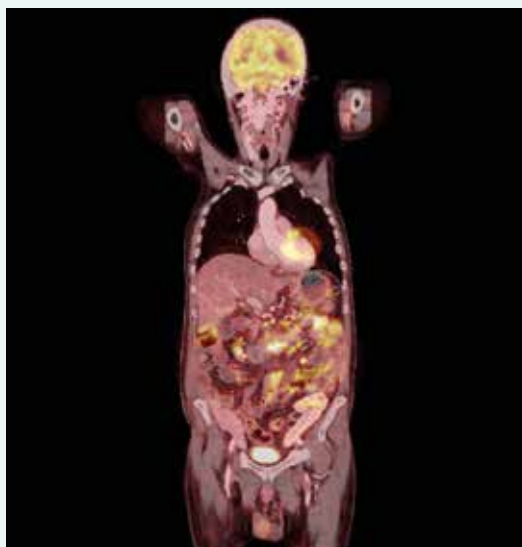
a následně i účinných dávkách bez progresu stávající či rozvoje nové hemoragické komplikace. I přes kombinovanou antimikrobiální léčbu perzistovala u nemocného dysfunkce gastrointestinálního traktu s malabsorpcí a recidivujícími průjmy při pokusech o exkluzivní enterální výživu. Kultivační vyšetření tkáně tenkého střeva i trache-

**Tab. 1. Vybrané laboratorní parametry**

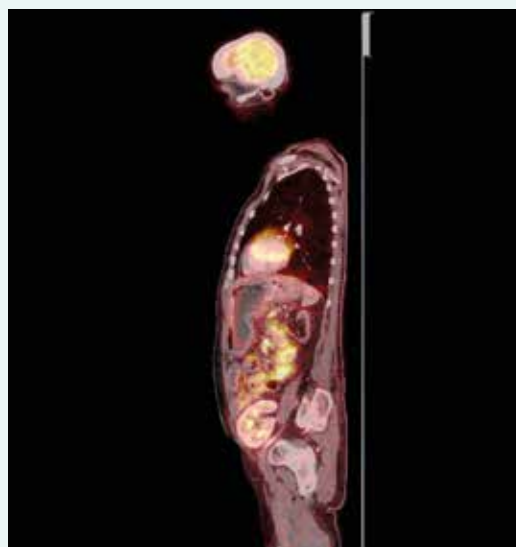
parametr	hodnota	parametr	hodnota
leukocyty ( $\times 10^9/l$ )	3,3	celková bílkovina (g/l)	48,8
hemoglobin (g/l)	112	albumin (g/l)	19,7
objem erytrocytu (fl)	73	CRP (mg/l)	60
trombocyty ( $\times 10^9/l$ )	222	prokalcitonin ( $\mu\text{g/l}$ )	0,61
bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	6	aPTT (s)	49
AST ( $\mu\text{kat/l}$ )	0,45	INR	1,7
ALT ( $\mu\text{kat/l}$ )	0,36	fibrinogen (g/l)	4,13
ALP ( $\mu\text{kat/l}$ )	0,72	kyselina listová ( $\mu\text{g/l}$ )	3,7
GMT ( $\mu\text{kat/l}$ )	0,3	vitamin B <sub>12</sub> (ng/l)	807
glukóza (mmol/l)	6,8	železo ( $\mu\text{mol/l}$ )	4,1
urea (mmol/l)	11,6	feritin ( $\mu\text{g/l}$ )	734
kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	104	saturace transferinu (%)	14
prealbumin (g/l)	0,11		

ALP – alkalická fosfatáza ALT – alaninaminotransferáza aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas AST – aspartátaminotransferáza CRP – C-reaktivní protein GGT – gama-glutamyltransferáza INR – international normalized ratio

**Obr. 1.1. PET/CT koronární řez.** Akumulace radiofarmaka v tenkých kličkách, tračnicku a metabolicky aktivní uzliny v retroperitoneu, mezenteriu a mediastinu. Z archivu autorky



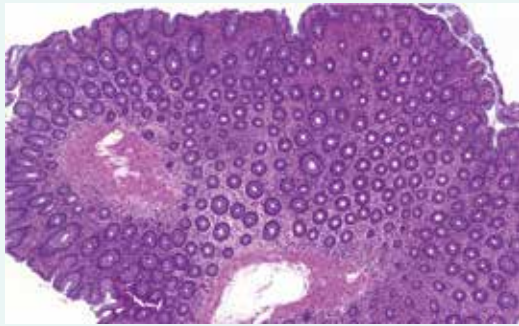
**Obr. 1.2. PET/CT sagitální řez.** Akumulace radiofarmaka v tenkých kličkách, tračnicku a metabolicky aktivní uzliny v retroperitoneu, mezenteriu a mediastinu. Z archivu autorky



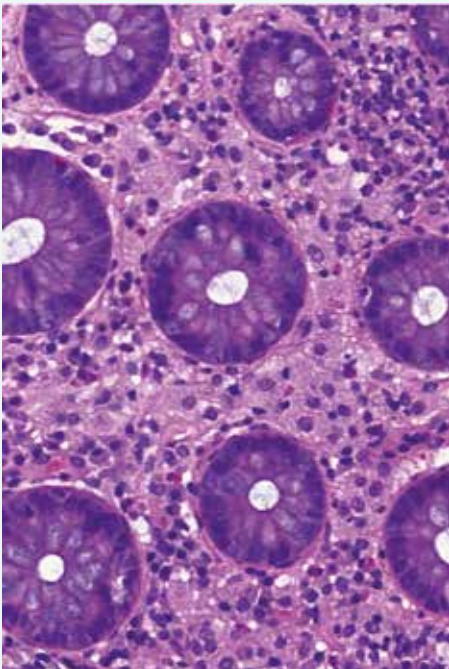
álního aspirátu potvrdilo infiltraci *Mycobacterium avium*. Určení citlivosti k antimikrobiálním látkám prokázalo dobrou citlivost patogenu k podávanému ciprofloxacinu a klaritromycinu a rezistenci na podávaný rifampicin.

S ohledem na těžké neurologické postižení s perzistující významnou poruchou vědomí, dependenci na UPV a vyčerpané fyzické rezervy při trvajícím kritickém stonání, probíhala další terapie v režimu zadržené léčby. Nemocný následně zemřel na komplikující nozokomiální plicní infekci (HAP/VAP) v podmínkách dlouhodobé intenzivní péče přibližně deset týdnů od stanovení diagnózy systémové mykobakteriázy.

**Obr. 2.1. Přehledný snímek tenkého střeva ukazující širší intersticiu sliznice vyplněné četnými histiocytárními elementy. Z archivu autorky**



**Obr.2.2. Intersticiu tenkého střeva obsahuje četné histiocyty s bohatou cytoplazmou. Z archivu autorky**



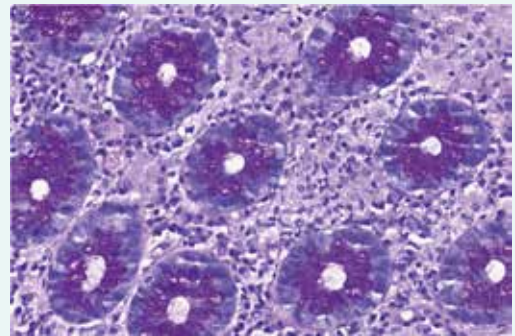
## Úvod

*Mycobacterium avium* je ubikvitárně se vyskytující gram-pozitivní tyč patřící do skupiny netuberkulózních mykobaktérií *Mycobacterium avium complex* (MAC), která je díky své odolnosti vůči nepříznivým environmentálním podmínkám schopna přežít měsíce i roky ve vodě či půdě. Většina jedinců přirozeně vystavených MAC nevyvine manifestní onemocnění [1]. V případě alterace buněčné imunity (imunosupresivní léčba, HIV aj) však dochází ke ztrátě imun-surveillance a narůstá riziko jeho vzplanutí. Spolu s narůstajícím počtem imunosuprimovaných nemocných narůstá i incidence netuberkulózních mykobakteriálních onemocnění [2].

## Základní fakta

*Mycobacterium avium complex* (MAC) je skupina netuberkulózních mykobaktérií (NTM) zahrnující *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* a další (*Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium bouchardurhonense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium vulneris* a *Mycobacterium yongonense*) [3]. *Mycobacterium avium* je aerobní, gram-pozitivní, acido-

**Obr.2.3. Obsah histiocytů nevykazuje jasnou PAS pozitivitu, reaguje pouze velmi slabě a necharakteristicky. Z archivu autorky**



**Obr. 3. Nekontrastní CT mozku. Intracerebrální hematom vpravo s kompresí postranní komory s diskrétním přesunem středočárových struktur doleva. Drobné zakrvácení ve stejné lokalizaci vlevo. Z archivu autorky**



rezistentní a extrémně pomalu rostoucí tyč, která je díky silné hydrofobní stěně bohaté na lipidy vysoce odolná vůči nepříznivým environmentálním podmínkám, dezinfekcím a antimikrobiálním látkám. I přes všeobecné rozšíření těchto organismů jsou onemocnění jimi způsobená relativně vzácná. Data o incidenci onemocnění NTM nejsou konzistentní vzhledem k významné heterogenitě sledovaných populací, obtížnému rozlišení kolonizace NTM od aktivního onemocnění a faktu, že onemocnění NTM v některých zemích často nepodléhá povinnému hlášení. Spolu s celosvětově narůstajícím počtem imunosuprimovaných pacientů však narůstá i incidence netuberkulózních mykobakteriálních onemocnění [2]. Ve studiích byla opakovaně prokázána vyšší incidence NTM onemocnění u jedinců užívajících léčbu s vysokým imunosupresivním potenciálem [3,4]. Např. pacienti léčení anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ; infliximab, adalimumab, etanercept) měli vyšší incidenci NTM onemocnění ve srovnání s běžnou populací. Incidence NTM onemocnění byla v provedené studii vysoká při léčbě anti-TNF $\alpha$  bez ohledu na základní onemocnění (revmatoidní artritida aj) a narůstala s věkem [4]. Rizikové faktory pro rozvoj NTM onemocnění jsou shrnuty v tab. 2. Vliv na stoupající incidenci onemocnění má nepochybně i pokrok v užívaných diagnostických metodách, jejich široká dostupnost (CT) a rostoucí preciznost. K nákaze NTM dochází typicky inhalací infekčního aerosolu nebo ingescí mikroorga-

nizmů. Nejběžnější cestou infekce MAC u imunokompetentních nemocných je respirační trakt. Mezilidský přenos nebyl pozorován. Preexistující chronická plicní onemocnění (chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, pneumokonióza, deficit  $\alpha$ 1-antitrypsinu aj) je pravděpodobně základním rizikovým faktorem pro rozvoj plicního postižení v případě inhalace MAC u jinak imunokompetentních jedinců [3]. Konkrétně, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a bronchiální astma byly v provedených studiích spojeny s 9násobně, resp. 5násobně vyšším rizikem rozvoje NTM asociovaného postižení plic [5]. Ingesce mikroorganismů představuje primární bránu vstupu MAC u imunosuprimovaných nemocných (HIV, imunosupresivní léčba a jiné). Nejčastějším patogenem způsobujícím onemocnění v této populaci pacientů je *Mycobacterium avium*. Vysoká odolnost MAC, resp. *Mycobacterium avium*, vůči kyselým žaludečním podmínkám je zásadní pro jeho schopnost kolonizovat gastrointestinální trakt. Během dlouhé preklinické periody (2–5 let) MAC persistuje a množí se v subepiteliálních makrofázích zažívacího traktu. Pro progresi onemocnění je charakteristické množení MAC v makrofázích a zvýšení počtu MAC infikovaných makrofágů. Tento proces je pravděpodobně silně asociován s imunitní kompetencí hostitele. Většina jedinců přirozeně vystavených MAC nevyvine manifestní onemocnění [1]. Další možnou cestou průniku MAC do organismu hostitele může být i přímá inokulace mikroorga-

**Tab. 2. Rizikové faktory pro NTM onemocnění. Upraveno podle [12]**

pokročilá infekce virem HIV	
závažná chronická onemocnění	cystická fibróza idiopatická plicní fibróza pneumokonióza revmatoidní artritida dřívější onemocnění plicní tuberkulózou
vrozená onemocnění (specifické deficity a genetické mutace)	deficit receptoru pro interferon (IFN) $\gamma$ 1 a 2 deficit interleukinu (IL)-12 deficit signal transduction and activator of transcription-1 deficit IFN regulujícího faktoru-8 deficit GATA-2 (mono-MAC syndrom) deficit modulátoru nukleárního faktoru- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)
vysoký věk	
teplé klima	
solidní tumory a hematologické malignity	
cytotoxická chemoterapie a radioterapie	
imunosupresivní léčba včetně alemtuzumabu, rituximabu a infliximabu	
transplantace solidních orgánů a hematopoetických buněk	
přítomnost intravaskulárních katétrů zejména u imunokompromitovaných nemocných	
neutropenie	

**GATA-2** – nukleární transkripční faktor **HIV** – virus lidské imunodeficiency **mono-MAC** – monocytopenie *Mycobacterium avium* complex **NTM** – netuberkulózní mykobakteria



nizmu do preexistující kožní léze (expozicí mikroorganismu v bazénech, akváriích či přírodních vodách), při invazivním zákroku s porušením kožní či slizniční integrity (chirurgický výkon, injekce, piercing a jiné) či traumatu. Riziko rozvoje onemocnění je pravděpodobně spojeno i s náloží mykobakterií, které je nemocný exponován, a jejich virulencí. V některých případech může i u imunokompetentního jedince vést k rozvoji onemocnění vystavení neobvykle vysokému množství patogenů [3].

