

VOX PEDIATRIAE



OSPDL ČLS JEP

časopis praktických lékařů pro děti a dorost

prosinec 2009 ■ číslo 10 ■ ročník 9



Onkologický pacient v ordinaci praktického pediatra

Náhlé příhody způsobené nehodgkinskými lymfomy

Nádory CNS

Problematika nádorového onemocnění u dospívajících



Téma čísla:
ONKOLOGIE

Vážení přátelé,

čas hraje v našem životě obdivuhodnou roli. Pro každého z nás má hodina 60 minut, ale jsme rozdílní v tom, co a jak během hodiny dokážeme prožít či udělat.

Nový rok vyměří každému z nás 8 760 hodin, ve kterých nás čeká řada důležitých úkolů v osobním i pracovním životě. Bohužel je málo dnů v roce, jež můžeme věnovat svým nejbližším, rodině a přátelům. Právě s nimi můžeme prožít chvíle osobního štěstí a naplnění pocitu souladu a klidu.

Dovolte nám, abychom Vám jménem pracovníků redakce poděkovali za přízeň, kterou nám projevujete četbou tohoto časopisu.

Přejeme Vám příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce hodně osobních i pracovních úspěchů a více času pro odpočinek v kruhu Vašich nejbližších.

Vaše redakce

Pf 2010

tiráž...

VOX PEDIATRIAE

Časopis praktických lékařů pro děti a dorost

www.detskylekar.cz

Adresa redakce:
U Hranic 16, 100 00 Praha 10

Sekretariát:
tel.: 267 184 065, fax: 267 184 050

Redakce VOX:
tel.: 267 184 065, 267 184 047
e-mail: centrum@detskylekar.cz

Vydavatel:
Sdružení praktických lékařů
pro děti a dorost ČR, o. s.

Odborná garance:
Odborná společnost praktických
dětských lékařů ČLS JEP

Grafika, výroba, distribuce:
Vydavatelství MEDIX, s. r. o.
(vox@imedix.cz; GSM: 777 281 866)

Vedoucí redakční rady:
MUDr. Milan Kudyn

Redakční rada:
MUDr. Jiřina Dvořáková
MUDr. Jiří Liška, CSc.
MUDr. Pavel Neugebauer
MUDr. Olga Roškotová

Odpovědný redaktor:
Mgr. Zdeněk Brtnický

Jazykové korektury:
Mgr. Michaela Šmejkalová

Časopis je určen převážně praktickým dětským lékařům.
Distribuce členům SPLDD ČR a OSPDL ČLS JEP zdarma.

Vychází 10× ročně, v nákladu 2200 výtisků.

Povoleno ministerstvem kultury pod číslem
MK ČR E 10971, ISSN 1213-2241.

Redakce nezodpovídá za obsah článků.
Reprodukce obsahu je povolena pouze
s písemným souhlasem redakce.

Nevyžádané podklady pro tisk se nevracejí.
Redakční rada VOX PEDIATRIAE nezodpovídá
za obsah inzerce a vložených tiskovin.

Inzerce:

VOX PEDIATRIAE – Ing. Veronika Drahovzalová
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
GSM: 605 281 665 – jen pro inzerenty
e-mail: veronika.drahovzalova@detskylekar.cz

obsah...



Přehled činnosti SPLDD ČR za měsíc listopad 2009 5

Očkování - nová forma distribuce a úhrady 5



Informace OSPDL ČLS JEP 10

prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.,
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

**Nádory dětí a mladistvých
- úvod do problematiky** 12

MUDr. Eva Drahokoupilová
**Onkologický pacient
v ordinaci praktického pediatra** 14

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc. a kol.
**Transplantace kmenových buněk krvetvorby
v léčbě maligních i nemaligních onemocnění** 18

MUDr. Edita Kabíčková
**Náhlé příhody způsobené
nehodgkinskými lymfomy u dětí** 22

MUDr. David Sumerauer, Ph.D.
Nádory CNS u dětí 25

doc. MUDr. Hubert Mottl, CSc.
**Problematika nádorového onemocnění
u dospívajících** 29

Ze světa odborné literatury 31



Aktuality 32

Řádková inzerce 37

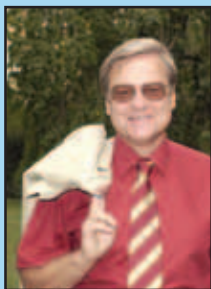
Středová příloha:

*Vyhláška č. 283/2009 Sb. o schvalování technické
způsobilosti a o technických podmínkách provozu vozidel
na pozemních komunikacích*



NAKLADATELSTVÍ
UMÚN s. r. o.

Nakladatelství UMÚN, s. r. o., Nad Školou 1289, 463 11 Liberec
tel.: 485 161 712, e-mail: umun@umun.cz, www.umun.cz
Obrázek na titulní straně namaloval nohou Petr Šrámek.



Vážené kolegyně a kolegové,

dostáváte do ruky poslední číslo Voxu letošního roku. Roku, během kterého došlo na české politické scéně k věcem nevidaným a nepředvídatelným. Vzhledem k tomu, že zdravotnictví je důležitým, ne-li nejdůležitějším politickým tématem před parlamentními volbami i v období ekonomické recese, moc nepřekvapuje, že velká část lidí se nadále odmítá starat o vlastní zdraví, stále tleská nespůsobilým populistickým heslům o bezplatném zdravotnictví. Výsledkem bylo, že připravovaná „reforma“ zdravotnického systému šla k ledu i s jejími autory. A s ní také výběr regulačních poplatků u dětí do 18 let v našich ordinacích.

Namísto toho je snaha komunistických poslanců vyjít vstříc „pracujícímu lidu“ a zavést pro praktické lékaře povinnost sloužit tzv. LSSP pod půlmilionovou sankcí?!

Zdravotnictví je hlavně o stabilním systému a především o lidech a jejich vztazích. Ze zdravotnictví se pomalu a plíživě vytrácejí pracně vybudované a nedokončené systémové změny, týkající se vztahů mezi pojišťovnami, poskytovateli a pacienty. Kde mizí systém, chybí kontrola a nastupují principy „zdivočelých vztahů“, provázející nedokazatelnou korupcí a klientelismem, nadřazující lobbystické osobní zájmy nad funkčnost léty osvědčených principů. Letošní kotrmelce při změně v distribuci očkovacích látek, parlamentní „boj o pneumokoka“ nebo „čistý“ boj o klienty nové zdravotní pojišťovny by asi mohly vyprávět.

Doba svobody přinesla nejen dětským praktickým lékařům bezesporu mnoho pozitivního. Byly znovu zavedeny zdravotní pojišťovny, mnozí lékaři přestali být zaměstnanci státu a začali pracovat ve svých vlastních ordinacích. Přesto se asi nejen do mé mysli vkrádá otázka: Za co cinkaly před 20 lety na náměstích klíče od našich ordinací?! Snaha o nástup starých poměrů ze strany „nepoučitelých“ se nedá vyloučit a vyžaduje od nás trvalý stav „legislativní bdělosti“. A to včetně aktivního monitoringu snah některých zdravotních pojišťoven „přivázat“ si a včlenit do svých „úspěšných řízených programů“ lékaře-praktiky, mnohdy za symbolický finanční „bonus“. K našim původním představám o svobodném povolání lékaře ve vztahu k pacientovi to má dost daleko.

Také na scéně našeho profesního občanského sdružení došlo v listopadu k významným událostem. Ať už v obsazení volených funkcionářů výboru (nově kolegyně Hülleová a Kubátová) nebo k dlouho očekávanému schválení a vydání náplně postgraduálního vzdělávání v našem oboru (za což patří dík OSPDL). Za ne bezvýznamnou událost považuji také ostudnou „severočeskou kauzu“ nezaplacených členských příspěvků, na brněnské konferenci kandidujícího kolegy Jirky Soukupa, dlouholetého člena naší Revizní komise. Dr. Soukup se stal, dle mého názoru, úmyslnou obětí osobních animozit uvnitř severočeského regionu, který nám tímto nastavil poněkud pokřivené zrcadlo vzájemných kolegiálních vztahů. Omezím se na „pouhé“ - děkuji Ti Jirko za vše, co jsi pro členy SPLDD doposud vykonal.

Pro následující ročník Voxu jsme opět připravili zajímavá odborná témata, týkající se diabetu, gynekologie, autoimunitních onemocnění a novinek v alergologii. Věřím, že Vás zajme také problematika psychiatrie, ortopedie, akutní chirurgie nebo komplexního pohledu na péči o kojence.

Pravidelnému měsíčnímu vydávání Voxu jsem devět let nekompromisně podržoval rytmus svého profesního i osobního života, tak, aby se Váš časopis dostal včas nejen do tiskárny, ale i do Vašich ordinací.

Netajím, že tento měsíc uzavírám s trochou nostalgie smysluplnou část svého života. Ale každá, i ta nejlépe napsaná kniha má svoji poslední kapitolu. Pro mne se takovouto kapitolou stává toto devadesáté (!) číslo Voxu Peditriae. Časopisu, na jehož zrodu jsem se podílel a po dlouhou dobu devíti let, jsem spolu se svými kolegy v redakční radě pro Vás připravoval, spoluvytvářel a koordinoval jeho obsah. Za tu dobu se stal symbolickou mediální vlajkovou lodí naší profese i oboru. Má vysoké renomé v kruzích klinických pediatriů i dalších specialistů pečujících o děti a dorost. Opakovaně se umísťuje na nejvyšších příčkách čtenosti zdravotnických periodik vydávaných v ČR.

Mé osobní poděkování patří všem autorům, kteří se podíleli svými odbornými články na jeho obsahové náplni. Také společnosti UMÚN, díky které dostává grafika titulní strany originální uměleckou podobu. V redakční radě i nadále zůstávají kolegové, kteří jsou i do budoucna zárukou, že vysoká úroveň časopisu zůstane zachována.

Nejen jim, ale Vám všem přeji příjemné prožít vánočních svátků a hodně zdraví, spokojenosti a rodinné pohody po celý nový rok 2010.

MUDr. Milan Kudyn
(milan.kudyn@email.cz)

Metabolický syndrom



v tomto čísle inzerují...

BIOVIT
BOEHRINGER INGELHEIM
GSK
MSD
NESTLÉ
**JIHOMORAVSKÉ DĚTSKÉ
CENTRUM SPECIALIZOVANÉ
ZDRAVOTNÍ PÉČE**
ORION DIAGNOSTICA
SANATORIUM EDEL
WYETH

úřední hodiny SPLDD ČR...

Pondělí	10.00–15.00 hodin
Úterý	10.00–15.00 hodin
Středa	10.00–15.00 hodin
Čtvrtek	10.00–15.00 hodin
Pátek	10.00–13.00 hodin

**Sdružení praktických lékařů
pro děti a dorost ČR, o. s.
U Hranic 16, 100 00 Praha 10
sekretariát:
tel.: 267 184 065
fax: 267 184 050
redakce VOX:
tel.: 267 184 065
267 184 047
e-mail: centrum@detskykar.cz**



Přehled činnosti SPLDD za období listopad 2009

MUDr. Pavel Neugebauer

předseda SPLDD ČR

Listopad letošního roku se ve zdravotnictví nesl především v duchu příprav na očkování proti pandemické chřipce. Informační šumy z resortního ministerstva pak zamotaly hlavy mnohým zdravotníkům v jejich rozhodování, zda se mají či nemají nechat naočkovat. Vlastní distribuci očkovacích látek pak předcházela nečekaná distribuce léku Tamiflu. Informačním šumům v tomto případě přispěla i mediální kampaň, kdy i když na tento druh chřipky následkem komplikací zatím umřelo jen pár lidí na rozdíl od chřipky sezónní, u které jdou roční úmrtí až do několika tisíc, z reakcí rodičů v našich ordinacích se zdá, že se objevila zkáza lidstva.

5.11. - na půdě Ministerstva zdravotnictví ČR pod garancí hlavního hygienika MUDr. Michaela Víta proběhlo další kolo jednání se zástupci konsorcia Phoenix-Avenier k problematice nového modelu distribuce očkovacích látek. Blíže o výstupech informujeme na jiném místě.

9.11. - se zástupci VZP, resp. pod garancí autora projektu Akord Všeobecné zdravotní pojišťovny MUDr. Pavla Vepřeka jsme spolu s předsedkyní OSPDL MUDr. Hanou Cabrnocovou hledali možné průsečíky zájmů na jedné straně zdravotní pojišťovny, na straně druhé nás PLDD.

11.11. - na půdě MZ ČR proběhla krátká schůzka nad dalším možným směřováním problematiky epreskripce, resp. centrálního úložiště receptů. I z tohoto jednání bohužel více vyznívalo řešit tuto problematiku stylem, když nemůžeme uspět dohodou, nařídíme to zákonem. Zdá se, že se může zadělávat na další podnět k Ústavnímu soudu...

11.11. - dnes již prakticky každý PLDD ví, že se od 1.1.2010 cosi mění v očkování proti pneumokokovi. Jaká ale budou upřesnění nejednoznačného znění v zákoně, to ví málokdo. Této problematice se věnujeme na jiném místě našeho časopisu.

19.11. - na půdě Svazu zdravotních pojišťoven jsme otevřeli diskusi nad stávajícími soubory výkonů, ať již jde o výkony tzv. povinné, tak i fakultativní, resp. volitelné. Až další jednání prokáží, jak to vlastně zdravotní pojišťovny myslí s podporou kompetencí praktických lékařů

27.11. - na půdě ČSK se sešla ke svému pravidelnému jednání Koalice soukromých lékařů. O výstupech z jednání tohoto volného uskupení organizací reprezentující provozovatele nestátních zdravotnických zařízení pravidelně informujeme na jiném místě našeho časopisu.

