

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY TĚŽKÉHO ASTMATU

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

Milan Teřl,
Vratislav Sedlák
a Irena Krčmová



Nakladatelství GEUM

Část I. Odesílání pacientů do center

SOUHRN

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu dospělých a adolescentů od 12 let je společným dokumentem České společnosti alergologie a klinické imunologie a České pneumologické a ftizeologické společnosti. První část je určena alergologům a pneumologům v běžné ambulantní praxi. Jejím posláním je poskytnout těmto lékařům vodítko k identifikaci dospělých astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma (NCTA). Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí minimum toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno a jakými podklady pacienta doprovodit.

Úvod

Doporučený postup (DP) diagnostiky a léčby těžkého astmatu je společným dokumentem ČSAKI a ČPFS a je rozdělen do dvou částí:

Prvá část je určena pro alergology a pneumology v běžné ambulantní praxi a je pojata pragmaticky – odpovídá na otázky **koho, kdy a jak**. Jejím posláním je poskytnout ambulantním specialistům vodítko k identifikaci astmatiků, kteří by měli být odesláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma (NCTA). Nepojednává komplexně o exaktní diagnostice, ale uvádí minimum toho, co by mělo být před odesláním do centra provedeno a jakými podklady pacienta doprovodit.

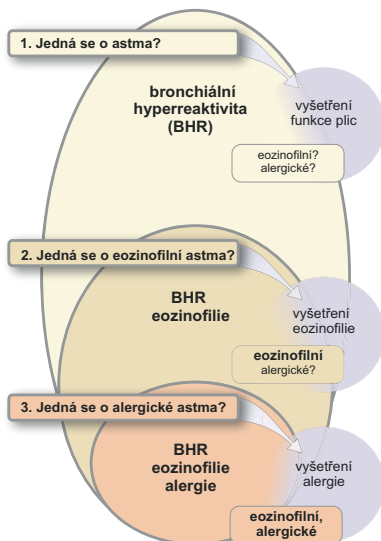
Druhá část je určena především lékařům ze sítí center pro těžké astma a dále všem s hlubším zájmem o astmatologii.

DP přihlíží k recentnímu doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) a snaží se jej respektovat.⁵⁰ Zároveň odráží realitu klinické praxe v ČR, kde většina astmatiků je v péči ambulantních alergologů a pneumologů („respiračních specialistů“)¹¹⁹ s dobrým přístupem k zásadním vyšetřovacím a terapeutickým možnostem, vyjma biologické léčby a bronchiální termoplastiky.

Obě části DP vycházejí ze základního 3krokového konceptu diagnostiky a léčby astmatu v ČR (viz obr. 1), který je adaptován pro těžké astma:¹²¹

- 1) **Jedná se skutečně o (těžké) astma?**
- 2) **Je dané astma eozinofilní?**
- 3) **Pokud je dané astma eozinofilní, je rozhodující příčinou stávající eozinofilie přítomnost alergie?**

Obr. 1: Tříkroková diagnóza astmatu



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

To je v daných situacích úkolem pracovišť NCTA.