Imunitní odpověď hostitele na přítomnost mykobakterií je založena na intaktní kooperaci monocytomakrofágového systému (antigen-prezentující buňky – monocyty, makrofágy a dendritické buňky) a lymfocytů (T-lymfocyty a NK buňky). Lze konstatovat, že důležité postavení v imunitní kontrole rozvoje a propagace infekce MAC mají všechny komponenty vrozené i adaptivní imunity: rozpoznání a incesce mykobakterií monocyty-makrofágy, prezentace antigenních epitopů, centrální imunomodulační aktivita dendritických buněk i neporušená aktivace T-lymfocytů a NK buněk prostřednictvím cytokinů (IL12, INF $\gamma$  aj). Imunitní deficit (vrozený, získaný) na kterékoli z těchto úrovní může vést ke ztrátě kontroly nad replikací a invazí MAC a rozvoji orgánově specifického či diseminovaného onemocnění.

### Klinická manifestace a diagnostika

Při ztrátě kontroly imunitního systému hostitele nad replikací mykobakterií může dojít k jejich nekontrolovanému množení, další imunomodulaci navozenou interakcí mykobakterií a imunitního systému, diseminací mikroorganismů a manifestnímu onemocnění. MAC infekce se může manifestovat lymfadenopatií, postižením kůže a měkkých tkání, plicním postižením, infiltrací zažívacího traktu a diseminovaným onemocněním.

**Lymfadenitida** je nejběžnějším mimoplicním onemocněním způsobeným MAC. Postihuje primárně imunokompetentní děti ve věku od 1 do 5 let a manifestuje se unilaterální krční lymfadenopatií. Bez léčby dochází často ke spontánní regresi nálezu. V některých případech však může dojít k supurativnímu postižení uzlin s kožními erozemi vedoucími k chronickým fistulizacím a jizevnatění [3].

**Měkkotkáňová a kožní onemocnění** NTM bývají často způsobena přímou inokulací mikroorganismu. Kožní postižení může být i první manifestací diseminovaného NTM onemocnění u imunokompromitovaných nemocných. Mezi první příznaky může patřit pomalu progredující kožní indurace s následným rozvojem nodulárních lézí, papul, pustul, či rekurentních abscesů. Ve srovnání s jinými pyogenními kožními infekcemi je většina NTM kožních projevů nebolestivá (výjimkou je onemocnění *Mycobacterium hemophilum*), chybí systémové známky inflamace a lokální lymfadenopatie [6]. Jedná se o velmi pomalu progredující onemocnění. Variabilita a nespecifičnost kožních projevů může vést k opoždění ve stanovení diagnózy, a tedy i v zahájení adekvátní léčby. První příznaky často předcházejí stanovení diagnózy o 4 měsíce až 10 let [3].

Většina nemocných s NTM plicním postižením se prezentuje chronickým kašlem, často bez doprovodných příznaků v podobě horeček či hmotnostního úbytku, které jsou typické pro nemocné s pokročilým onemocněním. Stanovení diagnózy bývá také často opožděno díky nespecifickým symptomům, které vznikají v terénu preexistujícího plicního onemocnění [5]. NTM postižení plic může být zjištěno i u asymptomatických nemocných na podkladě náhodného radiologického nálezu bronchiektazií či nodularit při vyšetření z jiné indikace.

**Diseminované onemocnění** typické pro imunokompromitované nemocné se projevuje vysokými horečkami, nočními poty, hmotnostním úbytkem, anorexií, abdominálními bolestmi a průjmy [7]. Laboratorně bývá přítomna anémie, trombocytopenie, elevace transamináz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy. Grafická vyšetření prokazují difúzní hrudní a abdominální lymfadenopatii, hepatosplenomegalii anebo zesílení intestinální stěny. Endoskopický obraz gastrointestinální infiltrace není patognomický a k vyloučení/potvrzení infiltrace tkáně NTM je nezbytné histologické vyšetření z biopsie postižené tkáně. Existují i kazuistické případy NTM infiltrace CNS [8].

**Diagnostika** NTM onemocnění je postavena na souboru korespondujících klinických, laboratorních, radiologických, histologických, molekulárně genetických a kultivačních vyšetření. Aktuální diagnostická kritéria pro NTM onemocnění vychází z doporučení odborných společností American Thoracic Society/Infectious Diseases of America (ATS/IDSA) [9] i České pneumologické a ftizeologické společnosti [10].

Základním diagnostickým testem je histologické vyšetření prokazující tkáňové poškození specifickým granulomatózním procesem s možným průkazem gram pozitivních acidorezistentních tyčí pozitivně barvených dle Ziehl-Neelsena. Efektivní a rychlou diagnostickou metodou je molekulárně genetická (PCR) detekce DNA mykobakterií v tělních tekutinách, sekretech a tkáních. Přes vysokou senzitivitu i specifitu nelze pouze na základě detekce NTM-DNA spolehlivě odlišit pouhou kolonizaci/přítomnost mikroorganismů od aktivního infekčního procesu. Velkým přínosem molekulárně genetických metod je rychlost získání výsledků a možnost spolehlivého odlišení NTM od kmenů *Mycobacterium tuberculosis*. Zlatým standardem a stěžejním vyšetřením v diagnostice/detekci NTM onemocnění stále zůstává kultivační vyšetření, které umožňuje další analýzu izolovaného mikroorganismu včetně určení citlivosti k antimikrobiálním látkám. Samotný pozitivní kultivační záchyt MAC však také není dostatečný ke stanovení diagnózy MAC onemocnění. Vedle těchto mikrobiologických je k diagnóze nezbytné naplnění i kritérií klinických. Ve studiích bylo opakovaně prokázáno, že i při pozitivním kultivačním záchytu NTM ve sputu, nemusí dojít k rozvoji NTM onemocnění [3].

Z radiologických metod je při podezření na NTM plicní onemocnění indikováno provedení výpočetní tomografie (Computed Tomography – CT), nejlépe v modu vysokého rozlišení (High Resolution Computed Tomography –



HRCT). Alternativami mohou být zobrazení magnetickou rezonancí (Magnetic Resonance Imaging – MRI) nebo hybridní metody jako pozitronová emisní tomografie/CT (PET/CT). Radiologický obraz plicního onemocnění NTM zahrnuje široké spektrum nálezů od solitárních nodulit přes mnohočetné noduly s bronchiektaziemi po rozsáhlé fibrokavitární onemocnění [7]. Všechny zmíněné zobrazovací metody jsou rovněž vhodné k identifikaci lymfadenopatie či jiného/dalšího tkáňového a orgánového postižení v případě diseminovaného NTM onemocnění. Všechna mikrobiologická vyšetření musí být pečlivě interpretována v kontextu klinického stavu pacienta a radiologického nálezu. Zásadní je odlišení kolonizace NTM od aktivního onemocnění.

V diferenciální diagnostice je důležité vyloučit zejména Whippleho nemoc s obdobnými gastrointestinálními klinickými příznaky a histologickým nálezem (PAS pozitivní makrofágy). Diagnostické je opět PCR vyšetření z tkáňové biopsie. Dalšími původci chronického infekčního postižení GIT imunokompromitovaných jedinců mohou být *Campylobacter* spp., *Giardia* spp., *Amebae* spp., *Cryptosporidium* spp., HIV aj.

## Léčba

Léčba infekcí způsobených NTM spočívá v podávání kombinace chemoterapeutik spolu s léčbou základního imunopatologického onemocnění (např. HIV) a redukcí případné imunosupresivní léčby a v případě potřeby i v chirurgickém odstranění postižených tkání.

Pomalu rostoucí NTM bývají obvykle citlivá na následující antimikrobiální látky: isoniazid, rifampicin a rifabutin, etambutol, aminoglykosidy, makrolidy, chinolony a sulfametoxazol. Pokud nejsou známy lékové rezistence, skládá se indukční léčba většinou z trojkombinace antimykobakteriálních léčiv zahrnujících makrolid (klaritromycin ev. azitromycin), rifampicin a etambutol. Dávkování léčiv je závislé na závažnosti onemocnění, tělesné hmotnosti nemocného a případných orgánových dysfunkcích (játra, ledviny). Následuje dlouhodobá udržovací léčba v délce 12 měsíců po negativní kultivaci na NTM. Monoterapie bývá asociována s rozvojem lékových rezistencí. Konkrétní léčebné režimy jsou indikovány dle doporučení ATS a IDSA a dle recentního doporučení British Thoracic Society [9,11] i České pneumologické a ftizeologické společnosti [10]. K adekvátní léčbě NTM infekce je nezbytné vyšetření citlivosti konkrétního mikroorganismu k antimykobakteriální léčbě, které by mělo být součástí kultivačního vyšetření již při diagnostice. Avšak in vitro určení citlivosti NTM nemusí korelovat s citlivostí in vivo a tedy s klinickou rezponzí na léčbu [3].

Jedním z potenciálních problémů léčby antimykobakteriologiky jsou četné lékové interakce. Tyto preparáty mohou indukovat či inhibovat funkci CYP3A a ovlivňovat tak hladiny současně užívaných imunosupresiv metabolizovaných stejným enzymatickým komplexem. Např. rifampicin je silným induktorem CYP3A vedoucím k poklesu hladiny současně podávaných kalcineurinových

inhibitorů (cyklosporin A, takrolimus, sirolimus aj). Naopak zvýšenou hladinu uvedených imunosupresiv můžeme očekávat v kombinaci s léčbou makrolidy, které jsou inhibitory uvedeného cytochromu.

Vzhledem k významné orgánové toxicitě řady antimykobakteriologik, zvláště pak při jejich dlouhodobém a kombinovaném podávání, je při volbě indukčního i udržovacího léčebného režimu nezbytné opakovaně vyhodnocovat poměr benefitů a rizik této léčby, a to včetně pravidelné monitorace orgánových funkcí (hepatotoxicita, nefrotoxicita, neurotoxicita). Příkladem může být potencionovaný nefrotoxický efekt současné léčby cyklosporinem A a aminoglykosidy.

## Závěr

Onemocnění způsobená netuberkulózními mykobakteriemi jsou v obecné populaci raritní. Nicméně u jedinců s určitými predispozicemi a vyšším rizikem NTM infekce (chronická plicní onemocnění) je vhodné na ně pomyslet a tuto eventualitu při dobré dostupnosti molekulárně genetické diagnostiky vždy vyloučit v případech na léčbu nereagující či netypicky probíhající infekce anebo typického morfologického nálezu bez jasného záchytu infekčního agens. Ve stále rostoucí populaci nemocných s imunodeficitem (zejména potransplantační imunosuprese, biologická léčba a HIV/AIDS) je nezbytné v suspektních klinických situacích seriózně zvažovat právě tento typ infekční komplikace, podniknout proaktivní kroky k rychlé diagnostice a časné adekvátní léčbě. Nekontrovaná diseminovaná NTM onemocnění může vést k orgánovému postižení a zejména u zmíněné skupiny nemocných významně ovlivnit morbiditu a mortalitu. V neposlední řadě je třeba mít na paměti také významnou toxicitu antimykobakteriální léčby a její četné lékové interakce. Nejen z těchto důvodů je velmi vhodná úzká spolupráce ošetřujícího lékaře jakékoliv specializace s mikrobiology/infektology a pneumology, popřípadě také s klinickými farmaceuty.

*Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (PROGRES – projekt Q39), Projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, udělený MŠMT, financovaný EFRR a Projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI 00669806.*

## Literatura

1. Atreya R, Bülte M, Gerlach GF et al. Facts, myths and hypotheses on zoonotic nature of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Int J Med Microbiol* 2014; 304(7): 858–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.07.006>>.
2. Yoo JW, Jo KW, Kim SH et al. Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients. *Transpl Int* 2016; 29(5): 549–558. <<http://dx.doi.org/10.1111/tri.12752>>.
3. Daley CL. *Mycobacterium avium* Complex Disease. *Microbiol Spectr* 2017; 5(2): 125–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0045-2017>>.
4. Winthrop KL, Baxter R, Liu L et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 37–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200690>>.

5. Marras TK, Campitelli MA, Kwong JC et al. Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2016; 48(3): 928–931. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00033-2016>>.
6. Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9): 1351–8; quiz 1544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.081259>>.
7. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016; 45: 123–134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.006>>.
8. Murray R, Mallal S, Heath C et al. Cerebral mycobacterium avium infection in an HIV-infected patient following immune reconstitution and cessation of therapy for disseminated mycobacterium avium complex infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(3): 199–201.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 367–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-5715T>>. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1; 175(7): 744–745.
10. Bártů V. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu netuberkulózních mykobakterióz dospělých. Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP. 2016. Dostupné z WWW: <[www.pneumologie.cz/guidelines/](http://www.pneumologie.cz/guidelines/)>.
11. Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res* 2017; 4(1): e000242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000242>>.
12. Khalid Ahmed Al-Anazi et al. Infections caused by non-tuberculosis mycobacteria in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol* 2014; 4: 311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00311>>.

**MUDr. Marcela Královcová**

✉ [kralovcovam@fnplzen.cz](mailto:kralovcovam@fnplzen.cz)

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

*Doručeno do redakce 17. 8. 2018*

*Přijato po recenzi: 30. 10. 2018*

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2018

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA 

AMGEN®  
Cardiovascular

aspEN  
CZECH REPUBLIC

AstraZeneca 

BAYER Bayer

Boehringer  
Ingelheim

Dr.Max+

EGIS

  
GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan  
Better Health  
for a Better World

NOVARTIS

novatin 

  
novo nordisk®

Pfizer

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Roche

SANOFI 

  
SERVIER

STADA  
Arzneimittel

# Použití idarucizumabu v klinické praxi: kazuistika

Libuše Husová

*Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno*

## Souhrn

Budd-Chiariho syndrom je závažným stavem, který u chronického průběhu vede k rozvoji jaterní cirhózy. Anti-koagulační léčba tohoto syndromu je plně indikována a v léčbě lze užít dabigatran. Pokročilá jaterní cirhóza v důsledku tohoto onemocnění může být indikací k transplantaci jater. V tomto případě je velkou výhodou existence antidota dabigatranu (idarucizumab) s cílem upravit koagulační poměry a zabránit krvácivým projevům. Uvedená kazuistika popisuje první zkušenost s idarucizumabem v souvislosti s transplantací jater u pacientky s Buddovým-Chiariho syndromem.

**Klíčová slova:** antidotum – dabigatran – DOAC – idarucizumab – přímá perorální antikoagulancia – transplantace jater

## Use of idarucizumab in clinical practice: a case report

### Summary

Budd-Chiari syndrome is a serious condition which in chronic course leads to the development of liver cirrhosis. Anticoagulant treatment of this syndrome is fully indicated and in the treatment can be used dabigatran. Advanced cirrhosis of the liver due to this disease can be an indication for a liver transplant. In this case, it is a great advantage the existence of an antidote to dabigatran (idarucizumab) in order to adjust the coagulation ratios and prevent bleeding disorders. Referred to a case report describes the first experience with idarucizumab in context with liver transplant in a patient with Budd-Chiari syndrome

**Key words:** antidote – bleeding – dabigatran – direct oral anticoagulants (DOAC) – idarucizumab – liver transplant

### Úvod

Závažné jaterní onemocnění ve svém důsledku způsobuje poruchu koagulace a vede k závažným krvácivým stavům. I přes tuto skutečnost existují v hepatologii případy, v nichž je nutné užít antikoagulační léčbu. Mezi tyto stavy patří i Buddův-Chiariho syndrom, který je charakterizován ztíženým odtokem krve z jater na úrovni malých či velkých jaterních žil, často i části dolní duté žíly a u 15 % nemocných se přidružuje i porucha průchodnosti kmene portální žíly. Klinický obraz je určen kombinací portální hypertenze a ischemického postižení hepatocytů v důsledku spotřebování kyslíku v krvi městnající v játrech v závislosti na rychlosti vzniku obstrukce. U chronického průběhu vede toto postižení k vývoji jaterní cirhózy [1].

### Popis případu

Žena (40 let) od listopadu roku 2016 s rozvojem Buddova-Chiariho syndromu s masivním ascitem (zjištěn uzávěr pravé jaterní žíly a stenóza střední a levé jaterní žíly), byla kompletně vyšetřena ve FN Olomouc. Vyšetření vyloučila trombofilii a myeloproliferaci. U pacientky byla po stanovení diagnózy zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem. Z anamnézy byla známá diagnóza Wegene-

rovy granulomatózy před lety s granulomatózním plicním procesem, opakovanými pneumoniemi a postižením ledvin. V té době byla pacientka léčena azatioprinem, prednisonem, sulfametoxazolem/trimetoprinem s postupnou redukcí terapie a navozením remise onemocnění od roku 2009. Do porodu v roce 2014, kdy stále trvala remise onemocnění, byla pacientka léčena malými dávkami prednisonu 2,5 mg à 3 dny. Od stanovení diagnózy Buddova-Chiariho syndromu klinický stav pacientky postupně progredoval dekompenzací portální hypertenze – refrakterním ascitem s nutností opakovaných odlehčovacích punkcí. Pacientka neměla v anamnéze krvácení z gastrointestinálního traktu a na gastroskopii měla prokázané malé jícnové varixy bez stigmat krvácení. V srpnu a září roku 2017 byla provedena perkutánní radiologická dilatace pravé jaterní žíly (s optimálním výsledkem) a střední jaterní žíly s reziduální stenózou. Klinický efekt byl velmi dobrý, ustoupil ascites a došlo k vzestupu albuminu v séru. Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby nízkomolekulárním heparinem (výrazné indurace a hematomy v místě vpichu) byla pacientka převedena na apixaban v dávce 2,5 mg 2krát denně. Efekt radiologického zákroku spolu s pokračující konzervativní terapií byl však přechodný, opět

se objevil refrakterní ascites a postupně i metabolická dekompenzace rozvinuté jaterní cirhózy. Pacientka byla dne 16. 11. 2017 zařazena na čekací listinu k transplantaci jater. Vzhledem k plánovanému operačnímu výkonu byla pacientka převedena z apixabanu na dabigatran v dávce 2krát 150 mg. V dalším průběhu bylo nezbytné provádět opakované odlehčovací punkce ascitu, ty byly prováděny bez vysazení antikoagulační léčby a bez komplikací krvácení po výkonu. Transplantace jater byla provedena 11. 5. 2018, po předchozím zrušení účinku dabigatranu specifickým antidotem idarucizumabem v dávce 5 g. Účinnost byla kontrolována Hemoclot anti II a testem (před podáním 0,3 po podání 0,1 µg/ml). Operační zákrok i pooperační průběh byl bez komplikací jak z hlediska krvácení, tak funkce transplantovaného orgánu. Po 12 hod od transplantace byla pacientka léčena nízkomolekulárním heparinem, a to po dobu 2 měsíců, a následně pro hematomy a infiltráty opět převedena na antikoagulační léčbu přímým perorálním antikoagulanciem (Direct Oral Anticoagulant – DOAC). Histologický nález explantovaných jater prokázal játra s multifokálně organizovanou či organizující se trombózou větších větví hepatálních vén, potvrdil obraz kompatibilní se syndromem Buddova-Chiariho syndromu. Histologický nález nepotvrdil primární jaterní onemocnění, ale zcela nevyloučil možnost fokální vaskulitidy v rámci Wegenerovy granulomatózy. Pacientka byla propuštěna z hospitalizace 13. den po provedené transplantaci jater. Klinický stav pacientky je i nadále velmi dobrý stejně jako funkce transplantovaných jater.

## Diskuse

Mezi tradiční antikoagulační patří hepariny a antagonisté vitamínu K (warfarin), které mají pro pacienty jisté nevýhody (laboratorní kontroly, aplikaci, krvácivé projevy atd) [2]. Proto byla vyvinuta řada nových antikoagulancií s lepším bezpečnostním profilem, dobrou účinností, možností perorálního užití a bez nutnosti laboratorních kontrol. Mezi DOAC patří inhibitor faktoru X (skupina xabanů) a přímý inhibitor trombinu – dabigatran. K výhodám lze počítat nejen perorální podání bez nutnosti laboratorního sledování, ale i nižší výskyt fatálních krvácivých kom-

plicací. Nespornou výhodou dabigatranu je i existence specifického antidota – idarucizumabu (Praxbind), který je již schválen pro klinické použití a umožňuje rychlé zrušení jeho účinku a možnost provést i neodkladné chirurgické operace [3–5]. U pacientů s portální hypertenzí a jícnovými varixy je však jistě rizikem použití antikoagulační léčby z hlediska možného krvácení z jícnových varixů. Rozhodnutí o jejich použití je velmi obtížné a řídí se klinickým stavem pacienta, gastrokopickým nálezem a anamnézou předchozího krvácení z gastrointestinálního traktu.

## Závěr

Uvedená kazuistika popisuje první zkušenost s idarucizumabem v souvislosti s transplantací jater. Výhoda antikoagulační léčby dabigatranem je v existenci jeho antidota idarucizumabu, díky kterému lze provést i tak závažnou operaci, jako je transplantace jater. Díky antidotu lze zrušit účinek dabigatranu prakticky ihned, to vše umožní okamžitě začít s operací.

## Literatura

1. Šembera Š, Hůlek P. Onemocnění jaterních cév. In: Hůlek P, Urbánek P et al. Hepatologie. 3. vydání. Grada: Praha 2018. ISBN 437–451.978–80–271–0394–2.
2. Warfarin. Souhrn údajů o přípravku. Informace z WWW: <http://www.sukl.cz>.
3. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými antikoagulancií (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. Vnitř Lék 2015; 61(6): 537–546.
4. Pradaxa. Souhrn údajů o přípravku. Informace z WWW: <http://www.sukl.cz>.
5. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015; 373(6): 511–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>>.

**MUDr. Libuše Husová**

✉ [libhus@cktch.cz](mailto:libhus@cktch.cz)

Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno  
[www.cktch.cz](http://www.cktch.cz)

Doručeno do redakce 28. 8. 2018

Přijato po recenzi 7. 11. 2018



## Otto Kahler a jeho rod II: Léta zrání v Praze

Pavel Čech

*Kabinet dějin lékařství 3. LF UK, Praha*

### Souhrn

Otto Kahler (1849–1893), syn ranlékaře Zemské trestnice, prožil své dětství a mládí v rodné Praze. Promován na Karlo-Ferdinandově univerzitě (1871, 1872) stal se ve starém německočeském selském rodu lékařem druhé generace. Pracoval pak jako sekundář (od roku 1873) a asistent (od roku 1875) u prof. Josefa Hally na II. lékařské klinice Všeobecné nemocnice. Krátce před habilitací (1878) zahájil ve spolupráci s Arnoldem Pickem z Ústavu choromyslných intenzivní výzkum patologie a patologické anatomie ústřední nervové soustavy (1878–1880) vedoucí k objevu pravidla uspořádání vláken v zadních provazcích hřbetní míchy – Kahler-Pickova zákona (1880). Spoluredigoval pak týdeník *Prager medicinische Wochenschrift* (1880–1889). Po rozdělení univerzity podle jazyka výuky příslušel nedávno jmenovaný mimořádný profesor (1882) stejně jako celá II. lékařská klinika k Německé Karlo-Ferdinandově univerzitě. Setkání s případem mnohočetného myelomu u pacienta pražské Kupecké nemocnice v prosinci 1885 upoutalo jeho pozornost k symptomatologii této choroby.