Očkování – nová forma distribuce a úhrady

V posledních měsících řešíme mnohé problémy kolem nové formy distribuce očkovacích látek pro tzv. povinná očkování a v poslední době i kolem blížícího se termínu nepovinného očkování proti pneumokokovi povinně hrazeného z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zatímco v problematice nové formy distribuce očkovacích látek si systém díky probíhajícímu dialogu pomalu, ale jistě sedá, v problematice očkování proti pneumokokům nás ještě čeká řada zásadních jednání. V následujícím textu zveřejňujeme dílčí výstupy z jednání na obě uvedená témata. Kam se jednání posunují naleznete v informacích OSPDL.

■ Distribuce očkovacích látek

I. Výpis ze společného jednání zástupců Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR, Sdružení praktických lékařů ČR, konsorcia distribučních firem Phoenix-Avenier a zástupců Ministerstva zdravotnictví ČR

Termín jednání: 5. listopadu 2009.

Jednání bylo svoláno ze strany Ministerstva zdravotnictví (dále jen „MZ“) na podnět Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR (dále jen „SPLDD“). Hlavním cílem jednání bylo dále diskutovat a vzájemně se informovat o zkušenostech s nově zaváděným systémem distribuce očkovacích látek (dále jen „OL“) pro pravidelné, zvláštní a mimořádné očkování.

Dle informací Ing. Foukala ze společnosti Avenier je již 94 % pediatriů a 88 % praktických registrováno v systému. Dále ve stručnos-

ti seznámil přítomné s přehledem plnění úkolů, které vyplynuly z minulé schůzky. Poukázal na to, že již dále není požadováno poskytování osobních údajů – sběr čísel občanských průkazů a jejich kontrola při přebírání OL ze strany lékařů/ordinací.

Za vyřešené ze strany Avenier lze považovat i evidenci OL v dávkách na webu, fungující funkce call-back (již poněkud ztrácí svoji významnost, avšak v době aktuální potřeby se ukázala jako velmi užitečná), dále byl připraven Manuál pro lékaře pro užívání nové-



ho systému, byl nastaven nový systém archivace objednaných, ale nedodaných OL, což bylo dokladováno ukázkou dodacího listu se zřejmou historií dodávek.

Jako úkoly, které je třeba ještě dořešit označil nalezení zmiňovaného identifikátoru pro předání OL, dořešení zpětné vazby při objednávání OL a otázku práce s informacemi o nedostupnosti OL, zejména formu komunikace této informace lékařům. Poznamenal však současně, že nalezení řešení k těmto otázkám vyžaduje vzájemnou součinnost.

K problematice potvrzení objednávek uvedl Ing. Foukal, že jsou schopni generovat potvrzení i na telefonickou objednávku (automaticky generovaný email). Poukazují však, že ne všichni lékaři uvedli v registraci emailový kontakt.

Dále prezentoval výsledky hodnocení spokojenosti lékařů s nově nastavovaným systémem, kdy tento údaj je zjišťován při každém závozu OL. 82 % lékařů v současné době udává, že jsou spokojeni, 16 % zastává neutrální postoj a 2 % se vyjadřují o nově zaváděném systému negativně.

SPLDD v reakci na prezentaci Avenier uvádí, že vnímají pozitivně, že dále nemusí dokladat převzetí OL čísly občanských průkazů. SPLDD opětovně poukázali, že nejsou zákazníci Avenier, ale plní povinnosti vyplývající z platné legislativy.

K problému identifikace přebírajících OL Avenier poukazuje na právní stanovisko, které mají k dispozici k povinnostem Avenier jako distributora, a podle kterého jsou povinni po přebírajícím vyžadovat řádnou identifikaci.

Právní odbor MZ k tomuto uvádí, že se plně neztotožňují s tímto právním stanoviskem, o které se Avenier opírá, v tomto případě MZ spíše podporuje názor SPLDD, že by k přebírání OL měla stačit identifikace pomocí jména přebírajícího, razítka ordinace a podpisu přebírajícího.

V této souvislosti bude ze strany MZ, respektive náměstka Víta, svolána schůzka se zástupci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“), jako orgánu odpovědného za kontrolu povinností vyplývajících ze zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech.

Avenier v této souvislosti poukazuje na nové případy, které se v souvislosti s novým systémem distribuce OL začínají v poslední době objevovat a to, že někteří z lékařů začínají posílat své pacienty vybavené plnou mocí do skladů Avenier, aby si tam vyzvedli OL. Avenier si není zcela jist jak v těchto pří-

padech reagovat, myslí si, že by požadované OL neměli v těchto případech vůbec vydat.

V tomto případě plná shoda mezi zástupci MZ a SPLDD to je, aby v případech, kdy lékař pošle svého pacienta vybaveného plnou mocí do skladů Avenier za účelem vyzvednutí OL, Avenier tyto OL pacientům nevydával.

Dodávky

SPLDD k diskuzi o možném zřízení adresy za ty své lékaře, kteří nemají e-mailovou adresu, uvádí, že mohou pouze vydat doporučení, aby v registraci svoji e-mailovou adresu uváděli. SPLDD uvítali by i možnost objednávek faxem. Avenier zdůrazňuje, že je třeba najít systém, co nejvíce eliminující lidský faktor, myslí si, že by ze strany SPLDD měli být lékaři směřováni co nejvíce k typu e-mailových objednávek, či objednávek přes web, kde je vliv lidského faktoru podstatně menší než u objednávek faxových, navíc za situace souvisejícího nedořešeného potvrzování objednávek.

Avenier prověří technické možnosti potvrzení objednávky faxem (automaticky generovaný).

SPLDD cítí potřebu vyřešit otázku redistribucí.

Avenier poukazuje na skutečnost, že jsou desetidenní cykly závozu, problém redistribuce by měl být tímto vyřešen. Podle vyjádření SÚKL redistribuci nelze provádět; převzetím OL za strany lékařů dochází k přerušení garance chladového řetězce a Avenier tímto za něj nemůže dále odpovídat.

MZ se ptá co s dodávkou, kterou převezme ordinace dvakrát, Avenier pokud zůstane u lékaře 24 h platí vyjádření SÚKL o redistribuci a nemohou OL převzít zpět. SPLDD ví o řadě případů, kdy se toto stalo a lékaři převzali jednu dodávku dvakrát.

Avenier udává vysvětlení, ano tyto případy se mohly stát vzhledem ke změně systému generací objednávek, ze strany Avenier bylo učiněno manažerské rozhodnutí, které souviselo s riziky této změny systému, kdy některé objednávky, které byly učiněny v systému starém, se převedením do systému nového „zdvojily“. Podle údajů Avenier se celkem jednalo o 150 případů s tím, že někteří lékaři si daného problému všimli a dodávka byla jimi odmítnuta. Odpovědnost za tyto dvojdobry bere plně Avenier.

K problému redistribucí panuje shoda MZ, Avenier i SPLDD, že je třeba požádat SÚKL

o opětovné vyjádření a spolupráci, případně stanovení pravidel za jakých by případně redistribuce byla možná.

Nedostatek OL

Avenier opětovně podal přehled o aktuálním problému, který se s distribucí OL řešil (Tetavax apod.) Poukazuje, že se jedná se zejména o komunikaci nedostatku látek. Nutná komunikace zejména mezi MZ a SPLDD. Shoda účastníků, že toto téma přesahuje rozsah nynějšího jednání, avšak je třeba jej díky jeho závažnosti ještě dále diskutovat.

SPLDD dále cítilo potřebu se ujistit ohledně objednávání látek na základě statistických a demografických údajů Českého statistického úřadu prostřednictvím komunikace mezi MZ a Avenier. MZ a Avenier toto považují za uzavřené. Již na minulém setkání Avenier uvedl, že nebude po lékařích požadovat žádné predikce předpokládaných počtů OL, systém je nárazníkový, s určitými pohyby v počtech potřebných OL je tedy pracováno.

MZ a Avenier již na minulých schůzce odsouhlasili, že bude náležitě upravena smlouva (formou dodatku) tak, aby jednou za čtvrt roku byla objednávka dávana ze strany MZ, tzn. objednávat látky tedy bude MZ.

SPLDD dále poukázalo na problémy s distribucí při mimořádném očkovaní. Zde Avenier poukazuje na novou dohodu s MZ a krajskými hygienickými stanicemi, která právě vyplynula i z důvodů, které SPLDD zmiňuje (riziko možnosti pozdních závozu OL).

Krajské hygienické stanice od uzavření této dohody posílají žádosti o schválení mimořádného očkovaní nejen na MZ, ale také v kopii Avenier. Ten předběžně připraví distribuci tak, aby tato mohla ihned po vydání souhlasného stanoviska MZ, být vydána k mimořádnému závozu do příslušné ordinace. Avenier poukazuje že cca 80 -85 % závozu je učiněno hned druhý den po obdržení souhlasného stanoviska z MZ, zbytek nejspozději do dalšího dne.

SPLDD poukázal na nutnost dořešení reklamačního řádu, poukazuje na nutnost rozhodnutí ze strany MZ, lékaři nemohou ručit za distribuční chyby, neboť nejsou schopni kontrolovat obsah balení (jsou schopni kontrolovat jen počet balení a jejich šarže, více je nad jejich možnostmi).

MZ potvrzuje, že v případě reklamaci se jedná o vztah MZ a Avenier. Proces reklamace musí být vykomunikován mezi MZ a SPLDD, poté budou dány potřebné noty Avenier. Následně pak bude upravena



smlouva mezi MZ a Avenier.

Účastníci se shodli na tom, že do Vánoc, respektive poloviny prosince, se uskuteční ještě jedna schůzka.

SPLDD a Avenier se shodli, že systém distribuce OL bude v termínech od 23. prosince 2009 do 2. ledna 2010 uzavřen a OL z tohoto titulu nebudou v tomto období distribuovány.

Vyplývající stěžejní úkoly:

- MZ svolá schůzku se zástupci SÚKL za účelem projednání a nalezení vhodné identifikace osob přejímajících OL tak, aby bylo dosaženo souladu s požadavky zákona o léčivech,
- MZ dále požádá SÚKL o opětovné vyjádření a spolupráci, případně stanovení pravidel za jakých by byla možná redistribuce OL,
- MZ ve spolupráci s Avenier zpracuje pokyn ke kontrole hospodaření s OL, který bude vycházet z údajů Avenier,
- MZ ve vzájemné spolupráci s SPLDD a Avenier dořeší proces reklamací,
- SPLDD vydá doporučení k nově se vyskytujícím případům, kdy někteří z lékařů posílají své pacienty vybavené plnou mocí do skladů Avenier k vyzvednutí OL,
- SPLDD vydá doporučení svým lékařům na dodání e-mailových adres Avenieru (doplnění údajů registrace),
- SPLDD na žádost Avenier zašle své připomínky k Avenier připravenému Manuálu pro lékaře pro užívání nového systému distribuce OL,
- Avenier bude nadále pracovat na vyčištění systému registrovaných lékařů,
- dále přetrvává společný úkol nalezení vhodného způsobu komunikace nedostatku OL vůči lékařům.

■ Očkování proti pneumokokovi

II. Výpis ze setkání „Kulatý stůl k vakcinaci proti pneumokokům“

Termín jednání: 11. listopadu 2009.

Cílem je diskutovat a najít společně řešení praktické realizace novely zákona o veřejném zdravotním pojištění, která zavádí nově od 1.1.2010 nepovinné očkování proti pneumokokovým nálezům hrazené ze zdravotního pojištění.

Témata k řešení:

MZČR:

centrální nákup, distribuce, prodej, evidence očkování, stanovisko imunizační komise k odlišným schémátům, kontraindikace vakcín, přechodná schémata, kterou vakcínu

- ZP nemohou nakupovat vakcíny, nebyl přijat příslušný paragraf, nutné hledat jiná řešení, nelze tedy, aby lékaři získali vakcíny zdarma, bude nutné nakupovat a vykazovat ZP, které následně zaplatí. ZP potřebují znát cenu, kterou budou hradit, jak a v jaké výši.

- Fungování poradních sborů a imunizační komise – nutné doporučení pro použití 3 dostupných vakcín od ledna, přechodová schémata, kontraindikace. Nutné upřesnit doporučení pro situace, kdy vakcinace opožděna z důvodu přechodné kontraindikace.

- MZ připraví výklad novely zákona, veškerá stanoviska by se měla objevit na stránkách MZČR.

- ZULP – MZČR se domnívá, že toto nemůže až tak ovlivnit práci ordinace, PLDD upozorňují, že dosud ZULP nevykazovali, administrativně náročné, MZČR se domnívá, že odměna je zcela adekvátní.

- ZP nemá nárok na data o očkovacích látkách resp. spotřebě v ordinaci (nemůže získávat data od distribuce).

- Výklad MZ směřuje k tomu, že pojišťovny zaplatí bude-li očkování zahájeno mezi 3.-5. měsícem, ale současně bude splněno, že dítě dostane schéma 3+1, tedy nebude hradit žádnou dávku, bylo-li již očkování zahájeno v letošním roce i kdyby z hlediska věkového ohraničení byla indikace.

Ordinace:

Hrazení nepovinného očkování (3 produkty), způsob získávání očkovacích látek, podmínky, koho majetek, kontrola indikace, posunutí očkování, znehodnocení, výměna dávek, kontroly počtů, evidence 3 způsobů výdeje, nepovinné x povinné

- Možnost volné soutěže na trhu
- Problém rozočkování dětí konkrétním produktem, co dál?
- Někteří PLDD mají ročně cca 100 novorozenců, dávky a náklady jdou do 40 000,- měsíčně, což může negativně ovlivnit hotové platby ordinace
- Čas, věnovaný očkování ve vyhlášce, je

zcela neadekvátní ve vztahu ke komunikaci s pacientem, distributorem atd. Práce bude náročnější. Nesouhlasí s argumentem, že je vše zapláceno ve výkonu.