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

A. Koho odeslat?

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

Maximální standardní léčba

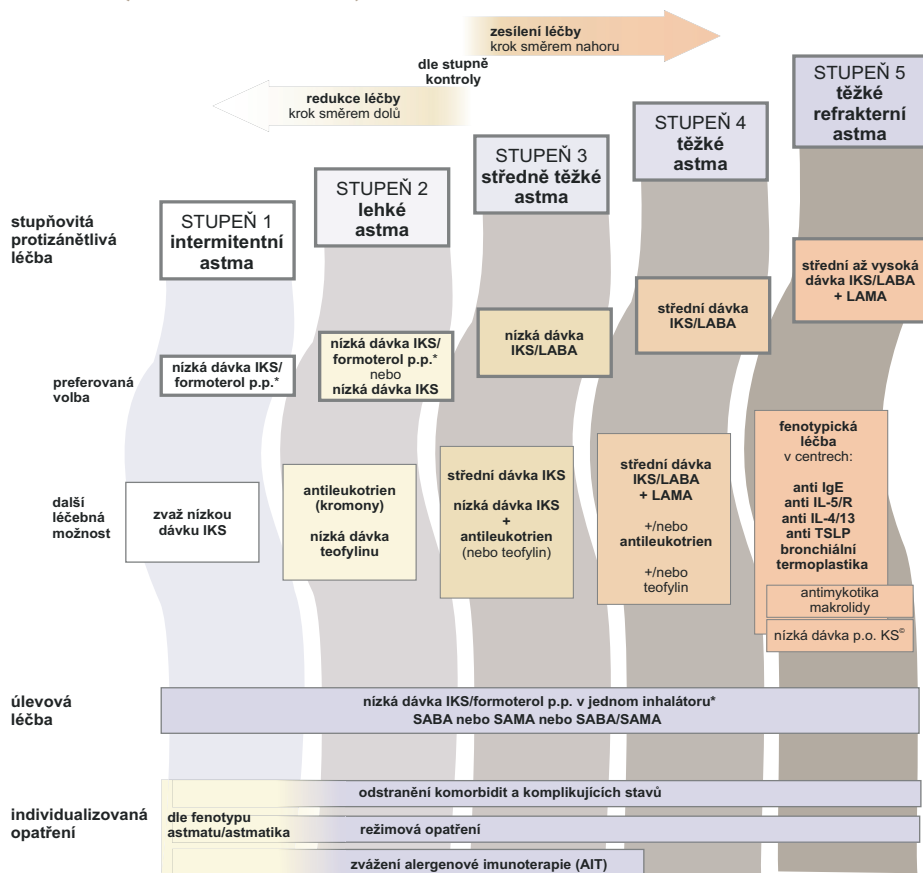
Středně vysoké (ev. až vysoké) dávky inhalačních kortikosteroidů + přídatná tzv. kortikoid šetřící léčba (LABA, antileukotrieny, teofyliny, LAMA).

Intenzita do značné míry „paušální“ protizánětlivé léčby je graduována do pěti stupňů. Základním principem jsou zvyšující se dávky inhalačních kortikosteroidů v kombinaci s LABA – blíže viz obrázek 2 a tabulka klinicky srovnatelných dávek.^{50,121} Zjednodušeně se lze orientovat tak, že u většiny používaných IKS vysoké dávky začínají již od cca 800 µg/den (vyjma mometazonu, flutikazon furoátu a ciklesonidu). Při jejich dlouhodobém (déle než 6 měsíců) podávání stoupá riziko možných nežádoucích účinků, zatímco jejich aditivní efekt je většinou minimální. Před eskalací IKS do vysokých dávek proto doporučujeme upřednostnit přidání LAMA a při trvajících potížích s dosažením kontroly zvážit odeslání do centra.

Nedostatečná kontrola

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

Obr. 2: Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem (volně dle GINA 2022)⁵⁰



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

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

- aktuální indikační omezení dle dílce SPC, zvláště na stupni 1. a 2. (je předpoklad brzké revize),
- používání nízké dávky IKS/formoterolu jako úlevové léčby není doporučováno u pacientů užívajících jiné (=non-formoterol) kombinace IKS/LABA, zvláště v případech kombinací IKS a U-LABA (tj. LABA s ultradlouhodobým účinkem).

[®]Trvalá, resp. dlouhodobá systémová kortikoterapie by neměla být mimo centra zahajována.