**Klíčová slova:** Kahler-Pickův zákon – Karlo-Ferdinandova univerzita – mnohočetný myelom – Otto Kahler – Praha – rodopis

## Otto Kahler and his family: II. Ripening years in Prague

### Summary

Otto Kahler (1849–1893), a son of a wound physician at the Provincial Prison, spent his childhood and youth in his native Prague. After graduated from Charles-Ferdinand University (1871, 1872) he became a second-generation physician in an old German-Czech peasant family. He thereafter worked as an intern (from 1873) and assistant (from 1875) with Prof. Joseph Halla at the II<sup>nd</sup> Medical Clinic of the General Hospital. Shortly before habilitation (1878), in collaboration with Arnold Pick from the Insane Asylum, he began an intense research on pathology and pathological anatomy of the central nervous system (1878–1880) which resulted in discovery of the rule for arrangement of fibres in the posterior funiculi of the spinal cord – the Kahler-Pick law (1880). Then he coedited the weekly *Prager medicinische Wochenschrift* (1880–1889). After the division of the University according to teaching language the recently appointed extraordinary professor (1882) as well as the whole II<sup>nd</sup> Medical Clinic belonged to the German Charles-Ferdinand University. His encounter of a case of multiple myeloma in the Prague Merchants' Hospital in December 1885 attracted his attention to symptomatology of this disease.

**Key words:** genealogy – Charles-Ferdinand University – Kahler-Pick law – multiple myeloma – Otto Kahler – Prague

Rod Kahlerů, mezi rody s českými kořeny jeden z nejtědřejších dodavatelů pozoruhodných osobností dějinám medicíny, dosáhl hned ve druhé ze 4 lékařských generací vrcholu v osobě **Otto Kahlera** (obr. 1), druhého z 5 lékařů v přímé posloupnosti [1].

### Druhá lékařská generace: Otto Kahler (1849–1893)

#### Ranlékařův syn

Prostřední ze 3 dětí a starší ze 2 synů zprvu nemanželské dcery statkáře od Kladna **Anny Součkové** (1827–1897) a někdejšího docenta akologie a desmaturgie na

Lékařské fakultě Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze (1844), policejního a soudního lékaře na pražském Novém Městě (1845) a od roku 1846 ranlékaře pražské Zemské (Svatováclavské) trestnice **Josefa Kahlera** (1810–1870) [1] přišel na svět s přispěním zkoušené báby Amalie Platové **8. ledna 1849** v Praze v domě čp. 414 U tří per (jinak též U vlčího hrdla) na staroměstském **Uhelném trhu 9** (obr. 2). Dva dny nato ho v kostele sv. Havla (obr. 3) v přítomnosti kmostrů prof. Karla Johanna Vietze (pražského historika) a **Anny Smitkové** (v níž jsme identifikovali novorozencovu babičku) pokřtil farář Ignaz Stelzig jmény **Otto, Joseph** a **Karl** (obr. 4) [2]. Ottova sestra **Gabriela Kahlerová** se narodila 18. ledna 1848 v domě

čp. 156 na rohu ulic Dominikánské (dnes Husovy) a Karlovy, bratr **Josef Kahler** 2. července 1851 v domě U tří per. Rodina pak roku 1852 přihlásila pobyt v domě U sv. Marka, jinak též U žlutého (či zlatého) benátského lva na **Václavském náměstí 9** v Praze II, čp. 838, a roku 1862 v domě čp. 29 v novoměstské **Široké** (dnes Jungmannově) **19** (obr. 5) [1]. V tomto domě prožili Kahlerovi poslední 4 roky před Ottovou maturitou (1866) a potom i všechna léta jeho univerzitních studií.

### Alma mater Pragensis

Na Lékařské fakultě Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze přednášel anatomii stále ještě v Karolinu (obr. 6)

Obr. 1. Pražský internista **Otto Kahler** (1849–1893)



Obr. 2. Uhelný trh 414/9 – bydliště rodiny (1848–1852) a Ottův rodný dům (1849)



objevitel vrozené posterolaterální brániční kýly **Vincenz Alexander Bochdalek**. Ve fyziologickém ústavu ve Spálené ulici byl stárnoucí **Jan Evangelista Purkyně** často zastupován asistentem **Františkem Novotným**, jenž tam přidával i nepovinné přednášky z histologie a embryologie; roku 1867 navíc ve Svatováclavských lázních zřídili další fyziologický ústav, kam byl jako druhý profesor fyziologie z Padovy povolán **Maximilian Heinrich Vintschgau**. Lékařskou chemii přednášel fytochemik **Friedrich Rochleder**, zoochemii zemský soudní chemik a průkopník organické chemie **Josef Udalrich Lerch**, patologickou anatomii objevil duodenojejunální kýly **Václav Treitz**, všeobecnou a experimentální patologii autor průkazu nakažlivosti druhotných příznaků syfilidy **Johann Waller**, soudní a státní lékařství zemský soudní lékař **Josef Maschka**. Speciální patologii a terapii vnitřních chorob vyučovali na dvou lékařských klini-

Obr. 3. Kostel sv. Havla – místo Ottova křtu (1849)



Obr. 4. Zápis Ottova narození a křtu (1849) – levá strana



kách zakladatelé tzv. „pražské lékařské školy“ a širitelé učení vídeňských krajanů Karla Rokitsanského a Josefa Škody – na I. lékařské klinice **Anton Jaksch**, na II. lékařské klinice **Josef Halla**. Speciální chirurgickou patologií

**Obr. 5. Široká (dnes Jungmannova) 29/19 – bydlíště rodiny (1862–1876)**



**Obr. 6. Železná 541/9 - Karolinum**

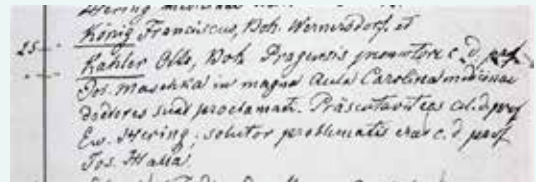


a terapii přednášel konzervativce **Josef Blažina**, porodnictví a gynekologii vynikající učitel, ale Semmelweisův odpůrce **Bernhard Seyfert** (do roku 1870) a po něm pokrokový **Jan Streng** (od roku 1870), oftalmologii zemský oční lékař, zdokonalitel očního zrcátka a odpůrce jazykového rozdělení pražské univerzity **Josef Hasner**, pediatrii autor oblíbeného kompendia **Johann Steiner**, dermatologii objevitel acetonurie při cukrovce, průkopník výzkumu autointoxikací **Vilém Petters** a psychiatrii průkopník pyretoterapie i celostátního boje proti strumě **Franz Köstl** [3,4].

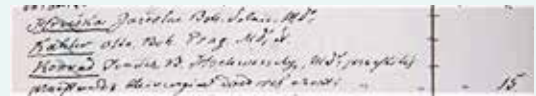
Otto v 5. ročníku **ztratil otce**, zemřelého 9. září 1870 na schůzi výpomocného spolku pro raněné vojiny [1]. Po 5 letech studií (1866–1871) bez někdejších semestrálních a výročních zkoušek, zrušených Všeobecným studijním řádem už roku 1850 [4], dosáhl 25. listopadu 1871 titulu **Medicinae doctor** (ve Velké aule Karolina jej

**Obr. 7. Zápisy doktorských promócí Otto Kahlera na Karlo-Ferdinandově univerzitě v Praze**

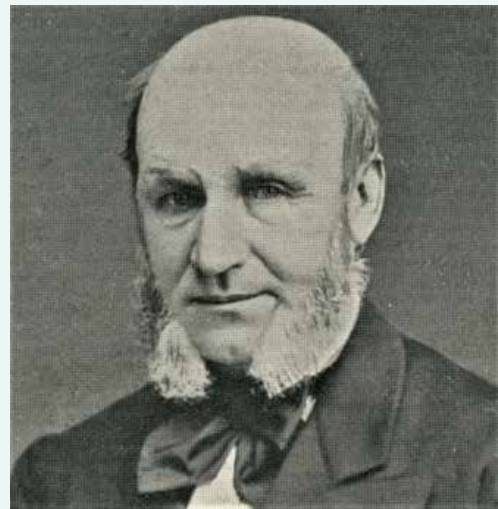
25. listopadu 1871 (Med.Dr.)



15. června 1872 (Chir.Dr.)



**Obr. 8. Pařížský neurolog Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne (1806–1875)**





i dalšího kolegu z Čech, tedy „Bohema“ Františka Königa z Verněřovic představil vloni nastoupivší profesor fyziologie **Ewald Hering**, promotorem byl profesor státního a soudního lékařství **Josef Maschka** a jako „*solutor problematis*“ je v matrice zapsán profesor **Josef Halla** z II. lékařské kliniky). 18. března 1872 získal Kahler titul **Artis obstetriciae magister** a 15. června 1872 s kolegy Hruškou a Konradem titul **Chirurgiae doctor** (obr. 7) [5] krátce předtím, než téhož roku nabyl účinnosti nový rigorózní řád pro lékařské fakulty v monarchii, zavádějící jednotný titul *Medicinae universae doctor* (MUDr.) [4].

**Obr. 9. Pařížský neurolog Jean-Martin Charcot (1825–1893)**



**Obr. 10. Ottova sestra Gabriela Kahlerová-Richterová (1848–1874)**



### Žák Duchenneův a Charcotův

Několik měsíců pobyl Otto v pařížské nemocnici Salpêtrière, kde tehdy působili otcové neurologie **Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne** (1806–1875) (obr. 8), autor nedávno vydané monografie o kineziologii svalové soustavy (1867), a **Jean-Martin Charcot** (1825–1893) (obr. 9), jenž roku 1869 popsal amyotrofickou laterální sklerózu. Pařížský studijní pobyt založil Kahlerovo trvalé zaujetí klinikou i patologickou anatomii ústřední nervové soustavy [6].

### Ztráta sestry

**Gabriela Kahlerová** (obr. 10), provdaná za smíchovského továrníka **Alexandra Richtra** (1843–1914), syna zakladatele tamní textilky [7,8], budoucího mecenáše Nového

**Obr. 11. Ottův švagr Alexander Richter (1843–1914)**



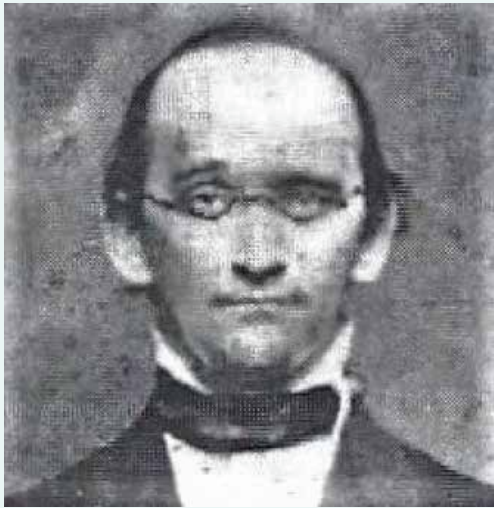
**Obr. 12. U nemocnice 499/2 – Všeobecná nemocnice (1790–dosud)**



německého divadla, liberálního politika, poslance Českého zemského sněmu, člena Panské sněmovny i vrchního ředitele České spořitelny (obr. 11), přivedla ve smíchovském domě čp. 18 (dnes Štefánikova 18/25) na svět 3 děti – nejprve 15. června 1868 syna **Franze** [9], budoucího inženýra, jenž pak roku 1915 zemřel v Bubenči, na své přání byl zpopelněn v Drážďanech (v habsburské monarchii to ještě nebylo možno) a pohřben v Žitavě [10]; 8. října 1871 porodila Gabriela dceru **Hedwig** [11], budoucí snachu předáka německých liberálů v Čechách,

poslance Českého zemského sněmu Franze Xavera Schmeykala [12]; a když se jí 27. ledna 1874 narodil syn **Alexander**, byla mu při křtu 1. února 1874 kmotrou teta Rosa Richtrová-Pollaková, choť právníka a statkáře z Kamyka, a kmotrem strýc Otto Kahler [13]. Krutá hra osudu však den chlapcova křtu proměnila v den smutku, neboť 26letá Gabriela téhož 1. února zemřela na „ochrnutí plic“ a 3. února byla pochována v Košířích [14]. Syn Alexander měl pak život ještě kratší – skonal na endokarditidu 27. září 1896 [13].