- Kdo rozhodne cenu a druh vakcíny, kterou má lékař používat?

- Kdo dá záruku ordinaci, že budou úhrady prováděny včas?

- Vakcína u státem hrazeného očkování není ve vlastnictví ordinace do doby aplikace, jak to bude tady?

- Jakým způsobem evidovat očkovací látky a kdo bude kontrolovat, kdo má nárok na jaké informace?

- 3 očkovací látky, ale také 3 cesty evidence pro povinné očkování (rizikové skupiny), nepovinné nově u dětí 3-5 měsíců, ale také privátní vakcinace do 5 let. Nároky na personál, různé informace pro rodiče a poučení, různá evidence.

- V případě očkovací látky přes lékárnu navíc uhradí i poplatek 30,-Kč.

- Ordinace buď bude a) předepisovat vakcíny na recept, půjdou do lékárny a vrátí se k aplikaci- z diskuse se ukazuje, že bude cenově náročné, problém s vakcinací v jeden den, chladový řetězec? b) distributor dodá do ordinace - zatím jediná možnost, ale problém ZULP, cena, nákup, pojištění atd..

- 50% PLDD dosud nenakupuje vakcíny, nutné hledat cestu i pro tyto ordinace!

- Potřebují lékaři schémata co nejdříve, již 1.1.2010 musí zahájit vakcinaci!

- **Odhady počtů dávek:** od 1.1. doočkovat cca 1/4 ročníku dosud neočkovaných, dále průběžně celý ročník plus cca 1/4 ročníku 4. dávku, odhad cca 460 tis. dávek při 100% proočkování, 80% proočkování - cca 370 tis. dávek (počítáno za situace, kdy budeme očkovat děti narozené od 1.7., následně v diskusi korigováno pro děti narozené od 1.8., tedy klesne cca o 40 tis. dávek).

SÚKL:

Maximální cena a doplatek

- Pomologie - nutno zachovávat cenu, úhrada atd. Cena je záležitost správného řízení, které musí proběhnout. Buď na základě žádosti držitele registrace, dle časového průběhu, min. lhůta dle správného řádku. Lhůta je zvládnutelná do konce roku 2009, aby od 1.1.2010 byla stanovena cena.



- Konečný spotřebitel – zdravotní pojišťovna. Cenový předpis stanoví MZČR, dle standardního výpočtu.

- Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění, příloha č. 2 zákona, dříve § 15 – plně hrazeno. Vakcíny proti pneumokokům budou plně hrazeny.

- Pediatri by měli být u jednacího stolu u jednání o ceně, jde o motivaci i ekonomickou pro pediatri, jednání mezi pediatri a SÚKL později.

- Benefit za práci, uchovávaní atd. by měl být schován mezi skutečnou cenou a úhradou ze strany klienta, budou se hledat jiné cesty nad rámec ceny výkonu u očkování pneumokoka.

Zdravotní pojišťovny:

Nákup pneumokokové vakcíny, proplácení, evidence, data o proočkovanosti, kontroly počtu dávek a indikací?

- ZP potřebuje znát cenu, za kterou bude nakupovat, jak bude hradit a v jaké výši.

- Oblast úhrad, vykazování, evidence očkování, nákup očkovacích látek. Kódy výkonů dosud nejsou v číselnících, pokud dojde k dohodě je třeba si vyspecifikovat konkrétní kódy a dostat je do smluvního vztahu, dá se kód proplatit, i když není ve smlouvě, ale musí být v číselníku, dá se od ledna 2010 zvládnout.

- Finanční stránka se dá řešit dohodou o lhůtě splatnosti – samostatný dokument.

- Od ledna se zřejmě zákon nezmění, je třeba pracovat s cenou výkonu dle sazebníku

- Je či není správné minimální a maximální cena? Predikce SÚKL a predikce ZP se liší, čas ukáže, kdo má pravdu.

- Úhrada z veřejného zdravotního pojištění je nastavena časově, s rizikem každého klienta, jak se rozhodne, zda vyčká až bude hrazeno nebo bude hradit sám.

- Názor ZP – udělat fixní termín zahájení, například 2.1.2010, dítě 3-5 měsíců, úhrada první dávky, pokud dítě je rozočkováno před 1.1.2010, možný pouze příspěvek z fondu prevence?

- Zkušenosti ZP při zavádění biologické léčby, důležité je zvládnout začátek, rozjezd, první nákup látky. Dále to půjde formou koupě-úhrada.

- Lepší cesta je domluvit s distributorem delší splatnosti, vyúčtování záloh by mohlo způsobit technické problémy

Distribuce:

Od koho nákup, komu prodej, podmínky distribuce, zkušenost s vakcínami, cenová nabídka

- V rámci splatnosti dokáže distributor reagoval na splatnost ZP, kopírovat platby ZP.

- Stanovení marže, u které výrobce a ZP by měly být u jednacího stolu, stanovování marže je individuální, mnoho variant, je v současné době ve vyjednávání.

- Bourání role lékáren, pokud bude marže přesunuta z lékárny na stranu toho, kdo nese riziko a realizaci. Marže má několik položek, cena distribuce, cena látky, celková marže by neměla být vyšší než je marže v rámci zdravotního pojištění.

- Jde o soutěž mezi distributory, mohou vytvářet individuální podmínky.

- Nebylo by vhodné směřovat to na jednoho distributora, jsou však schopni vytvořit podmínky v rychlosti dodávek, cen a úhrad.

- Je třeba vytvářet právní kanál, podle kterého bude distributor pracovat, splatnost – ve vztahu k distributorovi, nikoliv k lékárně.

- Cena v případě distribučního kanálu, zde lze cenu podstatně lépe kontrolovat, než když by byl kanál přes lékárnou.

- Předávání dat mezi distributorem a ZP – distributor netuší, jaký pojištěnec byl očkován jakou látkou, tudíž konkrétní ZP nemá relevantní údaje.

- Ideální by bylo, aby se nastavila jednáni hromadnější, nikoliv individuální s jednotlivými lékaři.

Výrobci:

- Prozatím je stále distribuce vakcín na stejné úrovni, nezaznamenali pokles.

- Zástupce Prevenar – cena 13 val. bude ve stejné výši jako 7 val. Jakmile bude vakcína k dispozici, možno přejít na Prevenar 13.

- Budou pojišťovny jednat jednotlivě nebo jako celek? Dle stanoviska svazu ZP – snad bude vůle jednat společně?

Ostatní nezařaditelné:

- Otázka ceny: je možné hradit takové léky, pokud mají stanovenou maximální cenu,

pokud nebude mít očkovací látka stanovenou maximální cenu, nelze ji hradit z veřejného zdravotního pojištění.

- SÚKL nebude stanovovat úhradu, tudíž nemůže ani stanovovat cenu !!! Nemůže zakázat očkovací látku dát na recept.

- Zahájení jednání ZP a výrobců vakcín, aby se shodly na cenách a tím by nevznikl žádný nežádoucí účinek z úhlu pohledu ceny.

Rekapitulace:

1. Pro které děti toto očkování bude? Domluvit se s MZČR na písemném vyjádření k této otázce, stanovisko resp. výklad zákona. Připraví paní ředitelka Jenšovská, návrh textu bude připomínkován, OSPDL prosí o možnost vyjádřit se k textu před zveřejněním.

2. Jaká by ta zpráva měla být? Bude se to týkat dětí narozených po 1.8., resp. od 2.8.2009. Současně nutné splnit podmínku, že očkování bude zahájeno od 1.1.2010.

3. Umění řešit situaci, kdy očkování bylo zahájeno před 1.1.2010. Vakcíny nebudou hrazeny dětem, u kterých byla zahájena vakcinace před tímto datem. Je možné, aby se jednotlivé ZP vyjádřili, zda mohou provést úhradu z preventivního fondu – svaz ZP přednese na půdu svazu ZP k této otázce. Individuální přístupy ZP. Pediatri se dotáží ZP, jak budou situaci řešit.

4. Jakým způsobem se vakcína dostane k pojištěncům? Cesta stejné distribuce, jako běží pro státem hrazené očkování není přípustná. Jak by lékař získal očkovací látku, aniž by ji nakoupil. Lékař bude muset nakoupit očkovací látku. Jaké jsou benefity? Vykáže výkon, získá od různého distributora různou výši marže. Prostor k vyjednávání za kolik Kč bude ZP hradit.

5. Co jednání přinesou? Dohodu mezi výrobci a ZP o maximální nejvyšší ceně.

6. Jaký bude praktický dopad pro konečného spotřebitele? Marže pro konečného spotřebitele bude nižší. Vypočítá se z ceny dohodnuté, nikoliv nejvyšší.

7. Budou dány do smluv se zdravotnickými zařízeními nové kódy očkování, automaticky.

8. Jak stanovit posun očkování díky kontraindikacím? – role odborné společnosti a MZČR k jednání.

Pro Vox připravil:
MUDr. Pavel Neugebauer

**JIHOMORAVSKÉ DĚTSKÉ
CENTRUM SPECIALIZOVANÉ ZDRAVOTNÍ PÉČE**



Informace OSPDL ČLS JEP

MUDr. Hana Cabrnová

předsedkyně OSPDL ČLS JEP

■ Očkování dětí proti A(H1N1)

Na základě nových informací poskytnutých Evropskou lékovou agenturou k pandemické vakcinaci dětí, dochází od 7.12.2009 k rozšíření skupin očkováných osob o věkovou kategorii dětí a dorostu ve věku 10 – 17 let. O tomto očkování musí v konečné podobě rozhodnout vláda, rozhodnutí očekáváme v co nejkratší době. Toto očkování se bude týkat pouze definovaných rizikových skupin dětí a budou ho provádět vakcinační centra. V co nejkratší době obdrží PLDD přehled diagnos uvedený níže s tím, že si pro sebe vytipují děti u kterých by toto očkování mohlo být provedeno. Rodiče o této možnosti budou informováni ze sdělovacích prostředků, je take možné je aktivně oslovit a nabídnout jim tuto možnost, případně oslovit rodiče, kteří se Vám neozvou postupně sami. Rodiče si musí v PLDD vyzvednout doporučení k provedení tohoto očkování, čímž bude stvrzeno, že dítě splňuje diagnostická omezení pro toto očkování. Příklad: dítě s dg. astma, matka zatelefonuje s dotazem, zda se jejího dítěte očkování týká. Na základě ověření indikace, že dítě je na dlouhodobé kortikoidní inhalační terapii, bude při osobním kontaktu matce vydáno doporučení (na žadance, výměnném listu apod.) do očkovacího centra. Důsledně je nutné rodičům doporučit se k očkování do centra telefonicky objednat!!! Pravděpodobně většina center bude provádět očkování dětí s tím, že děti budou zvané na určitý termín. Dodatečně se ještě upřesňuje, zda bude nutné, aby tato očkování byla pro děti od 10 let prováděna pouze v centrech při velkých nemocnicích. Upřesnění těchto informací obdrží PLDD v co nejkratší lhůtě z MZČR.

Proč byla zvolena tato cesta?:

- 1) děti nebude tolik, aby bylo možné používat 10-ti dávková balení v ordinaci PLDD
- 2) muselo by dojít k závozu 2200 ordinací PLDD
- 3) nemusí docházet k ověřování seznamů, jako dělali kolegové PL, tím se nebude očkování dále oddalovat
- 4) PLDD nemusí vytvářet seznamy, protože by bylo obtížné rozhodnout, zda na seznamu budou ti, kdo mají nárok a nebo jen ti, kdo budou skutečně očkováni
- 5) potvrzení, že dítě splňuje rizikovou diagnosu, je nutné aby vystavil PLDD, rozhodnutí zda očkovat je již na rodičích. Potvrzením současně získáte informace, že dítě bude případně očkováno, můžete upravit plán dalších očkování ve Vaší ordinaci, bude zajištěna kontinuita zdravotní péče a vyloučeny případné kontraindikace (např. dítě bylo očkováno před týdnem apod.).

Byly vytipovány následující skupiny diagnóz:

- 1) Závažná chronická kardiovaskulární onemocnění, projevující se příznaky srdečního selhávání
- 2) Závažná chronická onemocnění dýchacích cest
 - a) astma bronchiale jen při dlouhodobé protizánětlivé léčbě = inhalační kortikosteroidní terapii
 - b) závažná onemocnění dýchacích cest a plic (např. vrozené vady dýchacích cest, emfyzém, cystická fibróza, bronchopulmonální dysplázie, chronická respirační insuficience)
 - c) parenchymová plicní onemocnění
- 3) Závažná chronická renální onemocnění (nefrotický syndrom, chronické renální selhání a dialýza)
- 4) Závažné poruchy imunitního systému
 - a) Závažné vrozené a získané imunodeficity
 - b) onkologická onemocnění
- 5) Stavů zvyšující riziko aspirace
 - a) neuromuskulární poruchy - muskulární dystrofie, myastenie gravis, spinální muskulární atrofie (Werdnig-Hoffmann), DMO, onemocnění míchy a mozku, která ztěžují dýchání.

■ Informace k očkování proti pneumokokovým nákazám od 1.1. 2010

• Proti pneumokokům bude možné očkovat děti **od ledna příštího roku zdarma (bude hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění), očkování se bude týkat dětí narozených po 1.8.2009 (od 2.8.2009), tedy všech dětí, které od ledna splní podmínku, že očkování bylo zahájeno mezi 3.-5- měsícem a do 7. měsíce byly aplikovány 3 dávky.** Hrazené bude také přeočkování ve druhém roce života. Prakticky to tedy znamená, že třetí dávku hexavakcíny v 5 měsících je již možné podat u dětí narozených v srpnu (v lednu budou přicházet na očkování v 5 měsících) spolu s první dávkou vakcíny proti pneumokokům.