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

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

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka
BDP <i>pMDI*</i>	200–500	>500–1000	>1000–2000
BDP <i>DPI, pMDI®</i>	100–200	>200–400	>400–1000
BUD <i>DPI, pMDI*</i>	200–400	>400–800	>800–1600
CIC <i>pMDI</i>	80–160	>160–320	>320
FF <i>DPI</i>	100		200
FP <i>DPI, pMDI*</i>	100–250	>250–500	>500–1000
MF <i>pMDI*</i>	200–400		>400

BDP – beklometazon dipropionát
 BUD – budesonid
 CIC – ciclesonid
 FF – flutikazon furoát
 FP – flutikazon propionát
 MF – mometazon furoát

pMDI – tlakový dosovaný aerosol
 DPI – inhalační systém pro práškovou formu léku
 * – standardní velikost částic
 ® – extrafine částice

Nejlepší snaha

Jako minimum nejlepší snahy doporučujeme:

- Adekvátní, tj. intelektu a charakteru nemocného přiměřené **poučení o podstatě nemoci** a s tím spojené odlišné roli preventivních vs. úlevových léků.
- Opakované kontroly **adherence** k léčbě a **inhalační techniky**. Adherenci je možné kontrolovat pomocí lékových záznamů, které jsou integrovány ve většině PC programů, ev. využít narůstajících možností aplikací v mobilních telefonech spolupracujícími s inhalátory; velmi užitečným pomocníkem inhalační techniky jsou edukační videa na „www.mujiinhalator.cz“.
- Provádět či zajistit **opakovaná vyšetření diferenciálního krevního obrazu** na přítomnost eozinofilie:
 - **Vždy při zhoršení/exacerbaci astmatu**, vedoucí k eskalaci léčby, zvláště pak před ev. podáním či navýšením systémové kortikoterapie (SKT).
Pro tyto situace doporučujeme pacienty vybavit krátkou zprávou/„prosbou“ pro ošetřující lékaře, ev. jej – dle konkrétních podmínek – vybavit i laboratorní žádankou: „V případě exacerbace astmatu prosíme ošetřující lékaře o zajištění odběru krve k vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů **před (!)** eskalací léčby, především před podáním či navýšením systémové kortikoterapie.“
 - Alespoň 1×/rok v „klidové“ fázi nemoci

- Provést či indikovat **alergologicko-imunologické vyšetření** vždy, kdykoliv se astma zhoršuje z nejasných příčin.
 - Alergologické vyšetření těžkých/problematických astmatiků by mělo vždy zahrnovat průkaz mykotické senzibilizace.
 - Imunologické vyšetření by mělo být zaměřeno na průkaz imunodeficitů a autoimunitních onemocnění – zvláště vaskulitid a endokrinopatií.
- Identifikaci a pokus o ovlivnění nejvýznamnějších komorbidit a expozic (vždy **rentgen plic a ORL vyšetření**, dále ev. intervence k zanechání kouření a redukci váhy)

B. Kdy odeslat?

Do centra pro těžké (obtížně léčitelné) astma by měl být odeslán každý astmatik především **v době, kdy spěje do kortikodependence**. Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a neměla by být lékaři mimo centra pro těžké astma zahajována – jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě.

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

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

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

C. Jak odeslat?

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

Dotazník je možno vyplnit i elektronicky.

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

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

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

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

Profil pacienta s těžkým astmatem

Dotazník při odesílání pacienta do centra pro těžké astma



Datum vyplnění dotazníku:

Stav pacienta

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

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

Terapie

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

Dodatečná vyšetření a komorbidity

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

Základní dokumentace

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

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

Kopie vyšetření z posledního roku (12 měsíců):

- **funkce plic – obligátně** (nejen numerické výsledky, ale i **grafické záznamy**)
- **eozinofilie (protokol z laboratoře)**, především **diff. KO – obligátně** nejméně dva (ev. i výsledek FeNO, bylo-li zvýšeno nad 25 ppb)
- **těžké exacerbace** (tj. spojené s podáním systémové kortikoterapie po nejméně 3 dny) **zdravotní dokumentace** z ambulancí, ev. RZP, hospitalizací
- **alergologického nálezy** – fakultativně (nejsou nutné!)
- eventuálně výsledky ostatních vyšetření, vztahující se k významným komorbiditám (ORL, gastroenterologické vyš., vyš. ve spánkové laboratoři, CT plic, kardiologické vyš., atp.)

APPENDIX: TERMINOLOGIE A VÝKLAD POUŽÍVANÝCH POJMŮ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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