**Obr. 13. Pražský internista Josef Halla (1814–1887)**



### Hallův asistent

Po návratu z Paříže pracoval Otto Kahler od 4. ledna 1873 v Praze jako **sekundární lékař** na různých odděleních **Všeobecné nemocnice** (obr. 12), od října roku 1875 do září roku 1880 jako **asistent II. lékařské kliniky** [3,15], jejímž přednostou byl výše zmíněný profesor **Josef Halla** (1814–1887) – propagátor učení Rokitanského a Škody, zakladatel „pražské lékařské školy“ a první fakultní po-

**Obr. 15. kostel Nejsvětější Trojice – místo Ottova sňatku s Amélií Zdekauerovou (1876)**



**Obr. 14. Rytířská 400/22 – rodný dům Amélie Zdekauerové (1855)**



**Obr. 16. Zápis Ottova sňatku s Amélií Zdekauerovou (1876) – levá strana**





likliniky v monarchii, zakladatel a redaktor fakultního čtvrtletníku *Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde* (1844–1879) a jeho přílohy *Forum für Medicinalangelegenheiten* (1848–1849), zakladatel a předseda Spolku německých lékařů v Praze i Spolku německých lékařů v Čechách (obr. 13) [3,15]. Do posledního ročníku *Hallova* čtvrtletníku (1879) přispěl Kahler řadou článků; už o 3 roky dříve však v prvním ročníku jiného pražského periodika – obnoveného týdeníku *Jednoty praktických lékařů Prager medicinisches Wochenschrift*, redigovaného jeho zakladatelem prof. Gottfriedem Ladislavem z Rittershainu – publikoval svou prvotinu o farmakoterapeutické využitelnosti jasmínu planého (*Gelsemium sempervirens* ein Antineuralgicum? Prag

Med Wochenschr 1876; 1: 171–174) a tam také rok nato uveřejnil i kazuistický příspěvek o případu ochrnutí z otravy olovem (Fall von Bleilähmung. Prag Med Wochenschr 1877; 2: 579–581).

### Sňatek s Amélieí Zdekauerovou

8. července 1876 se Otto Kahler oženil [16] s jedenadvacetiletou (24. května 1855 narozenou a 30. května toho roku v kostele sv. Havla farářem Stelzigem pokřtěnou) **Amélieí Zdekauerovou** z barokního domu čp. 400/22 U zlatého okouna v Rytiřské ulici na Starém Městě [16,17] (obr. 14), dcerou nedávno zemřelého potomka židovského rodu od šumavského Zdikova, právníka a ředitele Hypoteční banky i České eskomptní banky a viceprezidenta Pražské obchodní komory **Karla Constantina rytíře ze Zdekauerů** (1819–1873) a jeho ženy **Anny rozené Artusové** (1820–1896), předsedkyně Pražského německého ženského výrobního spolku a Německého dívčího lycea [18]. Po ohláškách u sv. Havla i sv. Apolináře (15., 18. a 25. června) a na Olšanech (25. a 29. června a 2. července) a po udělení dispensu ke sňatku v sobotu 6. července byl Otto 8. července 1876 s Amélieí oddán sice v přítomnosti svatohavelského faráře Petra Merhauta, ale nikoli u sv. Havla (ač tam byl obřad zapsán do matriky), nýbrž v kostele Nejsvětější Trojice ve Spálené ulici (obr. 15), a oddávajícím knězem nebyl Merhaut sám ani trojický farář Jan Starý, nýbrž „Franciscus Hoppe, curatus“. Svědky na svatbě byli z nevěstiny strany vídeňský c. k. ministerský rada Anton Artus a velkoobchodní společník Adolf Zdekauer, ze ženichovy strany Ottův přednosta prof. Josef Halla a ovdovělý švagr Alexander Richter (obr. 16) [16].

**Obr. 17. Palackého 5 (vlevo) s bytem Kahlerových (1876–1881) a Palackého 7 (vpravo) s bytem F. Palackého a F. L. Riegara**



**Obr. 18. Pobytové přihlášky Kahlerovy rodiny (1873, 1876, 1881)**

Ll. Kahler		Paz. 7.					
Číslo	Stř.	Ime	Obzár	Stáří	Obzár	Obzár	Obzár
1	1873	Kahler	Anton	37	1873	1873	1873
2	1876	Kahler	Amelie	21	1876	1876	1876
3	1881	Kahler	Anton	42	1881	1881	1881
4	1881	Kahler	Amelie	26	1881	1881	1881

**Obr. 19. Zápis narození a křtu Anny Kahlerové (1877) – levá strana**



**Obr. 20. Zápis narození a křtu Otto Kahlera mladšího (1878) – levá strana**



## Palackého 5

Na ulici Palackého byla přejmenována novoměstská Pařížská ulice, poté co tu velký dějepisec 26. května 1876 zemřel ve svém domě č. 719/7, nabytém sňatkem s Terezií Měchurovou a od 18. století dodnes zvaném MacNevenovský palác po majitelích z irského rodu pražského profesora farmakologie, institucí a patologie Williama MacNevena O'Kellyho ab Aghrim. Sousední **dům č. 720/5**, kde bydlel a 8. října 1874 zemřel básník Vítězslav Hálek, ozdobila tehdy Umělecká beseda jeho pamětní deskou s portrétním reliéfem od Bohuslava Schnircha (obr. 17); a zeť Palackého, čelný český politik a poslanec říšské rady František Ladislav Rieger [19] dostal 15. srpna 1876 nového souseda, když svůj a manželčin pobyt v domě č. 720/5 přihlásil doktor Otto Kahler, předtím od 10. března 1873 přihlášený ve Všeobecné nemocnici (obr. 18) [20]. V následujících 2 letech tu přibyly první 2 z jejich 4 dětí, obě narozené ve vinohradské „Zdekauerově zahradě“ (jíz však Pražané ze zvyku nikdy nepřestali říkat Kanálka po původním majiteli a budovatelé hraběti Canalovi) – 26. června 1877 **Anna** (obr. 19) a 13. července 1878 chlapec pokřtěný otcovými jmény v pozměněném pořadí **Otto Karl Joseph** (obr. 20) [21].

Domu č. 720/5 v Palackého ulici pak na pamětihodnosti ještě přidá pozdější příchod rodiny průkopníka české otorinolaryngologie **Otakara Frankenbergera** s ročním **Zdeňkem** (budoucím znamenitým histologem) v létě roku 1893 [22], kdy ale Kahlerova rodina bude už daleko a její hlava po smrti.

## Carl Toldt

Z pražských událostí roku 1876 zasluhuje zmínky také nástup Kahlerova budoucího přítele a posléze i příbuzného: z Vídně povoláný řádný profesor **Carl Toldt** (1840–1920) (obr. 21) se tu 30. března ujal profesorem Henkem uprázdněné stolice anatomie; v ulici U nemoc-

nice začal v novostavbě naproti Všeobecné nemocnici budovat z Karolina přeložený Anatomický ústav Lékařské fakulty Karlo-Ferdinandovy univerzity a 15. října 1877 tam zahájil výuku [23]. U Ferdinanda Enkeho ve Stuttgartu vyšla téhož roku Toldtova učebnice histologie, pro jejíž 2. a 3. vydání (1884, 1888) napíše Otto Kahler později kapitolu o ústřední nervové soustavě.

## Arnold Pick

V roce 1877 nastoupil v pražském Ústavu choromyslných jako sekundář 26letý rodák z Velkého Meziříčí, absolvent jihlavského gymnázia a vídeňské lékařské fakulty **Arnold Pick** (1851–1924) (obr. 22), po promoci roku 1875 nejprve volontér berlínské psychiatrické kliniky, potom asistent Ústavu choromyslných v dolnosaské osadě Wehnen [3,15]. A v tomto nastávajícím průkopníku moderní neurologie našel Duchennem a Charcotem v Salpêtrière uhranutý internista Kahler pravého badatelského blízence. Oba měli krátce **před habilitací** (Arnold Pick pro psychiatrii a neurologii 24. června 1878, Otto Kahler pro speciální lékařskou patologii a terapii vnitřních nemocí 19. srpna [15], nikoli v roce 1875, jak je někde psáno [3,6,23], nýbrž 1878 [15,24]), když článkem zavádějícím pojem „**kombinovaná systémová onemocnění**“ pro současnou systematickou degeneraci dlouhých drah zadního a postranního provazce hřbetní míchy (Ueber combinirte Systemerkrankungen des Rückenmarkes. Arch Psychiat Nervenkr 1878; 8: 251–282 a 9: 413; s A. Pickem) vystoupili poprvé jako autorská dvojice, načež v letech 1878–1881 plnili spolu stránky periodik Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (1878–1880), Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde (1879), Berliner klinische Wochenschrift (1879) a Zeitschrift für Heilkunde (1880, 1881) objevnými **příspěvky k patologii a patologické anatomii ústřední nervové soustavy** (Beiträge zur Patho-

Obr. 21. Pražský anatom Carl Toldt (1840–1920)



Obr. 22. Pražský psychiatr a neurolog Arnold Pick (1851–1924)



logie und *pathologischen Anatomie des Centralnervensystems*. Vjschr Prakt Heilk 1879; 141: 1–86, s A. Pickem. Ibid. 1879; 142: 1–102, s A. P.) týkajícími se ataxie jako příznaku onemocnění ústřední nervové soustavy (Ueber Ataxie als Symptom von Erkrankung des Centralnervensystems. Prag Med Wochenschr 1879; 4: 15, 21), případu slovní hluchoty (Ein Fall von Worttaubheit. Vjschr Prakt Heilk 1879; 1: 24; s A. P.), lokalizace posthemiplegických pohybových jevů (Ueber die Localisation der posthemiplegischen Bewegungserscheinungen. Vjschr Prakt Heilk 1879; 1: 31–50; s A. P.), ataxie i ataxie po akutních onemocněních (Ueber Ataxie und Ataxie nach acuten Erkrankungen. Vjschr Prakt Heilk 1879; 1: 50–86; s A. P.), nálezu ve hřbetní míše syfilitického dítěte (Befund im Rückenmarke eines syphilitischen Kindes. Vjschr Prakt Heilk 1879; 2: 1–5; s A. P.), tvorby vakuol v gangliových buňkách hřbetní míchy (Ueber Vacuolenbildung in den Ganglienzellen des Rückenmarkes. Vjschr Prakt Heilk 1879; 2: 5–17; s A. P.), znetvoření lidské hřbetní míchy v příspěvku k teorii neuropatické dispozice (Missbildung eines menschlichen Rückenmarkes; ein Beitrag zur Theorie der neuropathischen Disposition. Vjschr Prakt Heilk 1879; 2: 17–20; s A. P.), syringomyelie (Beitrag zur Lehre von der Syringo- und Hydromyelie. Vjschr Prakt Heilk 1879; 2: 20–41; s A. P.), učení o ataxii (Zur Lehre von der Ataxie. Vjschr Prakt Heilk 1879; 2: 83–97; s A. P.) a znovu učení o neuropatické dispozici (Zur Lehre von der neuropathischen Disposition. Berl Klin Wochenschr 1879; 16: 135–138; s A. P.).

### Kahlerův (Kahlerův-Pickův) zákon

Než se Arnold Pick v listopadu roku 1880 stal ředitelem Zemského ústavu choromyslných v Dobřanech u Plzně [3,15], Kahler s ním ještě **objevil pravidlo uspořádání nervových vláken v zadních provazcích hřbetní míchy**, podle něž vzestupné větve vláken zadního kořene míš-

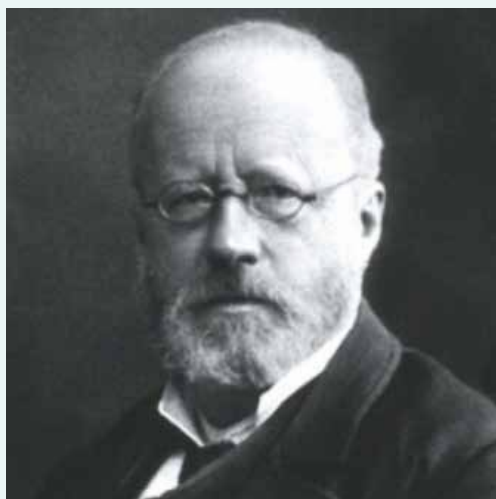
ního nervu stoupají v zadním míšním provazci po laterální straně vzestupných větví vláken kaudálnějšího sousedního zadního kořene, takže mediální oddíl zadního provazce sestává z dlouhých drah křížových nervů, kdežto v laterálním oddílu zadního provazce se soustřeďují dlouhá vlákna krčních nervů (Ueber combinirte Systemerkrankungen des Rückenmarkes. Arch Psychiat Nervenkr 1880; 10: 179–204, 297–365; s A. Pickem); vlivem současníků tak bezprostředních jako budapeštský Karl Schaffer [25] i následovníků tak slavných jako madridský Santiago Ramón y Cajal [26] se pro toto pravidlo v odborném písemnictví trvale ujal název **Kahlerův-Pickův zákon**, často též jednoduše **Kahlerův zákon**.