• Očkování budou dětem **plně hradit zdravotní pojišťovny a bude tedy nepovinné, neboť nebude podléhat vyhlášce o povinném očkování.**

• Lékař by měl rodiče informovat, že **očkování nebude ze zdravotního pojištění hrazeno dětem, u nichž by se vakcinace zahájila ještě letos.** (Možnost přispívat na očkování těmto dětem v rámci preventivního programu v současné době pojišťovny svažují.). U těchto dětí dle výkladu zákona není splněna podmínka, že současně bude podané celé schéma. Přesto je dů-

ležitě rodiče zároveň upozornit, že nejzávažnější infekce se vyskytují nejčastěji u dětí do jednoho roku. Odborníci proto doporučují rodičům, aby nechali děti naočkovat co nejdříve.

• Očkování bude lékař vykazovat pomocí kombinace kódu 02148 a ZULP. Bohužel jako jediná možnost jak toto očkování lze realizovat, je po mnohých jednáních cesta nákupu do ordinace tak, jak je realizována mnoha ordinacemi pro privátní vakcinaci a následného vykázní formou ZULP zdravotním pojišťovně. Bohužel při novelizaci zákona o zdravotním pojištění novelizován nakupovat vakcíny, proto tento nákup musí být realizován ambulancemi PLDD. Další možnou cestou je napsat vakcínu na recept a vyzvednout v lékárně, ale již s poplatkem za recept. V našich ordinacích bude cena stanovena tak, aby vakcína byla pro pojištěnce zdarma, tedy aby platba od zdravotní pojišťovny pokryla veškeré náklady plus výkon.

• Další aktuality, které se stále řeší, budou zveřejňovány na stránkách www.detskylekar.cz. Mezi tyto problémy patří dořešení kontraindikací a možné posunutí očkování, ceny všech dostupných vakcín s možností výběru konkrétní očkovací látky, kódy ZULP, jak vykazovat rizikové skupiny a kterému vykázní dát přednost např. u dítěte s p.h. do 1500 g apod.

■ Nová náplň vzdělávání v oboru Praktické lékařství pro děti a dorost

Vzdělávací program v oboru PLDD, který byl schválen poradou vedení MZČR dne 23.10.2009, je uveřejněn na webových stránkách ministerstva. Následně bude náplň zveřejněna ve věstníku MZ, částka 9, Listopad 2009 (vyjde v prosinci).

Zveřejněním nové náplně dochází ke zkrácení přípravy na 4 roky s možností pro ty z kolegů, kdo již zahájili přípravu dříve, rozhodnout se, zda chtějí dokončit podle původní a nebo podle nové zkrácené náplně. V současnosti jednáme o možnostech uznávání dříve získané praxe podle původních náplní. Podrobnosti budou dále k dispozici jak na stránkách IPVZ, tak i na www.detskylekar.cz. Přijetím nových náplní se také otevírá možnost pro zájemce o akreditaci, požádat si o akreditaci pouze na samostatnou část vzdělávací náplně, tedy na 1 rok u PLDD. **Podmínky pro akreditovanou pracovníci jsou uvedeny v tabulce v odkazech 1-9 (kompletní znění na www.detskylekar.cz, www.mzcr.cz).**

**Vzdělávací náplň v oboru PLDD****Tabulka 1: Pediatrický kmen**

Akreditované pracoviště	Počet měsíců
Dětské lékařství ^{1), 2), 3)} – dětské lůžkové oddělení (s minimálním počtem 30 lůžek) s akreditací I. typu nebo II. typu	20
z toho:	
Dětské lůžkové oddělení s akreditací II. typu ^{1), 3)}	3
Pracoviště intenzivní péče v dětském lékařství (JIP) ⁴⁾	2
anesteziologie a intenzivní medicína ^{1), 5)}	1
Dětské lékařství ^{1), 3)} – dětské lůžkové oddělení s akreditací II. typu – novorozenecká lůžka	3

Tabulka 2: Povinná doplňková praxe – v délce minimálně 12 měsíců

Akreditované pracoviště	Počet měsíců
Dětské lékařství ^{1), 2), 3)} – dětské lůžkové oddělení (s minimálním počtem 30 lůžek) s akreditací I. typu nebo II. typu	12
z toho:	
dětské lůžkové oddělení s akreditací II. typu ^{1), 3)}	3
perinatologické centrum (neonatální intenzivní a resuscitační péče v neonatologii) ⁶⁾	1
chirurgie ^{1), 7)} a/ nebo dětská chirurgie ^{1), 8)} – lůžkové oddělení chirurgických oborů	1

Tabulka 3: Povinná praxe v oboru – v délce minimálně 12 měsíců

Akreditované pracoviště	Počet měsíců
praktické lékařství pro děti a dorost (dále jen „PLDD“) ^{1), 9)}	12

Akreditované pracoviště (ordinace PLDD)**Tabulka 4**

Personální požadavky	<ul style="list-style-type: none">• Vedoucí AP/školitel má praxi min. 10 let od dosažení odborné způsobilosti, z toho alespoň 5 let od získání specializované způsobilosti v oboru praktické lékařství pro děti a dorost (dále jen „PLDD“) s min. úvazkem 1,0 a s min. 5 lety praxe v oboru PLDD.• Školitel splňuje odborné předpoklady: účast na kontinuálním vzdělávání, včetně účasti na setkávání školitelů, schopnost předávat zkušenosti z praxe, ochotu účastnit se na výzkumu a sběru dat v primární péči, přednáškovou a publikační činnost, schopnost mezioborové diskuse a nad diagnostickými a léčebnými postupy v primární péči.• Poměr školitel/školeneček – 1:2.• Školitel dokládá svou způsobilost při žádosti o akreditaci pracoviště profesním životopisem a přehledem svých odborných a pedagogických aktivit v posledních 5 letech.• Spolu se žádostí je nutno předložit plán plnění povinností stanovených vzdělávacím programem. Pokud pracoviště zajišťuje více než jednu část, vždy výukový plán předkládá.
Materiální a technické vybavení	<ul style="list-style-type: none">• Materiálně-technické zabezpečení, rozsah činnosti, vybavení ordinace odpovídá zajištění plné kompetence pracoviště praktického lékaře pro děti a dorost včetně rozsahu výkonů prováděných ordinací školitele a splňujících plné požadavky oboru praktický lékař pro děti a dorost.• Přístup k odborné literatuře, včetně el. databází (zajištění vlastními prostředky nebo ve smluvním zařízení).
Organizační a provozní požadavky	<ul style="list-style-type: none">• Spektrum registrovaných pacientů v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost od narození do věku 19 let.• Poskytování návštěvních služeb.
Výukové předpoklady	<ul style="list-style-type: none">• Vazba na metodické centrum vzdělávání (organizuje pravidelná setkání školitelů, předává informace týkající se výuky, dohlíží a kontroluje průběh výuky).• Souhlas s externí kontrolou pracoviště členy akreditační komise.



Nádory dětí a mladistvých - úvod do problematiky

prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Podle profesora Kouteckého tři okolnosti podmínily vznik samostatného oboru pediatrické hematologie a onkologie: 1) nádorová onemocnění jsou od poloviny 20. století druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí a mladistvých v rozvinutých zemích; 2) zvyšující se kurabilita dětských nádorů, která roste významně rychleji než u nádorů dospělých; nádory dětí a mladistvých se prakticky ve všech ohledech liší od nádorů dospělých [1]. Nádory dětí a mladistvých jsou vzácné (viz obr. 1), tvoří méně než 1% všech zhoubných nádorů, ale významně se podílejí na úmrtnosti. Úspěšnost jejich léčby se stále významně zvyšuje a zařazuje tak pediatrickou onkologii a hematologii mezi nejúspěšnější obory medicíny druhé poloviny dvacátého století. Pro ilustraci zlepšující se úspěšnosti terapie ukazujeme výsledky léčby solidních nádorů na tehdejší Klinice dětské onkologie UK 2. LF a FN Motol v letech 1976- 2000 (viz. obr. 2). V současnosti ve vyspělých zemích včetně České republiky dlouhodobé přežití dětí se zhoubnými nádory dosahuje osmdesát procent.

Rozdíly mezi nádory dětí a dospělých jsou v epidemiologii, etiologii, histogenezi a z toho plynoucí odlišnosti lokalizace, v biologii, symptomatologii a v diagnostickém i léčebném přístupu k pacientům. Je logické, že nádory, které se časně manifestují jsou podmíněny jinými mechanismy než nádory dospělých. U dětských nádorů je relativně častá genetická zátěž. Problematika hereditárních nádorů a syndromů provázených zvýšeným rizikem vzniku nádorů svým rozsahem přesahuje možnosti tohoto sdělení. Je však shrnuta, včetně doporučených postupů diagnostiky a sledování formulovaných Onkogenetickou pracovní skupinou Společnosti lékařské genetiky a České onkologické společnosti, v časopisu Klinická onkologie vol. 22, Supplementu 1 (dostupný přes webové stránky ČOS www.linkos.cz).

Co se histogeneze týče, nádory dětí a mladistvých vycházejí převážně z mezodermy a neuroektodermy a specifickým dětského věku jsou embryonální nádory. Ektodermální a entodermální tkáň nejčastěji nádorově transformované u dospělých jsou u dětí postižené vzácně. Nejčastěji se u dětí vyskytují zhoubné nádory krvetvorné soustavy, mozku, sympatických ganglií, měkkých tkání a kostí viz. tabulka 1. V současnosti však u dětí stále přibývá nádorů typických pro dospělé např. melanom, kolorektální karcinom, karcinom ledviny. U dětí s „dospělým nádorem“ je vždy nutné konzultovat genetika zaměřeného na onkogenetickou problematiku, protože

jejich výskyt budí naléhavé podezření na některý z nádorových syndromů.

Pro biologické chování nádorů dětského věku je charakteristický rychlý růst a velmi časná metastazování. Proto je k nádorům dětí a dospívajících nutné vždy přistupovat jako k velmi akutnímu onemocnění a u každého podezření na zhoubný nádor u dítěte bezodkladně zahájit vyšetřování a po stanovení diagnózy ihned začít s příslušnou terapií. Na druhé straně vysoká proliferativní frakce buněk nádorů dětského věku podmiňuje vyšší chemo- a radiosenzitivitu, protože většina cytostatik i záření působí nejvíce na dělící se buňky. Při terapii dětských nádorů je však nutné zohledňovat větší citlivost vyvíjejících se nenádorových tkání.

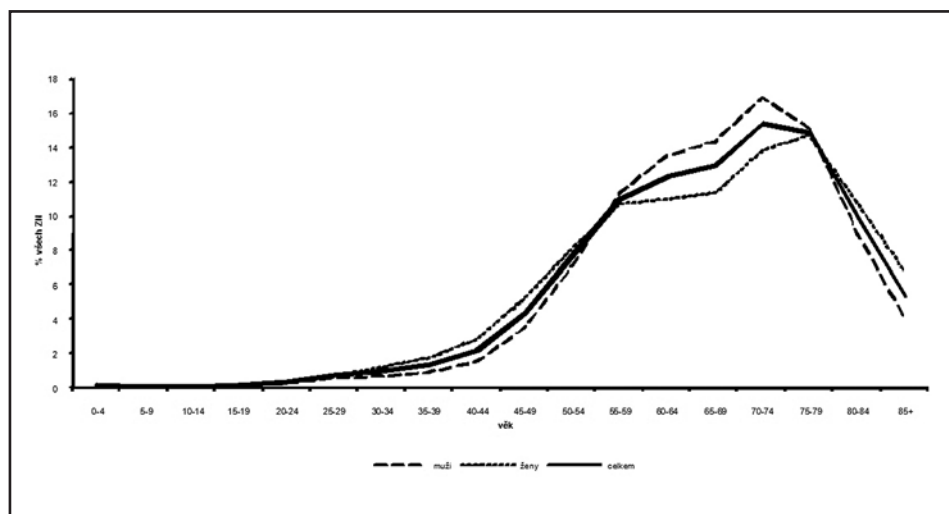
Pro dětské nádory je typická nespecifická symptomatologie, což podstatně ztěžuje včasnou diagnostiku. Nejčastějšími příznaky nádorových onemocnění jsou horečka, bolest hlavy, zvracení, bledost, únava, bolest kostí, kulhání, hubnutí, krvácení a/nebo přítomnost nádorové rezistence. Většina těchto projevů se vyskytuje u daleko častějších, méně hrozivých onemocnění. K diagnóze akutní leukémie či nefroblastomu uplynou od prvních příznaků nejčastěji 2-3 týdny. Diagnóza kostních nádorů či nádorů mozku může být stanovena za řadu měsíců od počátku příznaků. Věk hraje důležitou roli. Malé děti navštěvují pediatra častěji než dospívající, kde role rodičů v zachytu příznaků nemoci ustupuje do pozadí. Příkladem jsou dorosten-

Tabulka 1: Druhy nádorů u dětí a mladistvých. Upraveno podle [1]

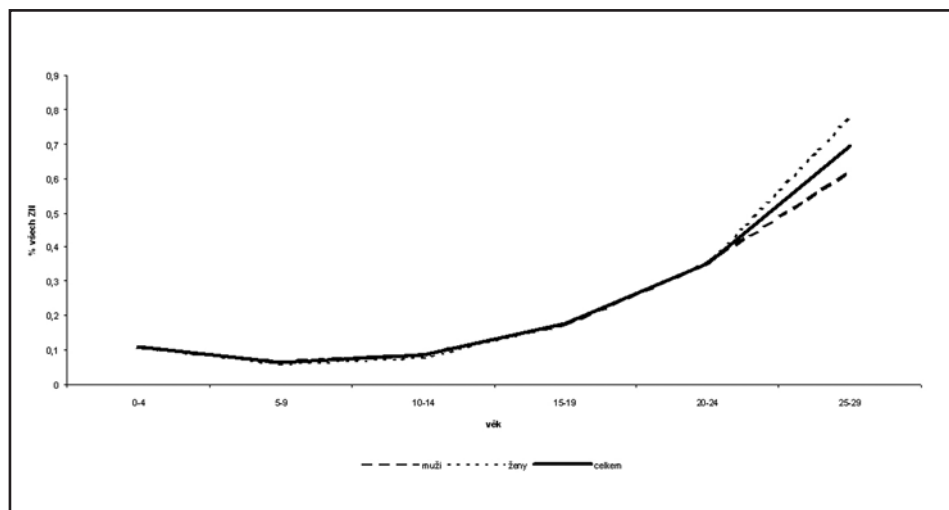
Nádory	% z nádorů dětí
Leukemie	30
Mozkové nádory	20
Lymfomy	13
Neuroblastom	8
Sarkomy měkkých tkání	7
Nefroblastom	6
Nádory kostní	5
Retinoblastom	3
Germinální nádory (mimo CNS)	3
Ostatní nádory	5

ci s germinálními testikulárními nádory, které často měsíce nevěnují pozornost zvětšujícímu se, nebolestivému varletu a přicházejí k lékaři s pokročilým onemocněním. Mnohdy bývají nádory odhaleny při náhodném nálezu asymptomatické rezistence nebo jsou zachyceny při preventivní prohlídce. Při podezření na nádorové onemocnění je nevhodnější pacienta přímo odeslat na pracoviště dětské onkologie, aby se zabránilo zbytečnému zdržení a opakování vyšetření.