V jedné z mnoha společných publikací projevují Kahler s Pickem vděčnost přednostům II. lékařské kliniky a Patologickoanatomického ústavu Karlo-Ferdinandovy univerzity: „Také za materiál k tomuto pokračování svých příspěvků vděčíme pánům profesorům vládnímu radovi Hallovi a Klebsovi“ (Weitere Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensystems. Arch Psychiat Nervenkr 1880; 10: 179–204, 297–365, s A. Pickem). O profesoru **Hallovi** už byla řeč; teď ještě pár slov o tom druhém.

### Edwin Klebs

Druhý z obou adresátů Kahlerova a Pickova poděkování **Edwin Theodor Albrecht Klebs** (1834–1913, obr. 23), jehož jméno nosí rod *Klebsiella* z čeledi *Enterobacteriaceae*, třebaže on proslul zejména objevem původce záškrtu, zvaného dnes *Corynebacterium diphtheriae* – rodák z východopruského Královce, pražský profesor patologické anatomie (1873–1882) a poslední přednosta Patologickoanatomického ústavu Karlo-Ferdinandovy univerzity před jejím rozdělením podle obcovacího jazyka (1882) – zasloužil se o rozšíření tohoto ústavu, obohacení jeho

Obr. 23. Pražský patologický anatom Edwin Klebs (1834–1913)



Obr. 24. Pražský porodník a gynekolog August Breisky (1832–1889)





sbírek a zlepšení výuky; v letech 1878 a 1879 s pediatrem prof. Rittershainem a internistou doc. Friedrichem Ganghofnerem redigoval 3. a 4. ročník týdeníku *Prager medicinische Wochenschrift* a v akademickém roce 1879/80 byl děkanem tehdy ještě jednotné pražské lékařské fakulty [3].

### August Breisky

Následující děkan (1880/1881), v Klatovech narozený gynekolog prof. **August Breisky** (obr. 24), vydával s přednostou II. lékařské kliniky prof. Josefem Hallou, s oftalmologem prof. Josefem Hasnerem von Artha a chirurgem prof. Karlem Gussenbauerem od roku 1880 v Praze u Tempského plynulé pokračování pražského fakultního čtvrtletníku *Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde* (1844–1879) pod novým názvem *Zeitschrift für Heilkunde*; do 1. ročníku přispěla autorská dvojice Kahler a Pick dalším článkem o slovní hluchotě (*Zur Geschichte der Worttaubheit*. *Zschr Heilk* 1880; 1: 1; s A. Pickem).

### Redaktor týdeníku *Prager medicinische Wochenschrift*

Nejen jako autor je Otto Kahler zapsán v odborném písemnictví: v letech 1880–1888 redigoval 5.–13. ročník a roku 1889 prvních 13 čísel 14. ročníku týdeníku **Prager medicinische Wochenschrift** – prvních 5 let s docentem, od roku 1882 profesorem vnitřního lékařství Friedrichem Ganghofnerem, potom 2 roky s profesorem hygieny Isidorem Soykou a poslední 2 a čtvrt roku s profesorem oftalmologie Adolfem Schenklem a pediatrem Robertem Wolfem Raudnitzem (obr. 25).

### Ferdinandova 25

Od 17. března 1881 byli Kahlerovi policejně přihlášení v novorenesančním obchodním a nájemním domě č. 961/25 (obr. 26) [20] z roku 1870 (dnes zvaném „palác Metro“) na staroměstské straně Ferdinandovy (dnes Národní) třídy, kde je později vystřídán přednosta II. české lékařské kliniky [3] prof. **Emerich Maixner** [19,27].

Mezi Kahlerovými publikacemi té doby stojí za povšimnutí i pochvalný článek o výkonnosti dosud v praxi opomíjené 25článekové termoelektrické baterie, jejíž

**Obr. 25. Prager medicinische Wochenschrift 1889; 14(13) – poslední číslo redigované Kahlerem**



patent vlastnil podnikatel Gustav Řebíček na Betlémském náměstí v Praze; trvanlivost typu vyvinutého vídeňským vynálezcem Franzem Noëm a vhodného pro tehdejší indukční přístroje dokládá Kahler více než ročním spolehlivým provozem v pražském fyziologickém ústavu (*Ueber die Noësche Thermo Säule*. *Prag med Wochenschr* 1882; 7: 462–464).

### Mimořádný profesor Karlo-Ferdinandovy univerzity

26. června [15] 1882 [6,15,24] byl Kahler jmenován **mimořádným** [15,24] **profesorem** speciální patologie a terapie vnitřních nemocí [6,15,24]. Do následujícího akademického roku 1882/1883 vstoupila pražská Karlo-Ferdinandova **univerzita rozdělena** ve 2 samostatné Karlo-Ferdinandovy univerzity, českou a německou, přičemž příslušnost každého z dosavadních pracovišť s personálem, budovou i zařízením určil podle zákona z 28. února 1882 stávající přednosta, tehdy většinou Němec; v důsledku toho připadly **německé lékařské fakultě bez výjimky všechny ústavy a s výjimkou tří všechny kliniky** [4] včetně **II. lékařské kliniky** profesora Josefa Hally [3,4,15]. Německé lékařské fakultě tak připadl i mimořádný profesor Otto Kahler.

Jeho **kapitola o ústřední nervové soustavě** pro 2. vydání **Toldtovy učebnice histologie** roku 1884 [Toldt C. (ed.) *Lehrbuch der Gewebelehre mit vorzugsweiser Berücksichtigung des menschlichen Körpers*. 2. Aufl. Ferdinand Enke: Stuttgart 1884] uzavřela pražské období přátelské spolupráce: toho roku se totiž Carl Toldt po 8 letech budování anatomického ústavu v ulici U nemocnice vrátil do Vídně převzít II. stolicí anatomie po prof. Langerovi a stejně jako předtím v Praze budovat v novostavbě i vídeňský ústav [28].

**Obr. 26. Ferdinandova (dnes Národní) 961/25 – bydliště rodiny (1881–1889)**



## Pacient „Dr. L.“

V prosinci roku 1885 představil primář **Kupecké nemocnice** (obr. 22) na pražském Karlově **Julius Rihl** profesoru Kahlerovi nemocného trpícího od léta roku 1879 silnými spontánními i tlakem a pohybem vyvolávanými, v delších intervalech se vracějícími mnohadenními bolestmi v žebrech, páteři i svalstvu zpočátku bez objektivního nálezu, než se roku 1881 objevila albuminurie, roku 1883 hubnutí a bledost v obličejí, v únoru roku 1884 těžká bronchitida a katarální pneumonie, od září roku 1885 zhoršující se kyfóza horní hrudní páteře. Kahler při prosincové první návštěvě shledal anémii, bolestivost mnohých kostí a kyfózu už tak pokročilou, že při stožení se dolní žebra dotýkala hřebenů kyčelních; v moči pak byla identifikována bílkovina objevená roku 1847 Bence Jonesem při téže chorobě, zvané tehdy ještě „*mollities ossium*“ a od 70. let XIX. století už „*myeloma multiplex*“ – mnohočetný myelom.

Příčiněním primáře Rihla vykročil Otto Kahler v prosinci roku 1885 do nového a – jak se ukáže – vrcholného období své vědecké dráhy, kdy v hlubokém zaujetí případem tak vážným po soustavném studiu postupu nemoci posléze v lednu roku 1889 v pražském lékařském týdeníku uveřejní úplný popis klinického obrazu u tohoto pacienta Kupecké nemocnice, jež uvede jako „velmi činného praktického lékaře“ a skryje pod šifrou „**Dr. L.**“ [29]. Popis historicky zdaleka ne první, zato však ve své úplnosti nejdokonalejší dojde po čase zaslouženého uznání a v obecném povědomí spojí tuto chorobu s autorem jménem tak samozřejmě, že roku 1897 nazve turínský kolega Camillo Bozzolo svou přednášku pro 8. kongres internistů v Neapoli prostě „*Sulla malattia di Kahler*“

**Obr. 27. Ke Karlovu 458/4 – Kupecká nemocnice (od roku 1862)**



(O **Kahlerově nemoci**) [30] a toto eponymum v odborném jazyce zakotví.

Vrcholné období dráhy pražského internisty včetně 3 let průkopnického studia mnohočetného myelomu nelze ovšem předešlymi řádky o chorobě pacienta „Dr. L.“ odbýt; k náležitému vyličení je třeba samostatného pojednání.

### Zkratky použité v tomto oddíle:

- AHMP – Archiv hlavního města Prahy
- AUK – Archiv Univerzity Karlovy
- BBČ – Bubeneč
- HV – kostel sv. Havla
- N – narození
- NA – Národní archiv
- O – oddaní
- PMS – kostel Panny Marie Sněžné
- PŘ – Policejní ředitelství
- SM – Smíchov
- SOA – Státní oblastní archiv
- Z – zemřeli

### Prameny a literatura

1. Čech P. Otto Kahler a jeho rod: I. Předkové (ke 125. výročí smrti). Vnitř Lék 2018; 64: 47–53.
2. AHMP, matrika HV N16, N 1842–1849: 229 (231).
3. Adamec J, Hlaváčková L (eds). Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939. Díl I. A-K. Univerzita Karlova: Praha 1988: passim. – Hlaváčková L, Svobodný P. (eds). Id. Díl II. L-Z. Univerzita Karlova: Praha 1993: passim.
4. Hlaváčková L. Dějiny lékařské fakulty 1848–1883. In: Havránek J (ed). Dějiny Univerzity Karlovy 1348–1990, III. Univerzita Karlova: Praha 1997: 139–151.
5. AUK, Matricula facultatis medicae Pragensis ab anno 1784 (M 64): 198, 201.
6. Wyklický H., Kahler O. In: Neue Deutsche Biographie, Bd. 11. Duncker & Humblot: Berlin 1977: 26–27.
7. SOA Plzeň, matrika Cheb-sv. Mikuláš 017, 1839–1844: 153.
8. AHMP, matrika SM Z20, Z 1914–1917: 14.
9. AHMP, matrika SM N16, N 1868–1870: 2.
10. AHMP, matrika BBČ Z21, Z 1904–1915: 245.
11. AHMP, matrika SM N17, N 1870–1872: 211.
12. Hedwig Anna Wilhelmine Henriette Schmeykal. In: GENi. Dostupné z WWW: <<https://www.geni.com/people/Hedwig-Schmeykal/6000000053646230024>>.
13. AHMP, matrika SM N19, N 1873–1876: 44.
14. AHMP, matrika SM Z13, Z 1873–1880: 6.
15. Hlaváčková L, Svobodný P. Biographisches Lexikon der Deutschen medizinischen Fakultät in Prag 1883–1945. Univerzita Karlova: Praha 1998: passim.
16. AHMP, matrika HV O16, O 1875–1902: 15.
17. AHMP, matrika HV N17, N 1850–1855: 173 (176).
18. Wurzbach C. Biographisches Lexikon des Kaiserthums Oesterreich, Bd. 59. K. k. Hof- und Staatsdruckerei: Wien 1890: 236–237.
19. Ruth F. Kronika královské Prahy a obcí sousedních. Pavel Körber: Praha 1903, I. díl: 188, II. díl: 823–824.
20. NA, PŘ I, konskripce, karton 247, obraz 909.
21. AHMP, matrika PMS N10, N 1875–1883: 90, 122.
22. NA, PŘ I, konskripce, karton 130, obraz 301.



23. Rabl C. Anatomie. In: Die deutsche Karl-Ferdinands-Universität in Prag unter der Regierung Seiner Majestät des Kaisers Franz Josef I. Verlag der J. G. Calve'schen k. u. k. Hof- u. Universitätsbuchhandlung (Josef Koch): Prag 1899: 176–178, 183. – Příbram A, Jaksch Ritter von Wartenhorst R. Innere Medicin. Ibid.: 207, 239, 260, 267–268.
24. Pagel J. Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts. Urban & Schwarzenberg: Berlin – Wien 1901: 835–836.
25. Schaffer K. Beitrag zur Histologie der secundären Degeneration. Zugleich ein Beitrag zur Rückenmarksanatomie. Arch Mikrosk Anat 1894; 43: 252–266.
26. Ramón y Cajal S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. N. Moya: Madrid 1899: 421, 423.
27. NA, PŘ I, konskripce, karton 365, obraz 135.
28. Schumacher S. Carl Toldt †. Anat Anzeiger 1921; 54: 82–91.
29. Kahler O. Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Prag Med Wochenschr 1889; 14: 33–35, 1889; 14(5): 45–49.
30. Bozzolo C. Sulla malattia di Kahler. In: Lavori dei congressi di medicina interna. Ottavo congresso tenuto in Napoli nell'ottobre 1897: Roma 1898: 208–219.

**MUDr. Pavel Čech**✉ [pavel.cech@lf3.cuni.cz](mailto:pavel.cech@lf3.cuni.cz)

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK, Praha

[www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz)*Doručeno do redakce 20. 9. 2018*

## Korespondence ke článku

### Adam Z et al. Remise „the disease associated/related with imunoglobulin IgG4“ provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem: kazuistika

Vnitř Lék 2018; 64(3): 290–299

#### Vážená redakce,

ve 3. čísle časopisu Vnitřní lékařství ročníku 2018 vyšel náš výše uvedený článek. Popis této nemoci jsme uvedli v citovaném článku a v diskusi rozvedli všechny možné manifestace nemoci. V tomto dopise redakci bychom jenom chtěli zmínit výborný efekt léčby.

Léčba byla zahájena 30. března 2017 aplikací dexametazonu 40 mg infuze a antiCD20 monoklonální protilátky rituximabu (Mabthera) 700 mg ve 14denních intervalech. Vzhledem přítomnému k diabetes mellitus jsme považovali za nevhodné dlouhodobější podávání prednisonu nebo jiných glukokortikoidů ve vyšších dávkách. Čtvrtá dávka rituximabu byla podána 11. května 2017 a pak 2. 6. 2017 následovalo přešetření kontrolním FDG-PET/CT vyšetřením.

Toto vyšetření prokázalo pouze částečné zlepšení. Nově byl ale zřetelný infiltrát v retroperitoneu, pravděpodobně metabolicky aktivní fibróza. Pacientka pozitivně hodnotila návrat čichu a návrat schopnosti rozlišovat chutě.

Vzhledem k tomu, že první 4 aplikace rituximabu a dexametazonu dosáhly jen parciální remise a že se objevil nový infiltrát v retroperitoneu, jsme se rozhodli v rámci dalších 4 cyklů podání rituximabu přidat do léčby ještě cyklofosfamid. Další 4 aplikace rituximabu proběhly dle protokolu RCD – rituximab 700 mg i. v. infuze den 1 v 28denním cyklu, dexametazon 40 mg i. v. dny 1 a 15 a cyklofosfamid 600 mg i. v. den 1 a 15 v 28denním cyklu. Pacientka tedy

dostane celkem 8 infuzí rituximabu. Poslední aplikace rituximabu proběhla v září roku 2017. Od té doby chodí pacientka pouze na kontroly.

Po ukončení léčby proběhlo kontrolní FDG-PET/CT vyšetření v říjnu roku 2017 a prokázalo plnou regresi veškerých patologických změn, patrných na předchozích vyšetřeních. A stejně tak dopadlo druhé kontrolní vyšetření provedené v srpnu roku 2018. Ani toto vyšetření neprokázalo vůbec nic patologického.

Pro hodnocení aktivity nemoci je důležité také sledování koncentrace jednotlivých tříd imunoglobulinů. Výsledky sledování koncentrace podtrhují jednotlivých imunoglobulinů ukazuje [tab.](#) V citovaném článku omylem vypadl pravý sloupec této tabulky, takže tabulka nebyla konkluzivní. Vyšetření jednotlivých frakcí IgG1-IgG4 taktéž odpovídá remisi nemoci. Jde o velmi vzácné onemocnění, a proto považujeme za užitečné demonstrovat, že kombinovaná léčba rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem navodila kompletní remisi nemoci, která nyní trvá již více než 1 rok.

doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

✉ [pour.luděk@fnbrno.cz](mailto:pour.luděk@fnbrno.cz)

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

Doručeno do redakce 5. 11. 2018

**Tab. 1. Výsledky měření podtrhují jednotlivých imunoglobulinů**

koncentrace podtrhují imunoglobulinů před a v průběhu léčby					
datum	IgG g/l	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
9. 1. 2017	28,80	10,70	3,91	1,764	51,072
30. 3. 2017 první aplikace rituximabu (Mabthera)					
21. 4. 2017	21,10	9,46	3,48	0,988	27,000
11. 8. 2017	7,39	4,84	2,30	0,376	7,240
22. 9. 2017	7,83	4,65	2,16	0,360	3,532
19. 9. 2017 poslední, v pořadí 8. aplikace rituximabu					
20. 3. 2018	7,13	4,50	2,27	0,385	1,170
2. 10. 2018	7,59	4,26	2,77	0,43	0,84
referenční rozmezí:					
IgG (7,51–5,6 g/l) IgG1 (4,9–11,4 g/l) IgG2 (1,5–6,4 g/l) IgG3 (0,2–1,1 g/l) IgG4 (0,08–1,4 g/l)					

# XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

**17. – 20. 11. 2019**

Kongresové centrum Praha  
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi  
a s Interní sekcí České asociace sester

**[www.kongrescis.cz](http://www.kongrescis.cz)**



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



NADAČNÍ  
FOND  
ČESKÉ  
INTERNY



# Jan Švihovec, Jan Bultas et al (eds). Farmakologie

Grada Publishing: Praha 2017. 962 stran. ISBN 978-80-271-2150-2

Monografie alebo učebnice s tematikou liekov patria medzi najžiadanejšie tituly v medicínskej literatúre.

Jedným z dôvodov je, že inovácie liečiv sú nutné a očakávajú sa najmä z toho dôvodu, že stále veľkú časť chorôb sa nedarí liečiť kauzálne komfortnou formou liekov, ktoré sú aplikované najčastejšie fyziologicky najvhodnejšou perorálnou formou tabletky, kapsuly a kvapiek. Ďalším dôvodom je, že pre zefektívnenie terapie sa odporúčajú čoraz zložitejšie štandardné schémy farmakoterapie. Začínajú hypertenziou, diabetom, pokračujú depresiou, infekčné choroby vyžadujú tiež polyterapiu (polyfarmáciu) a kombinácie liekov, čo bezpochyby zvyšuje riziko terapie najčastejšie v rovine interakcií. Kto chce úspešne liečiť, mal by ovládať aspoň základy všeobecnej farmakológie vrátane biofarmácie, farmakokinetiky, farmakodynamiky, na ktoré nadväzuje špeciálna farmakológia liekových skupín, dnes už s dominujúcim klinicko-farmakologickým výkladom. V súčasnosti túto skromnú požiadavku získavania základných informácií plnia všetky renomované učebnice farmakológie s klinicko-farmakologickým obsahom. Ak bolo a je ambíciou editorov a autorov učebnice naplniť požiadavku praxe aktuálnymi informáciami o liekoch, trendoch vo farmakoterapii, potom tento recenzovaný titul ju splnil. Je úplne nový obsahom aj s novo sformovaným kolektívom autorov, titul je možné priradiť k medzníkom v českej farmakológii a farmácii.

Na Slovensku vyšla podobná učebnica s dobre sformovaného kolektívu farmakológov a klinických autorít z Košíc pod vedením dvojice farmakológov prof. Mirošsaya, prof. Mojžiša v roku 2006. Zásadné inovácie som v tejto úspešnej učebnici nepostrehol.

Memorix klinickej farmakológie vyšiel po inováciách tiež v roku 2006 a obávam sa, že jeho inovácia je toho času pre nutnosť spolupráce viac ako 52 spoluautorov dnes neuskutočniteľná. Podobné tituly s kompletným spracovaním liekovej problematiky bude asi treba hľadať u susedov.

Prezentovanú učebnicu Farmakológie, ktorá sa viac podobá na monografiu o liečivách a ich klinickej aplikácii, zostavil z príspevkov významných osobností českej klinickej a farmakologickej komunity prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., farmakológ, tvorca českej liekovej politiky. Texty poskytujú poslucháčom medicíny, farmácie, ale hlavne lekárom v praxi informácie o osude liečiv,



o podstate ich účinkovania, ale aj o spôsoboch ich použitia v bežnej praxi. Skladba monografie, orientácia v skupinách liekov je prehľadná na úrovni renomovaných zahraničných učebníc farmakológie a klinickej farmakológie, vydávaných v nakladateľstvách Lippincot, Lange, Walters Kluwer apod, ktoré majú také inovačné možnosti, že učebnice vychádzajú každé 2–3 roky. Poznámka na okraj, vzhľadom na dynamiku rozvoja farmakoterapie učebnica farmakológie zvykne „zostárnuť“ za 2–3 roky.

Zárukou kvality učebnici sú osobnosti, ktoré sa podujmú stratiť čas kritickým písaním učebníc. Kapitoly profesorov P. Arzenbachera, Mládeka, odrážajú viacročné úspešné pôsobenia vo výučbe farmakológie a umožňujú pútavé čítanie inak teoreticky zložitých kapitol farmakokinetiky, nauky o receptoroch a podobne v sprievode vhodných schém a obrázkov nielen pre študenta, ale aj lekára v klinickej praxi.

Prof. J. Bultas, najprv kardiológ v praxi, v tejto dobe prednostu Ústavu farmakológie 3. LF UK v Prahe, netreba osobitne predstavovať, kapitoly Léčiva při onemocnění srdce a cév, Hypolipidemia a jiné odporúčam prečítať. Pán profesor zručnosť v písaní monografií a článkov predstavuje opakovaně v autorských článkoch, ale aj pri redigovaní populárneho časopisu Remedia, obľúbeného aj na Slovensku.

Inšpiratívny charakter monografického spracovania atraktívnej témy farmakoterapie v rámci farmakológie pre študentov, ale aj lekárov v praxi sa prejavuje v kapitolách Vývoj nového léčiva, Farmakoekonomika, kapitoly špeciálnej časti knihy. Myslím si, že aj v čase preferencie elektronických zdrojov medicínskych informácií printová forma učebníc v našich regiónoch si ponecháva kľúčovú úlohu nielen v pregraduálnej, ale aj v postgraduálnej edukácii.

Ba čo viac, pekná klasická väzba bude ozdobou každej knižnice aj za cenu 108 EUR.

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

✉ [milan.kriska@fmed.uniba.sk](mailto:milan.kriska@fmed.uniba.sk)

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK  
v Bratislave, Slovenská republika

[www.uniba.sk](http://www.uniba.sk)

Doručeno do redakce 21. 11. 2018

# Jan Krejsek, Ctirad Andrýs, Irena Krčmová. Imunologie člověka

Garamon: Hradec Králové 2016. 496 stran. ISBN: 978-80-86472-74-4

Monografie *Imunologie člověka*, která se dostala na pulty knihkupectví loni, je pozoruhodná. Hlavní autor, prof. J. Krejsek, navzdory povzdechu jedné z nevýraznějších osobností, které stály u zrodu imunologie jako samostatné vědecké disciplíny, F. M. Burneta, že „jednou z obtíží moderní imunologie je její komplexita“, našel odvahu napsat a redigovat knihu, která poskytuje, jak by si přál, „široký a komplexní pohled na úlohu imunity ve zdraví a nemoci a která by měla být užitečná pro všechny, kteří se o imunitní systém zajímají, bez ohledu na míru odborného vzdělání“.

Krejsek sice formálně odlišuje tradičně předkládaný systém vrozené a adaptivní imunity, ale zdůrazňuje jejich propojení, souvislosti, jednotu, komplexnost. Dominantním motivem imunitní reakce je podle něj zánět, který je spouštěn na jedné straně „vnějšími signály nebezpečí“, na straně druhé „signály vnitřního poškození“. Odlišuje zánět obranný a poškozující. Stojí za názorem, že abnormálně regulovaný zánět je nejvýznamnější součástí patogeneze imunopatologických a nádorových nemocí a souvisí též s narušenou obranou proti infekčním agens.