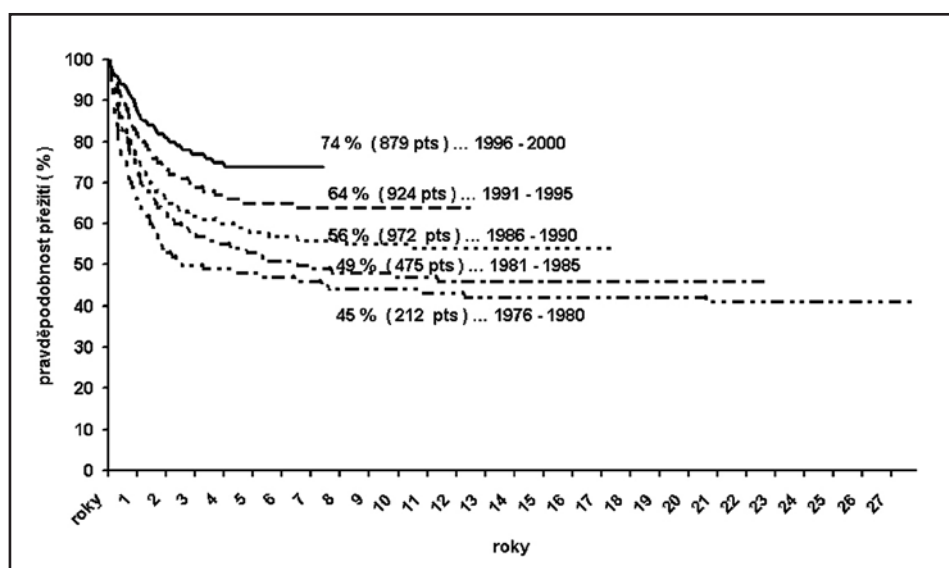
Vzhledem k vysoké kurabilitě nádorů se objevuje nový problém. Je jím stále vzrůstající počet osob vyléčených z nádorů, které



Obr. 1a: Věk nemocných v letech 2001- 2006. Údaje podle NOR.



Obr. 1b: Věk nemocných v letech 2001- 2006, první tři decenia. Údaje podle NOR.



Obr. 2: Výsledky léčby všech zhoubných nádorů na tehdejší Klinice dětské onkologie 2. LF UK a FN Motol v letech 1976- 2000. Převzato z [2].

jsou velmi často postiženy pozdními následky protinádorové léčby. U nás je jich již téměř 10 000, což klade velké nároky jak na dětské onkology tak na praktické lékaře, protože tyto osoby je nutné trvale dispenzarizovat. Hlavním důvodem je častý výskyt pozdních následků prodělaného nádoru a jeho léčby.

Lze tedy shrnout, že nádory dětí a mladistvých jsou specifickou skupinou chorob. Splňují sice podmínku zařazení do kategorie vzácných chorob podle kritérií EU, nicméně jsou velmi významnou příčinou dětské úmrtnosti. Proto je nezbytný další pokrok v jejich diagnostice a terapii. To je umožněno zařazením dětí nemocných nádorem do klinických studií. Prospektivní randomizované klinické studie představují v současnosti nejlepší dostupnou metodiku pro objektivní zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léků a léčebných metod i posouzení efektivity diagnostických postupů. Kromě toho pacientům zajišťují nejlepší kvalitu péče (ověření diagnózy v referenčních laboratořích, sledování léčebné odpovědi, monitorování léčby i její toxicity). Vedou k významnému zlepšení výsledků léčby, jedná se o „zlatý standard“ na jehož základě se tvoří léčebná doporučení, i když se jedná o proces náročný, drahý a pomalý. Léčba neověřená randomizovanými studiemi může být neúčinná nebo dokonce škodlivá (radioterapie nefroblastomu standardního rizika 1. a 2. klinického stadia). Proto je naší snahou zajišťovat aktivní účast v mezinárodních multicentrických studiích a poskytnout tak našim pacientům nejlepší šance na vyléčení při současném snížení výskytu akutních nežádoucích účinků i pozdních následků léčby onkologického onemocnění.

V následujících kapitolách představí docent Mottl, asistenta Kabíčková, Dr. Sumerauer a asistent Malíš příznaky, diagnostiku a léčbu nejčastějších nádorů dětského věku včetně řešení některých náhlých situací, které jimi mohou být vyvolány. Dr. Drahokoupilová se ve svém sdělení soustředí na formy spolupráce dětského onkologa a praktického pediatra, docent Sedláček stručně představí potenciál transplantace kostní dřeně v léčbě zhoubných nádorových onemocnění.

Literatura:

1. Koutecký J a kol.: Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Karolinum, Praha 1997.
2. Šmelhaus V, Koutecký J. Přehled pacientů Kliniky dětské onkologie FN v Motole a vývoj výsledků jejich léčby v letech 1976-2000. Klinická onkologie 2003, Supplementum, 85-92.



Onkologický pacient v ordinaci praktického pediatra

MUDr. Eva Drahokoupilová

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol Praha

V České republice je ročně diagnostikováno kolem 400 nových nádorových onemocnění (včetně leukemií) u dětí do 18 let. Je proto velice pravděpodobné, že se každý praktický pediatr během své praxe v ordinaci s onkologicky nemocným dítětem setká. Ať již před stanovením diagnózy, kdy se onkologické onemocnění projeví nespecifickými celkovými či místními příznaky, během onkologické léčby, provázené řadou závažných komplikací či po ukončené léčbě. Tyto etapy života dětského onkologického pacienta mají svá specifika a je nutné, aby o nich byl praktický pediatr dokonale informován.

■ Varovná znamení nádorových onemocnění

Na rozdíl od dospělých pacientů převažují u dětí nespecifické celkové příznaky nádorového onemocnění. Rodiče upozorňují na změny nálady a chování dítěte, změnu tělesných aktivit, nechutenství, hubnutí, zvýšenou teplotu, poruchy spánku apod. Když takové příznaky trvají déle, aniž by byla jejich příčina zřejmá, je nutné myslet i na nádorové onemocnění. Dříve nebo později se k uvedeným celkovým příznakům přidruží různé příznaky místní, které se mohou někdy manifestovat jako první (obr. č. 1). Jedná se o rezistenci na končetinách (obr. č. 2), v dutině břišní, zvětšení lymfatických uzlin, o asymetrii určité krajiny těla,



poruchy vidění, zvracení, ztížení průchodnosti nosu s chronickým výtokem z nosu nebo zvukovodu, poruchy hybnosti, známky pubertasy praecox a další. Vznikne-li na základě jakýchkoliv subjektivních nebo objektivních příznaků podezření na nádorové onemocnění, musí být dítě neprodleně, bez dalšího zbytečného vyšetřování předáno na specializované pracoviště dětské onkologie k potvrzení či vyloučení novotvaru.

■ Onkologická léčba a její komplikace

Novotvary v dětské populaci se svým chováním, dobrou chemo- a radiosenzitivitou, agresivní léčbou provázenou závažnými komplikacemi a vysokou kurabilitou výrazně odlišují od nádorových onemocnění dospělých. Léčba těchto onemocnění je obecně multimodální. Zahrnuje chirurgický výkon (probatorní biopsii či radikální odstranění tumoru), někdy za cenu mutilace pacienta (amputace končetiny, enukleace očního bulbu, exenterace orbity, pancystektomie apod.) s následnými funkčními důsledky pro pacienta. Další léčebnou modalitou je u vybraných typů nádorů radioterapie ve smyslu teleradioterapie, brachyterapie či systémové aplikace radionuklidů (při využití schopnosti některých nádorových tkání hromadit určité druhy radionuklidů).

Systémová chemoterapie, jako nejrozšířenější léčebná modalita u dětských novotvarů, využívá schopnosti cytostatik zasahovat různým způsobem do buněčného cyklu a zabránit tak nádorovým buňkám v buněčném dělení. Chemoterapie jednotlivých chorob se liší podle typu nádorového onemocnění. Kombinovaná cytostatická léčba je vedena podle pravidelně aktualizovaných léčebných protokolů, vypracovaných na podkladě mezinárodních kooperativních studií. Probíhá v opakovaných cyklech, celková délka chemoterapie se pohybuje od několika měsíců až do 2 let. Je provázena řadou závažných i život ohrožujících komplikací.

Podmínkou aplikace léčby je zavedení dlouhodobého centrálního žilního katetru (obr. č. 3) či implantabilního podkožního komůrkového systému (tzv. portu, implantofixu) (obr. č. 4) dětskému pacientovi. Oba sys-

témy vyžadují ošetřování za sterilních kautel. Během jejich užívání může u malé části pacientů dojít k různým komplikacím. K nejzávažnějším patří celková infekce – katetrová seps, trombóza žíly či uzávěr katetru trombem a migrace katetru do centrálního žilního řečiště. Většinu těchto komplikací je nutné řešit extrakcí katetru.

Onkologická léčba má řadu vedlejších účinků, které se v různé míře projeví u většiny pacientů. Podle doby vzniku je možné rozdělit tyto účinky na časné a pozdní. Časné vedlejší účinky po radioterapii (do 3 měsíců po skončení radioterapie) plynou z přímého poškození orgánů a tkání senzitivních na záření a jsou většinou reparabilní. Zahrnují poradiační syndrom (zvýšená únava, letargie, ztráta chuti k jídlu), postižení krvetvorby ve smyslu leukopenie, trombocytopenie a anemie, poškození kůže (obr. č. 5) (erytém, deskvamace až ulcerace kožního krytu), poškození kožních adnex s alopecií ozářené oblasti, mazových a potních žláz, sliznic zažívacího traktu (bolestivá stomatitida s xerostomií a omezením příjmu potravy, esofagitida, gastritida s nauzeou, zvracením, nechutenstvím, poradiační enteritida a proktokolitida s malabsorpčním syndromem, bolestmi, průjmy), poškození plic (akutní pneumonitida s dušností a výrazným snížením vitální kapacity plic), urogenitálního traktu (akutní cystitida, radiační nefritida), reprodukčních orgánů (u chlapců oligo- a azoospermie, u dívek amenorhea až sterilita), CNS (cefalea a zvracení dané edémem mozku, poruchy visu, hybnosti, endokrinopatie) a kostí ve smyslu osteonekrózy a těžké osteoporózy s možným vznikem fraktur.

Akutní vedlejší účinky chemoterapie zahrnují infekční komplikace při leukopenii (resp. granulocytopenii) dané útlumem buněčné imunity, které mohou vyústit až v septický šok



s multiorgánovým selháním. Kvalitu života dětí výrazně snižuje nevolnost a zvracení se snížením příjmu potravy a tekutin a bolest, způsobená mukosítidou, event. neurotoxicitou chemoterapie. Z nutričních komplikací kachexie dětských pacientů vede k inaktivitě dítěte, zpomalení růstu a snížení sebeobsluhy dítěte nezávisle na věku. Hematologická toxicita spočívá v útlumu krvetvorných řad - nejzávažnější granulocytopenie ohrožuje pacienty fatálními infekčními komplikacemi, trombocytopenie krvácivými komplikacemi a anemie se často projevuje zvýšenou únavou a poklesem tělesné aktivity dítěte. Z gastrointestinální toxicity patří k nejzávažnějším ulcerosní mukosítida se zvýšeným rizikem infekce v kterékoli části zažívacího traktu - v dutině ústní se jedná o stomatitidu s omezením příjmu tekutin a potravy, v jícnu o refluxní esophagitidu, v tenkém střevě o enteritidu s hemoragickými průjmy a malabsorpčním syndromem, v tlustém střevě o proktokolitidu s profúzními průjmy. Poškození jater po chemoterapii se projevuje vzestupem jaterních transamináz, tuko-

vou degenerací jater, cholestázou, nekrosou jaterní tkáně, venookluzivní nemocí jater, poškození slinivky pak akutní pankreatitidou s edémem a fokální nekrosou. Poškození kůže a kožních adnex se projevuje u dětí změnou pigmentace kůže, folikulitidou, těžkou formou akné, erytémem až exfoliativní dermatitidou, reversibilní alopecií a poškozením nehtových plotének. Kardiotoxicita se manifestuje kardiomyopatií s rozvojem městnavé choroby srdeční, poruchami srdečního rytmu a srdeční insuficiencí řešitelnou v krajním případě transplantací srdce. Poškození nervového systému se u dětských pacientů projevuje encefalopatií se somnolencí, ataxií, tremorem, demencí a vývojovou regresí malých pacientů. Poškození periferních nervů ve smyslu útlumu šlachových reflexů až areflexie se projevuje paresteziemi a slabostí zejména dolních končetin s poruchou chůze, periferní neuropatie hlavových nervů jak oftalmoplegií s diplopií, neuropatie autonomních nervů para-



lytickým ileem či atonickým močovým měchýřem. Poškození ledvin po chemoterapii se manifestuje urátovou nefropatií jako důsledek hyperurikemie při akutním rozpadu nádorové tkáně po chemoterapii. Závažnou komplikací může být i tubulopatie s tubulární nekrosou. Močový měchýř bývá postižen hemoragickou cystitidou. Pneumotoxicita je projevem jako intersticiální plicní fibrosa, pneumoniti-

AKCE ROKU K PNEUMOKOKU

13. 1. 2010

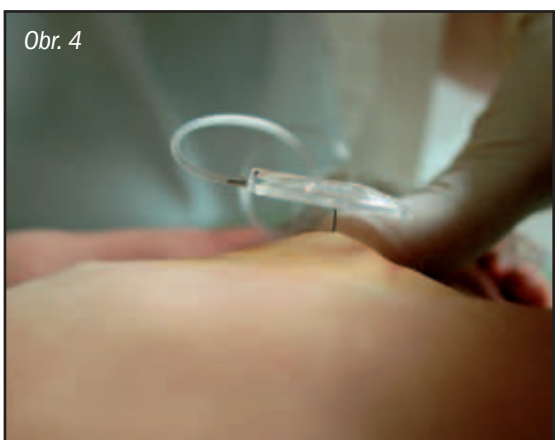
Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

Dovolujeme si Vás pozvat na setkání, které se bude konat dne 13. 1. 2010 od 15:00 v Praze na Žofíně a 14. 1. 2010 od 15:00 v Regionálním centru Olomouc.