Kniha má 2 díly. V části **Základní imunologie** je úvodní kapitola o genetických základech imunitní reakce a epigenetice, následují kapitoly Základní principy obrany těla, Imunitní systém jako informační soustava, Buňky, tkáň a orgány imunitní soustavy, Buněčná smrt jako součást obranného a poškozujícího zánětu, Systém HLA, Vrozená imunita jako základ obrany člověka, Komplementový systém, Fagocytóza, Interferonový systém, Přirozená cytotoxicita, T-lymfocyty a buňkami zprostředkovaná imunita, B-lymfocyty a specifická humorální imunita, Slizniční imunita a Přirozená mikrobiota člověka.

Druhá část je nazývána **Klinická imunologie** a jsou v ní probírány obranné a poškozující imunitní mechanismy v jednotlivých systémech organismu, ale i stavy, které, napříč systémy, jsou spojené patogeneticky. Čtenář zde najde Krejskův pohled na zánět obranný a zánět poškozující. Infekčním agens jsou věnovány kapitoly o prionech, virusech, bakteriích, fungálních a parazitárních agens, zvláštní zmínka se týká tuberkulózy a infekce HIV. Samostatné kapitoly jsou označeny jako Alergický zánět, Autoimunitní zánět, Kůže jako orgán imunity, Tuková tkáň a zánět, Játra jako kompartment imunitní soustavy. Účast imunitního systému na zdraví a nemoci v orgánech a systémech je rozebírán v kapitolách Ústní dutina, Dýchací soustava, Trávicí soustava, Kosterní a svalová soustava, Krevní soustava, Oběhová soustava, Urogenitální soustava, Endokrinní soustava, Nervová soustava, Smyslové orgány, Poji-



vová tkáň. Zvláště je popisovaná problematika nádorového bujení, primárních a sekundárních imunodeficiencí včetně vrozených autoimunitních onemocnění. Další kapitoly jsou zaměřeny na ovlivnění imunitního systému výživou, chemickými a fyzikálními činiteli a fyzickou zátěží. Velká pozornost je věnována možnostem modulace obranného a poškozujícího zánětu, včetně využívání intravenózních imunoglobulinů a biologické léčby. Samostatná kapitola je zaměřena na aktivní a pasivní imunizaci. Mezi poslední kapitoly patří Transplantace

buňek, tkání a orgánů, Reprodukce a imunita a Ontogeneze imunity – s akcentem na imunosenescenci.

Obsah kapitol se prolíná, je vzdálen tradiční schematizaci (rychlou orientaci čtenáři umožní detailní rejstřík). Obrázky jsou, jak je pro prof. Krejska příznačné, názorné, přehledné a mohou sloužit k rychlému opakování i osvětlení, neboť jsou vybrány jako opory textu. Jako červená nit se celou knihou proplétá molekulární biologie a genetik, epigenetika, molekulární podstata funkční aktivity imunitního systému, ale i systémů, které jsou pro něj terčem. Včlenění mikroorganismů tzv. fyziologické mikroflóry, dnes mikrobioty, příp. mikrobiomu, svědčí o autorově přesvědčení o komplexnosti člověka jako superorganismu, pro nějž je koexistence s mikroby životodárná.

Monografie Krejska, Andrýse a Krčmové je přitažlivá. Podle mého názoru předpokládá alespoň základní znalosti z imunologie, tedy brát ji jako první vstup do oboru by nebylo ideální. Přínosná bude pro mediky před státnicemi a zcela jistě pro lékaře, kteří se připravují ke specializačním zkouškám ve všech atestačních oborech. Oceněna bude určitě i vysokoškolskými s jiným než lékařským vzděláním, především pro komplexní pohled na imunologickou reaktivitu člověka. Úzkostlivě přesně uvádění základních biologických, anatomických, fyziologických a patofyziologických údajů u jednotlivých systémů zejména v druhé části knihy, klinické imunologii, svědčí o Krejskových pedagogických zkušenostech, ale též o jeho dobré znalosti biomedicínské komunity, kterou chce svým pojetím přesvědčit, že k pochopení podstaty imunity nestačí znát pouze imunologii.

prof. MUDr. Jindřich Lokaj, DrSc.

✉ [jlokaj@med.muni.cz](mailto:jlokaj@med.muni.cz)

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

[www.muni.cz](http://www.muni.cz)

Doručeno do redakce 5. 11. 2018



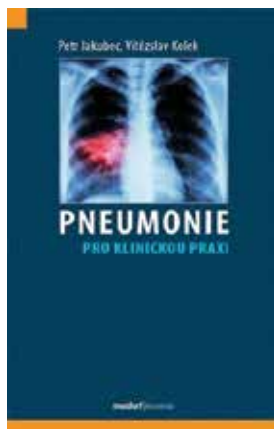
# Petr Jakubec, Vítězslav Kolek. Pneumonie pro klinickou praxi

Maxdorf: Praha 2018. 165 stran. ISBN 978-80-7345-552-1

Lékaři Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc připravili publikaci *Pneumonie pro klinickou praxi*, koncipovanou jako moderní praktickou publikaci seznamující čtenáře s diagnostickými i terapeutickými postupy na úrovni roku 2018.

**Pneumonie** je akutní nebo chronicky probíhající zánět plicního parenchymu na podkladě infekční, alergické, fyzikální nebo chemické noxy. Většinou představuje akutně probíhající zánět na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních prostor a intersticia. Pneumonie představují i v éře antibiotik jedno z nejzávažnějších onemocnění vůbec. V celosvětovém měřítku jsou pneumonie třetí nejčastější příčinou smrti. Ročně na ně celosvětově umírá asi 3 800 000 lidí. Vyvolávající agens bývá rozpoznáno nanejvýš v 50 % případů. V ČR je každoročně hlášeno 80 000–150 000 pneumonií s letalitou 10–20 %. Pneumonie významně ekonomicky zatěžují zdravotní systémy a je zřejmé, že toto zatížení lze snížit díky včasné diagnostice a racionální antibiotické léčbě. Je patrná souvislost mezi množstvím podávaných antibiotik a vyšším výskytem rezistencí patogenů, ale na druhé straně také s poklesem mortality a počtem hospitalizací. I přes intenzivní antibiotickou léčbu umírá na pneumonii vysoký počet pacientů, především s poruchami imunitního systému, po transplantacích a ve vyšším věku. Rizikovým faktorem, který může významně přispět k rozvoji zápalu plic, je kouření cigaret. Při stanovení prognózy je důležitý věk pacienta, změny vitálních funkcí, rozsah a charakter rentgenového nálezu a výskyt vážných mimoplicních příznaků. Důležité je také očkování proti chřipce, které účinně snižuje počet onemocnění dýchacích cest, a to zejména u rizikových skupin.

**Pneumonie se klasifikují** dle etiologie na infekční a neinfekční, dle průběhu na akutní, chronické (zánět trvající déle než 3 měsíce), recidivující (opakovaný zánět v téže lokalizaci), migrující (plicní infiltráty migrují), objevují se v různé době v různých částech plic), dle kliniky a epidemiologie na komunitní, nozokomiální, pneumonie u imunokompromitovaných a ventilovaných pacientů. Dle klinického a RTG obrazu se rozlišují na typické (bakteriální) a atypické. Neinfekční pneumonie (pneumonitidy) se rozdělují na inhalační, aspirační, polékové, postradiační, hypersenzitivní (alergické).



Autory jde přehledně rozebrána **diagnostika a komplexní léčba** komunitních pneumonií, nozokomiálních pneumonií, pneumonií imunokompromitovaných jedinců a ventilovaných pacientů s těžkou pneumonií komplikovanou respirační insuficiencí a sepsí na JIP. Doporučena jsou antibiotika penicilinové, tetracyklinové a makrolidové řady (u typických pneumonií nejméně 10 dní, u atypických 14 dní až 3 týdny; intravenózně 2–5 dnů). U nozokomiálních infekcí se doporučují cefalosporiny III., IV. generace (cefotaxim, cef-tazidim, cefepim), penicilinová antibiotika vyšší generace (ticarcilin, piperacilin/tazobaktam atd.), fluorochinolony, karba-

penemy (imipenem, meropenem) nebo v kombinaci např. s aminoglykosidy. V rámci mikrobiologické serologické diagnostiky jsou v akutní fázi klinicky významné pouze IgM a IgA protilátky.

**Komplikace pneumonií**, jejich diagnostika a léčba – lokální (absces, pleuritida, empyém, atelektáza) a vzdálené (endokarditida, perikarditida, meningitida, artritida), systémová (sepsis, šok), pozdní (bronchiektázie), neinfekční (kardiovaskulární, renální, postižení CNS, hematologická, endokrinní a dekompenzace přidružených nemocí, CHOPN, srdeční, jaterní a renální selhání). Diferenciálně diagnosticky nutno myslet na TBC, tumor, embolii plicnice. Klinik by měl vzít v úvahu možnou diskrepanci RTG a fyzikálního nálezu u atypických pneumonií.

6 týdnů po odeznění pneumonie je indikováno funkční vyšetření plic.

Publikace je prakticky zaměřena, s přehlednými tabulkami a vyváženými informacemi doplněnými novými poznatky cílenými především na pneumology, jak v ambulanci, tak nemocniční praxi, ale i všechny lékaře léčící pacienty s pneumonií – praktické lékaře, internisty, intenzivisty a chirurgy pro rychlou orientaci při diagnostice a léčbě.

**MUDr. Jiří Vlček**

✉ [cvespr@seznam.cz](mailto:cvespr@seznam.cz)

Plicní ambulance II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

Doručeno do redakce 7. 10. 2018

# Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

květen 2019 | ročník 65 | číslo 5

vedoucí odborný redaktor  
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora  
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

## redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.  
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM  
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.  
prof. MUDr. Andrej Dukáč, CSc.  
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.  
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC  
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.  
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP  
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.  
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.  
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.  
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP  
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.  
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.  
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.  
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.  
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.  
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.  
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.  
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC  
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.  
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.  
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

[www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu)

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

**Indexováno v:** EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex  
**Vydavatel:** Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>  
**Toto číslo vychází:** 10. 5. 2019

# DeLipid<sup>®</sup> Plus

rosuvastatin + ezetimib



## JEŠTĚ NÍŽE, JEŠTĚ LÉPE

- Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu<sup>1</sup>
- Možné titrace: 10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg<sup>1</sup>
- Účinně snižuje TC, LDL-C, TG, Apo B a zvyšuje HDL-C<sup>1</sup>



### Zkrácená informace o přípravku: Delipid Plus 10 mg/10 mg tvrdé tablety; Delipid Plus 20 mg/10 mg tvrdé tablety

**Složení:** Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum (jako rosuvastatinum zincium)/ezetimibum: 10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg. **Indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve stejných dávkách jako ve fixní dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je jedna tableta příslušné síly s jídlem nebo bez jídla. Bezpečnost a účinnost přípravku Delipid Plus u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky (rosuvastatinum, ezetimibum) nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní onemocnění jater, závažná porucha funkce ledvin, myopatie, těhotenství a kojení, současně užívání cyklosporinu. **Zvláštní upozornění:** Všechny pacienti zahajující léčbu je třeba poučit, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost, doporučuje se provést testy jaterních funkcí a kreatininy (CK) a také INR (u pacientů současně užívajících warfarin); pacienti s rizikem pro vznik diabetu by měli být klinicky a biochemicky monitorováni. **Interakce:** Delipid Plus je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem; nedoporučuje se současně užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz, inhibitorů transportních proteinů, gemfibrozilu a kyseliny fusidové. **Nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí účinky: diabetes mellitus, bolest hlavy, závratě, zácpa, nauzea, bolest břicha, flatulance, myalgie, astenie, zvýšení ALT a/nebo AST. Výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí. **Balení:** 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tvrdých tobolek v blistru tvarovaném za studena (OPA/AL/PVC // Al). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Delipid Plus 10 mg/10 mg: 31/354/14-C; Delipid Plus 20 mg/10 mg: 31/355/14-C. **Datum první registrace:** 1.10.2014. **Datum revize textu:** 11.6.2018.

**Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Literatura: 1. SPC přípravku Delipid Plus<sup>®</sup>.

EGIS Praha, spol. s r. o., Ovocný trh 1096 / 8, 110 00 Praha 1  
Tel.: + 420 227 129 111, fax: + 420 227 129 199, www.egispraha.cz, DP\_01\_1804