V případě zájmu, prosíme o potvrzení Vaší účasti na stránkách www.akcerokupneumokoku.cz. Zde také naleznete podrobnější informace k programu, akreditaci ČLS JEP a možnostech dopravy.



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6

da a bronchospasmus s významným poklesem plicních funkcí. Poškození sluchu se může manifestovat jako nedoslýchavost až hluchota s nutným použitím kompenzatorních pomůcek. Závažným problémem je i gonadální toxicita – zejména u pacientů ve fertilním věku, u chlapců jako oligo- a azospermie, u dívek může dojít k fibrotizaci vaječníků s následnou amenoreou a sterilitou. U prepubertálních pacientů není gonadální toxicita tak markantní jako u fertálních pacientů, kdy se může jednat o trvalé postižení.

Během onkologické léčby (v tzv. akutní fázi onemocnění) jsou všichni pacienti bez rozdílu věku omezeni ve svých běžných denních aktivitách. Nesmí docházet do kolektivních zařízení (škola, školka) a do míst s vysokou koncentrací osob, musí se vyvarovat všech činností s rizikem infekce, je u nich zastaveno očkování. K hospitalizaci musí být přepravováni individuální dopravou - osobním autem nebo sanitou. Přeprava hromadnými dopravními prostředky je zakázána. Ze strany rodičů jsou nutné zvýšené nároky na péči o dítě v domácím prostředí, která se stává celodenní, rodiče, podávají p.o. a s.c. léky, připravují nízkobakteriální stravu (s vynecháním výrobků z majonézy, sušeného ovoce, ořechů, plísňových sýrů, jogurtů s živou kulturou, povoleno je čerstvé ovoce pouze loupané či kompotované), je zakázáno stravovat se v jídelnách a restauracích, jíst ohřívání jídla, lahůdkářské výrobky a podobně. Veškerá strava musí být čerstvě připravená, tepelně upravená. Pacienti vyžadují pravidelnou rehabilitaci, stimulaci, posilování svalstva). Vzhledem k riziku možných komplikací (sepse, křeče, porucha vědomí, zvracení) je nutný trvalý dozor dospělé osoby.

■ **Podpůrná léčba**

Kromě kauzální léčby nádorového onemocnění je neméně důležitou složkou léčby onkologického pacienta i tzv. podpůrná léčba. Zahrnuje léčbu bolesti, nutriční dítěte a jeho rehabilitaci. Bolest u onkologického pacienta má několik příčin. Je dána růstem, šířením a metastazováním samotné-

ho nádorového onemocnění. Provází některé časné i pozdní léčebné komplikace (např. stomatitidu, dermatitidu, cystitidu, periferní polyneuropatii, svalové kontraktury) a operační výkony. Symptomatická léčba bolesti spočívá v účinné farmakoterapii, čili kombinování neopioidních analgetik (metamizol, paracetamol, ibuprofen) s opioidními (morfin, fentanyl) a adjuvantní terapií (benzodiazepiny, kortikoidy, bisfosfonáty) včetně psychoterapie. U všech onkologických pacientů s nádorovou kachexií a omezením příjmu potravy během onkologické léčby je indikována nutriční podpora. Anorexii je možné farmakologicky ovlivnit krátkodobým podáváním megestrolacetátu nebo cyproheptadinu. Pacienti s funkčním zažívacím traktem vyžadují doplňky stravy ve formě přísad do jídla (Fantomalt, Protifar) či sippingu (Nutridrink, Fresubin). U dětí s poruchou polykání je výživa během hospitalizace i v domácím prostředí zajištěna pomocí nasogastrické sondy, k dlouhodobé výživě slouží PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie). Pacientům s nefunkčním zažívacím traktem je výživa podávána parenterální formou. Rehabilitace se snaží o navrácení maxima tělesných, psychických a sociálních schopností dítěti poškozenému onemocněním nebo léčbou. Jejím cílem je opětovné získání takové životní kvality, která umožňuje jak spokojený aktivní život, tak co nejhodnotnější zařazení do společenského života. Předpokladem rehabilitace je aktivní spolupráce dítěte a rodičů. Rehabilitace probíhá za hospitalizace i v domácím prostředí na základě dlouhodobého léčebně rehabilitačního plánu, vypracovaného rehabilitačním lékařem a využívá různých metod. U onkologických pacientů je zaměřena zejména na prevenci kontraktur imobilních dětí, na dechová cvičení u pacientů po hrudních operacích, na stimulaci periferních nervů při paresách a pod. Zvýšenou pozornost si zasluhují pacienti po amputačních výkonech končetin, kdy je nutno co nejdříve zvládnout chůzi a další aktivity s protézou či bez ní (obr. č. 6). Intenzivní rehabilitační programy pro onkologické pacienty pak probíhají v lázních. Na pobyt v nich má nárok dítě léčené pro nádorové onemocnění do 2 let po ukončení onkologické léčby.

■ **Dispenzarizace dětského pacienta**

Po úspěšném ukončení onkologické léčby následuje dlouhodobé sledování všech pacientů ve specializované onkologické ambulanci. Cílem dispenzárních kontrol, které pro-



bíhají v pravidelných časových intervalech, je včasné odhalení recidivy onkologického onemocnění či sekundární malignity a záchyt pozdních následků onkologické léčby.

Postižení organismu v rámci pozdních následků prodělané léčby je méně časté, ale možné. Léčbou dojde k poškození vyvíjejících se tkání a orgánů dítěte a tak ke vzniku tvarových a funkčních defektů, které do budoucna ovlivní kvalitu života pacienta. K nejčastějším pozdním následkům patří postižení skeletu, neuropatie a endokrinopatie. Z neurologických onemocnění je třeba jmenovat epilepsii, neuropatii, psychomotorickou retardaci, z endokrinopatií hypothyreozu, hypogonadotropní hypergonadismus, obezitu a sterilitu. Onemocnění pohybového aparátu zahrnuje aseptické nekrózy, osteoporozu, kompresivní fraktury obratlů, dorzalgie. V rámci pozdních následků dochází i k postižení gastrointestinálního traktu ve smyslu hepatopatie, vzácně malabsorpčního syndromu, postižení kardiovaskulárního systému (kardiomyopatie, posttrombotický syndrom), respiračního systému se vznikem plicní fibrózy, vylučovacího traktu (nephropatie, hypertenze).

S různě dlouhou latencí po skončení radioterapie vznikají závažné pozdní vedlejší účinky, dané poškozením vyvíjejících se tkání u dětí zejména do 15 let věku. Jedná se o poruchy růstu dlouhých kostí s rozvojem skoliózy, deformit hrudníku, obličejového skeletu, zkrácení délky končetin, dále pak o poruchy vývoje chrupu, kataraktu, hypoplazii svalstva a měkkých tkání, hypoplazii a aplazii mammy, atrofii mozkové kůry, encefalopatii, poradiační myelopatii s těžkou paraparesou či plegií končetin. Chronické změny v ozářených tkáních vedou i ke vzniku atrofie a hyperpigmentace kůže, ke tvorbě teleangiektázií, trvalé epilaci, fibróze podkoží a lymfedému. U dětí se mohou objevit střevní striktury jako následek poradiační proktitidy či svrásťelý močový měchýř po ozáření malé pánve. Významné je riziko vzniku sekundárních malignit v ozářené oblasti.

Za zmínku stojí i mutagenní a kancerogenní účinky chemoterapie, které se projeví obec-

ně za 5-10 let po ukončení onkologické léčby – patří k nim chemoterapií vyvolaný sekundární myelodysplastický syndrom, leukemie, lymfomy, sarkomy apod.

■ Paliativní péče

Přibližně 25% dětí, které onemocní zhoubným nádorem, se z různých důvodů nepodaří vyléčit. Onemocnění se dříve či později dostá-

ta ošetřujícím onkologem, dokonalým poučením rodičů o potřebách dítěte a možných komplikacích, plynoucích z progresu onkologického onemocnění. Musí být zajištěn telefonický kontakt rodiny s onkologickým pracovištěm včetně možnosti celodenní konzultace zdravotního stavu dítěte. Praktický pediatr je v této situaci vždy dokonale informován o zdravotním stavu a potřebách pacienta, asistuje při domácí péči o něj a v případech potřeby je v kontaktu s onkologickým pracovištěm, které, pokud to zdravotní stav vyžaduje, dítě kdykoliv hospitalizuje. V rámci paliativní péče je třeba umírajícímu pacientovi zajistit základní životní funkce. Péče o dýchání obnáší toaletu dýchacích cest, vhodnou tělesnou polohu dítěte, zvlhčovač vzduchu a podávání symptomatologických léků (mukolytika, antitusika). Zvláštní péči vyžadují pacienti s tracheostomickou kanylou. Pacientovi je třeba zajistit přiměřenou dávku tekutin a stravy, v rámci vyprazdňování v případě potřeby zavést a pečovat o močový katetr, dbát na pravidelnou stolicí za pomoci projímadel, klysmat a popř. manuálního vybavení stolice. Důležitou součástí paliativní péče je prevence dekubitů polohováním, použitím antidekubitární podložky a matrace a adekvátní ošetřování již vzniklých dekubitů.

■ Závěr

Komplexní péče o nádorem nemocné děti a mladistvé je poskytována výhradně specializovaným pracovištěm dětské onkologie. Tato péče však musí být

podmíněna úzkou spoluprací s praktickým pediatrem a jeho dostatečnou informovaností o problematice nádorového onemocnění. Jen tak je možné minimalizovat chyby v diagnostice nádorových onemocnění, provést dítě protinádorovou léčbou a pomoci mu se začleněním do plnohodnotného života po ukončení onkologické léčby.

Literatura:

- 1) Koutecký J. a spol.: *Klinická onkologie I.*, Riopress 2004
- 2) Koutecký J. a spol.: *Nádorová onemocnění dětí a mladistvých*, Karolinum 1997
- 3) Klener P. a spol.: *Klinická onkologie*, Galén 2002

vá do konečné fáze (tzv. terminální stadium) a posléze do stadia umírání. Další protinádorová léčba končí a jediným nezbytným úkolem je zajistit dítěti důstojné umírání. Rozumí se tím jednak zmírnění a likvidace obtíží pacienta, jednak dokonalá ošetrovatelská péče. Obojí je možné zajistit v nemocnici, hospicovém zařízení či, při splnění určitých podmínek, v domácím prostředí. Rozhodnutí o tom, kde bude umírajícímu dítěti péče poskytována, záleží zcela na rodičích a na splnění níže uvedených podmínek. Ošetřování dítěte v domácím prostředí je podmíněno plnou informovaností rodičů o aktuálním zdravotním stavu pacien-



Transplantace kmenových buněk krvetvorby v léčbě maligních i nemaligních onemocnění

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc., MUDr. Renata Formánková, PhD., MUDr. Petra Keslová,
MUDr. David Sumerauer, Ph.D., Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Podpořeno výzkumným záměrem VZ MZ ČR - FN v Motole č. MZOFNM2005

Souhrn

Transplantací kmenových buněk krvetvorby od zdravého rodinného či nepříbuzenského dárce z registru lze vyléčit řadu maligních i nemaligních onemocnění. Zdravé buňky nahradí chybějící, maligní či nefunkční buňky. Při hledání dárce v registrech je klíčovým parametrem znalost kombinace znaků HLA I. a II. třídy (histokompatibilní systém leukocytárních antigenů), protože neshoda dárce s příjemcem v alelách HLA systému je překážkou úspěšné transplantace. Vlastního štěpu krvetvorných buněk lze využít k překonání ireverzibilní hematologické toxicity vysokodávkované chemoterapie nádorových onemocnění, která nepostihují buňky kostní dřeně.

Historie

První pokusy o léčbu s použitím kmenových buněk krvetvorby sahají do roku 1891, buňky kostní dřeně byly orálně aplikovány pacientům s poruchou krvetvorby. Až v roce 1957 byla provedena první transplantace kostní dřeně, ale následujících 10 let bylo ve znamení neúspěchů. Teprve objevení a definování systému histokompatibility (HLA) v 60. letech umožnilo lepším výběrem dárce provedení prvních úspěšných transplantací v roce 1968. Indikací k transplantaci byla těžká porucha imunity či vrozená nebo získaná porucha krvetvorby. Až v další fázi byla transplantace použita pro léčbu maligních onemocnění. K rozvoji transplantací vlastními krvetvornými buňkami (autologní) bylo nejprve zapotřebí zvládnout techniku bezpečného zamražení a následného rozmražení štěpu se zachováním jeho viability. Rozvoj přípravných režimů, kombinujících cytostatika s imunosupresivou a případně s aktinoterapií, metody molekulárně-genetické diagnostiky alel HLA systému a pokroky v podporné léčbě, vedly v posledních deseti letech k významnému zlepšení výsledků alogenních transplantací s použitím nepříbuzenských dárců (alternativní dárce) u pacientů, kteří nemají vhodného HLA identického dárce v rodině. Alogenní transplantace se stala metodou volby v léčbě řady maligních onemocnění špatně reagujících na chemoterapii a některých závažných poruch krvetvorby, imunity a metabolismu. Indikace k autologní

transplantaci se dále vyvíjí v souvislosti s pokroky v primární léčbě chemoterapií při použití nových schémat, nových cytostatik a preparátů biologické a cílené léčby. U některých onemocnění, dříve indikovaných k autologní transplantaci, se dnes upřednostňuje provedení alogenní transplantace s cílem snížit riziko recidivy malignity při nižším riziku úmrtí v důsledku komplikací spojených s vlastní transplantací.

Obecné

Mezi dárce převažují HLA identičtí dobrovolní dárce z registrů. Těch je v současné době celosvětově registrováno více než 13 milionů. Tam, kde není možné vhodného HLA shodného dárce najít v rodině či v registrech, je možno použít zamraženou pupečnickovou krev. Více než 300 tisíc jednotek pupečnickové krve dobrovolných dárců je k okamžité dispozici pro pacienty s méně častými kombinacemi HLA znaků (etnický či geograficky odlišný genofond rodičů, apod.). Určitá nezralost buněk pupečnickové krve umožňuje navození imunologické tolerance i při vyšší míře neshody v alelách HLA mezi dárce a příjemcem.

Vlastní transplantaci zpravidla předchází několik dní trvající intenzivní chemoterapie, někdy v kombinaci s ozařováním. Cílem této přípravné fáze je oslabit imunitní systém příjemce a případně poškodit co nejvíce populaci přežívajících maligních buněk. Při vlast-

ním převodu štěpu kmenových buněk formou nitrožilní infuze je zahajována intenzivní imunosupresivní terapie. Ta by měla na jedné straně snížit riziko odhojení štěpu imunitním systémem příjemce, na straně druhé snížit riziko silné imunitní reakce alogenního štěpu proti tkáním příjemce (reakce štěpu proti hostiteli). U většiny pacientů po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby je možno preventivně či léčebně podávaná imunosupresiva vysadit ještě v průběhu prvního roku po transplantaci.

Indikace

Nemaligní onemocnění Vrozené poruchy imunity

Vrozené imunodeficitní stavy představují geneticky heterogenní skupinu onemocnění postihujících různé složky imunitního systému (poruchy vývoje a funkce proteinů komplementu, dendritických buněk, NK buněk, T a B lymfocytů, granulocytů, buněk makrofágového systému, apod.). Některé těžké imunodeficiencie se u dětí manifestují zpravidla záhy po narození a bez léčby tyto děti umírají obvykle v průběhu prvního roku života. Jiné primární imunodeficiencie se mohou manifestovat v pozdějším věku a v případě účinné profylaxe a léčby infekčních komplikací se pacienti mohou v současné době dožít dospělosti i bez transplantace. Jejich dlouhodobá prognóza je však stále zatížena vysokou morbiditou a mortalitou v důsledku infekčních onemocnění a malignit. Alogenní trans-



plantace nahradí poškozený imunitní systém imunitním systémem zdravého dárce a v řadě případů vede k úplnému vyléčení pacienta. Je důležité, aby u velmi nepříznivých forem imunodeficitu transplantace proběhla co nejdříve. Nejčastější indikací v této skupině onemocnění jsou pacienti s vrozenou těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID).

Dědičné poruchy metabolismu

Dědičné poruchy metabolismu, především lysozomální či peroxizomální stárádava onemocnění, jsou příčinou progresivního selhávání řady orgánů s následkem předčasného úmrtí. Příčinou poškození orgánů je chybění enzymu, který je nutný pro správný průběh látkové přeměny. V důsledku enzymového defektu dochází v organizmu k hromadění nezpracovaných substrátů, které poškozují funkci orgánů. Pro řadu těchto onemocnění je možnou léčbou dietní opatření, exogenní enzymová substituční terapie nebo transplantace kmenových buněk krvetvorby. Cílem transplantace je dodání resp. předání chybějícího enzymu dárcovskými krví kolujícími buňkami poškozeným tkáním nebo průnik a připojení gliových buněk dárcovského původu v nervovém systému příjemce. K transplantaci jsou indikováni pacienti pro některé formy mukopolysacharidózy, metachromatické leukodystrofie, adrenoleukodystrofie, mukolipidózy, apod.

Těžké poruchy krvetvorby

Těžká aplastická anémie

V etiologii těžké aplastické anémie se uplatňuje autoimunitní poškození kmenových buněk krvetvorby, které podléhají apoptóze působením aktivovaných CD8+ T lymfocytů. Alogenní transplantace je léčebnou metodou první volby za předpokladu dostupnosti HLA identického sourozence s pravděpodobností vyléčení více než 90%. Není-li v rodině nalezen HLA identický dárce, je léčbou první volby imunosupresivní terapie kombinací antithymocytárního globulinu a cyklosporinu A. Při selhání této léčby jsou pacienti kandidáty transplantace kostní dřeně od HLA identických nepřibuzných dárců, jejíž výsledky se stále zlepšují.

Vrozená selhání kostní dřeně

Fanconiho anemie je nejčastějším z vrozených selhání kostní dřeně s incidencí 1/100 000 narozených dětí. Jedná se o onemocnění charakterizované kombinací somatických anomálií a selhání kostní dřeně.

Nejčastějšími anomáliemi jsou malý vzrůst, aplázie palců horních končetin, mikrognázie, mikroftalmie, anomálie ledvin, hypogonadismus, hyperpigmentace kůže. Selhání kostní dřeně se vyvíjí s mediánem věku 8 let, v druhém deceniu kulminuje výskyt myeloidních malignit u 5-10% pacientů, ve třetím deceniu výskyt dlaždicových karcinomů kůže, nádorů ORL oblasti a gynekologických nádorů. Pouze 25% pacientů žije déle než 30 let. Příčinou úmrtí je nejčastěji selhání kostní dřeně je alogenní transplantace.

Mezi další vrozená onemocnění, u kterých v průběhu života dochází k těžkému selhání funkce kostní dřeně léčitelné transplantací kmenových buněk krvetvorby, patří například dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamondův syndrom, amegakaryocytární trombocytopenie, Diamond-Blackfanova anémie, vrozené dyserythropoetické anémie, vrozené těžké neutropénie, těžká forma srpkovité anémie či talasémie major.

Maligní onemocnění

Leukémie a lymfomy

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby v léčbě akutní leukémie a lymfomu u dětí nehraje v léčbě iniciální ataky významnější roli. Chemoterapií je možné dosáhnout dlouhodobé remise onemocnění u většiny pacientů. Teprve tehdy, když intenzivní chemoterapie není dostatečně účinná (pomalá redukce maligních buněk, recidivy), je po předchozí důsledné redukci nádorové masy alogenní transplantace šancí na vyléčení. Alogenní transplantace je léčbou první volby u hematologických malignit postihujících kmenovou buňku krvetvorby (chronická myeloidní leukémie, myelodysplastický syndrom). Imunitní systém dárce je do určité míry schopen eliminovat maligní klon prostřednictvím tzv. reakce štěpu proti leukémii (tumoru). Transplantace tak vhodně doplňuje předchozí léčbu a je vlastně dlouhodobou léčbou imunologickou. V léčbě některých lymfomů se nadále upřednostňuje transplantace autologní, alogenní transplantace je u nich indikována většinou až po selhání autologní transplantace. Hlavní příčinou neúspěchu však bývá i po úspěšné transplantaci relaps onemocnění.

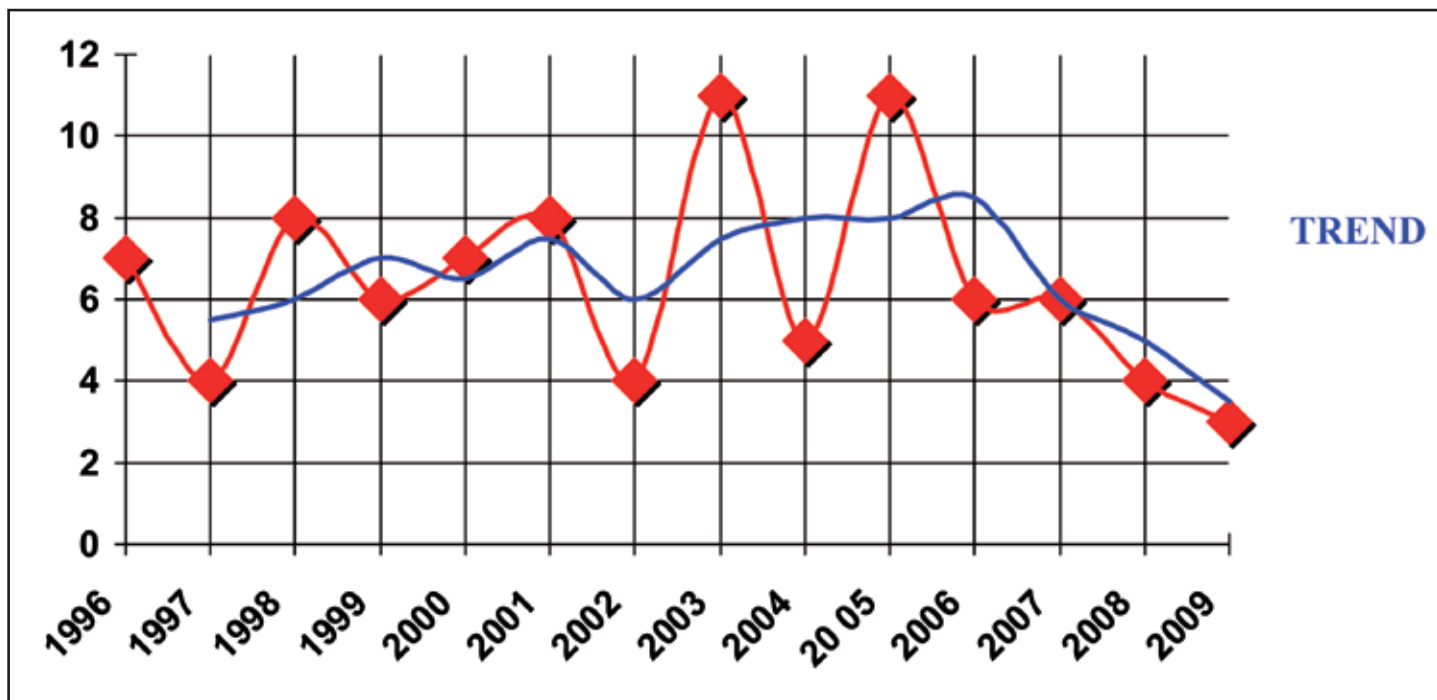
Solidní nádory

Indikace k transplantaci kmenových buněk krvetvorby u dětí se solidními nádor

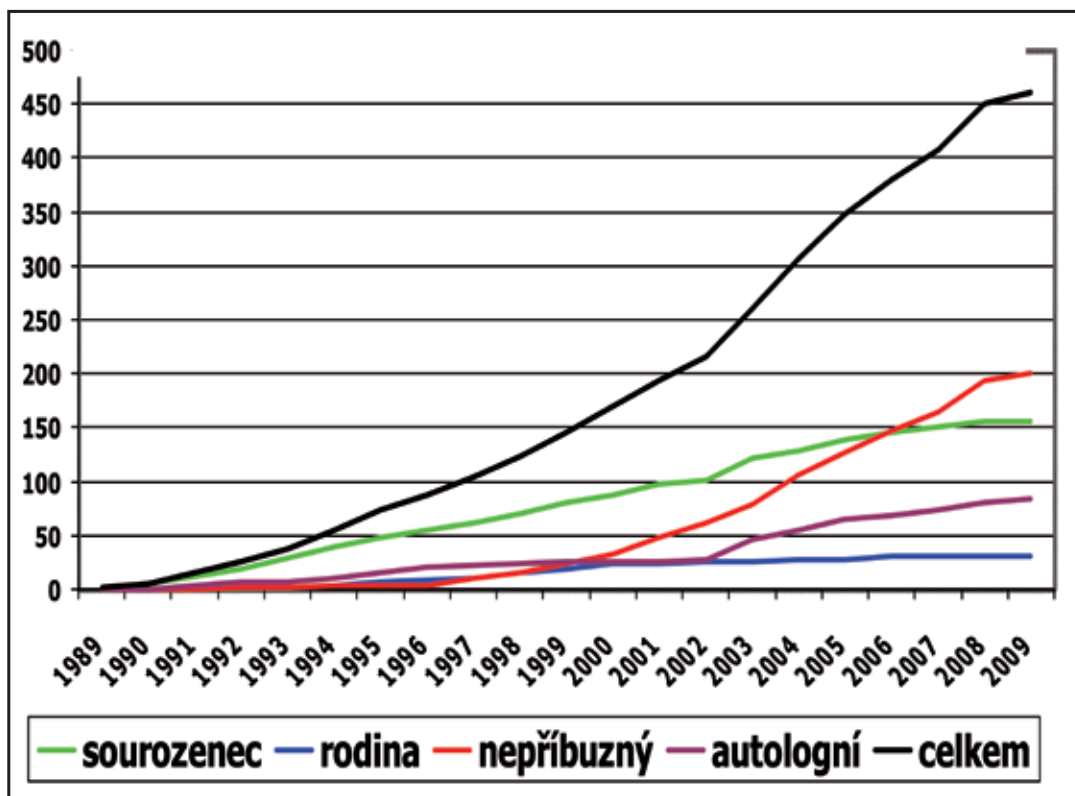
ry vychází z konceptu možnosti intenzifikovat protinádorovou chemoterapii podáním vysokých dávek cytostatik (megachemoterapie). Účinnost chemoterapie je závislá na dávce, podání vysokých (myeloablativních) dávek chemoterapie, event. kombinované s ozářením, zlepšuje prognózu onemocnění. Odběrem a uchováním zamraženého autologního štěpu kmenových buněk krvetvorby s následným podáním rozmraženého štěpu po megachemoterapii lze překonat ireverzibilní poškození krvetvorby způsobené megachemoterapií. Autologní transplantace je indikována obecně v situaci, kdy tumor neinfiltrovuje kostní dřeň, eskalace chemoterapie je žádoucí pro nedostatečnou efektivitu standardní nemyeloablativní chemoterapie a alogenní transplantace nezajišťuje žádný nebo jen nevýrazný imunitní efekt štěpu proti tumoru. Mezi standardní indikace k autologní transplantaci u dětí patří pokročilá stádia neuroblastomu či Ewingova sarkomu. Použití u metastazujících forem jiných nádorů je individuální a dlouhodobý efekt transplantace nejasný (retinoblastom, rhabdomyosarkom, germinomy, apod.).

Pozdní následky

S významným zlepšením šance na přežití u pacientů po transplantaci se do popředí zájmu dostává kvalita jejich života a pozdní následky proběhlé terapie. U dětí nezralost některých tkání a orgánů může způsobovat vyšší senzitivitu k toxické terapii, na druhou stranu dětský organismus má velké reparační a regenerační schopnosti. Některé následky mohou vznikat i v důsledku po-transplantačních imunologických komplikací (reakce štěpu proti hostiteli), některé se mohou objevit i několik let po transplantaci a mohou být trvalé. Nejčastějšími komplikacemi v dětském věku jsou endokrinopatie, zejména poruchy růstu u dětí transplantovaných v nízkém věku, hypogonadismus, sterilita, poruchy štítné žlázy. Mezi další toxické účinky patří poškození různých orgánů a tkání (obstrukční a restriktivní poruchy funkce plic, katarakty, sklerodermie, aseptické nekrózy kolenních či kyčelních kloubů, apod.). Rychlost a stupeň imunologické rekonstituce významně ovlivňují výskyt časných i pozdních infekčních komplikací a autoimunitních projevů. Je znám i negativní vliv léčby na pozdější výskyt sekundárních malignit (kůže, štítné žlázy, apod.). U dětí nízkého věku nelze pominout riziko narušení kognitivních funkcí, u mladistvých jsou nezanedbatelné psychic-



Obrázek 1: Uskutečněné alogenní transplantace u dětí s užitím HLA identického sourozence (Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole; 1996 - 2009)



Obrázek 2: Vývoj počtu transplantací podle dárce (Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole; 1989-2009).

ké či psychosociální problémy. Dlouhodobé multidisciplinární sledování vyléčených pacientů je proto nutnou součástí po-transplantáční péče.

Závěrem

První alogenní SCT byla na našem pracovišti provedena v roce 1989 a v průběhu dalších let se stala rutinní metodou v léčbě pokročilých forem leukémií a některých život ohrožujících ne-

maligních onemocnění u dětí z celé České republiky. I s převahou alternativních dárců již řadu let dosahujeme stejných výsledků jako přední evropská dětská transplantáční centra. V posledních letech pozorujeme stagnaci počtu pacientů indikovaných k transplantaci (obr. 1 a obr. 2). Je to způsobeno především pečlivou indikací transplantace tam, kde není větší naděje na úspěch konvenčním způsobem. Počet dětí významněji nepochází, nezvyšuje se rozhodně ani počet vlastních sourozenců v rodinách. Jsme schopni bez čekacích lhůt poskytnout všem indikovaným dětem transplantaci autologním či alogenním štěpem na jednotce špičkově vybavené a personálně zabezpečené zkušeným týmem. Děti jsou k nám referovány z dětských oddělení a klinik v rámci celé České republiky. Při použití všech variant dárců rodinných i nepřibuzenských, včetně použití alogenní pupečnickové krve, se nám daří téměř pro všechny pacienty včas vhodného dárce najít. Překážkou transplantace ale může být nepřiz-

nivní zdravotní stav pacienta v důsledku základního onemocnění a/nebo předchozí léčby.

Literatura u autorů

Konto Bariéry



Náhlé příhody způsobené nehodgkinskými lymfomy u dětí

MUDr. Edita Kabičková

Klinika dětské hematologie a onkologie UK, 2.LF a FN v Motole, Praha

Náhlé situace vyžadující neodkladné řešení mohou být vyvolány vlastním nádorovým onemocněním nebo metabolickými poruchami na podkladě humorální aktivity či rozpadu nádoru. Klinické projevy náhlých příhod onkologických závisí na lokalizaci a rozsahu nádorového postižení. Pro klinický obraz je rozhodující i rychlost rozvoje obtíží. V akutní fázi ustupuje základní onemocnění na přechodnou dobu do pozadí. Lékař, který je postiženému dítěti nejbližší musí nejprve zajistit stabilizaci životních funkcí a co nejdříve odeslat dítě přímo na specializované pracoviště dětské onkologie. Prodlevy mezi stanovením diagnózy a zahájením léčby ohrožují bezprostředně život dítěte. Cílem této práce je upozornit na život ohrožující příhody, které jsou typické pro děti s nehodgkinskými lymfomy.

■ Nehodgkinské lymfomy dětského věku

Nehodgkinské lymfomy (NHL) jsou třetím nejčastějším maligním onemocněním dětského věku, tvoří přibližně 8% všech dětských nádorů. Vrchol výskytu je kolem 10 let, častěji onemocní chlapci (v poměru 2-3:1). Zvýšené riziko vzniku NHL mají děti s vrozenými imunodeficientními stavy. Další rizikovou skupinou jsou děti prodávající dlouhodobou imunosupresivní léčbu, například po transplantaci orgánů nebo kostní dřevě. V Evropě a USA tvoří polovinu lymfomy Burkittova typu, třetinu lymfoblastické lymfomy a zbytek lymfomy velkobuněčné (tabulka 1).

Pro většinu dětských NHL je charakteristický velmi rychlý klinický průběh. Onemocnění časné leukemizuje, infiltruje meninges, centrální nervový systém a jiné extralymfatické tkáně. Téměř třetina dětí s NHL přijímána na naše pracoviště v kritickém stavu - s rychle postupující respirační insuficiencí, se selháním ledvin nebo míšní kompresí při epidurální lokalizaci lymfomu. Příčinou je vysoká růstová frakce a krátký zdvojnásobovací čas maligního buněčného klonu. Např. doba zdvojnásobení počtu buněk Burkittova lymfomu je 26 hodin, růstová frakce je 100%. Vysoká proliferační frakce vysvětluje mimořádnou citlivost nádoru k chemoterapii.

■ Klinické projevy

Mediastinální lokalizace je typická pro T-buněčné NHL. Rychle rostoucí mediastinální lymfom může obturovat nebo komprimovat dýchací cesty a horní dutou žílu. Syndrom horní duté žíly se projevuje edémem a překr-

Tabulka 1: Stručná charakteristika hlavních histologických podtypů NHL v dětském věku

	Burkittův lymfom	Difúzní velkobuněčný lymfom	Lymfoblastický lymfom	Anaplastický velkobuněčný lymfom
Frekvence	50%	10%	30%	10%
Nejčastější lokalizace	Břicho, hlava a krk	Břicho, mediastinum, kosti	Mediastinum	Uzliny, kůže, plíce
Doba léčby	2 - 6 měsíců		1-2 roky	3 - 6 měsíců
Úspěšnost léčby	80-90%	70-90%	75-85%	70-85%

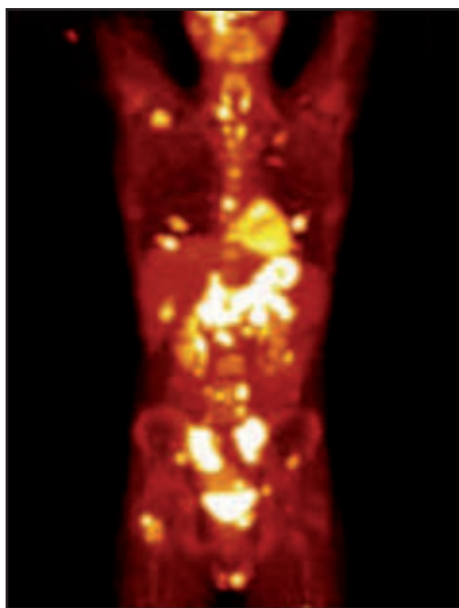
vením obličeje, edémem spojivek, krku a horních partií hrudníku. Následkem oběhových poruch se může rozvinout edém mozku s poruchou vědomí. Prvním projevem NHL může být rozsáhlý **pohrudniční výpotek**, utlačující plíce, nebo perikardiální výpotek, ohrožující život pacienta **srdeční tamponádou**. Nebezpečná je i rychle postupující nádorová infiltrace plicního parenchymu.

Přibližně třetina dětí má primárně postiženou oblast břicha, většina **abdominálních NHL** je B typu. Postižení břišní dutiny při NHL se projevuje **bolestí a rychle narůstajícím zvětšením břicha**. Infiltrovány mohou být kličky tenkého i tlustého střeva, mesenterium, omentum, žaludek, pankreas, játra, slezina, ledviny, ovaria a retroperitoneální uzliny. Lymfomy střeva se často prezentují pod obrazem ileózního stavu, neprůchodnost střeva je způsobena buď uzávěrem jeho lumina při infiltraci střevní stěny nebo invaginací infiltrovaného střeva aborálně. Prvním projevem exulcerovaného lymfomu žaludku může

být hemateméza. Při infiltraci peritonea lymfomem vzniká ascites, který vyvolává bolesti z napětí břišní stěny a neúplné poruchy průchodnosti střeva. Rozsáhlý ascites může tlakem na bránice způsobovat respirační insuficienci a stát se tak bezprostředně život ohrožující komplikací. Rychlý rozvoj **akutní renální insuficience** hrozí při difúzní infiltraci ledvinového parenchymu lymfomem. Zvětšené infiltrované uzliny v retroperitoneu nebo v oblasti malé pánve mohou způsobit **obstrukční nefropatii**.

NHL mohou postihovat i orbitu (rychle narůstající **exoftalmus**), nosní dutiny, Waldeyerův okruh a tonsily (zhoršující se průchodnost nosu a nosohltanu, později poruchy řeči, ztížené dýchání a polykání. Periferní lymfatické uzliny (nejčastěji krční, axilární nebo inguinální) bývají postižené asi u 17% nemocných. Lymfadenopatie je nebolestivá a zvětšuje se v průběhu několika dnů nebo týdnů.

Akutní syndrom nádorového rozpadu



Obrázek 1: FDG PET vyšetření 17letého pacienta po alogenní transplantaci kostní dřeně pro ALL, u kterého byl 2 roky po TKD diagnostikován sekundární Burkittův lymfom. Ložiska hypermetabolizmu glukózy jsou patrná mnohčetně ve skeletu, v nadledvinkách, v retroperitoneálních mízních uzlinách, v žaludku a pankreatu, v levém varleti a v maxilární dutině vpravo.

(ATLS = acute tumor lysis syndrom) byl popsán poprvé v roce 1980 Cohenem u nemocného s Burkittovým lymfomem. Rychlý rozpad jader nádorových buněk vede k uvolnění značného množství nukleových kyselin, které jsou metabolizovány na kyselinu močovou, která precipituje v kyselém prostředí distálních a sběrných kanálků a způsobuje anurii. ATLS může provázet iniciální léčbu rychle rostoucích malignit (Burkittův lymfom a T buněčný lymfoblastický lymfom a B buněčné ALL). Do jeho obrazu patří hyperurikémie, hyperfosfatémie, hyperkalémie a hypokalcémie. Za náhlé úmrtí, časté při tomto syndromu je odpovědná hyperkalémie působící srdeční zástavu.

■ Diagnostika

NHL u dětí patří mezi nejrychleji rostoucí zhoubné nádory, přibližně třetina dětí s pokročilým NHL zahajuje léčbu pod obrazem náhlé, život ohrožující příhody (syndrom horní duté žíly, obstrukce dýchacích cest, intususcepce, selhání ledvin). Při fyzikálním vyšetření kromě nebolestivé, postupně se zvětšující lymfadenopatie nacházíme u některých dětí splenomegalii nebo hepatomega-

lii, popř. ascites. V laboratorních vyšetřeních může být zvýšená sedimentace, anémie, leukocytóza, zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy a imunoglobulinů.

Nejvhodnějšími zobrazovacími metodami jsou rentgenový snímek hrudníku, sonografické vyšetření periferních lymfatických uzlin, břicha a malé pánve, popř. CT vyšetření hrudníku a břicha. Nezbytné je vyšetření všech oblastí, kde by se mohly vyskytovat metastázy (vyšetření kostní dřeně, neurologické vyšetření s vyšetřením mozkomíšního moku a MRI vyšetření mozku a páteřního kanálu). Zrychlení a zpřesnění iniciálního stagingu nabízí i pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET) (obrázek 1).

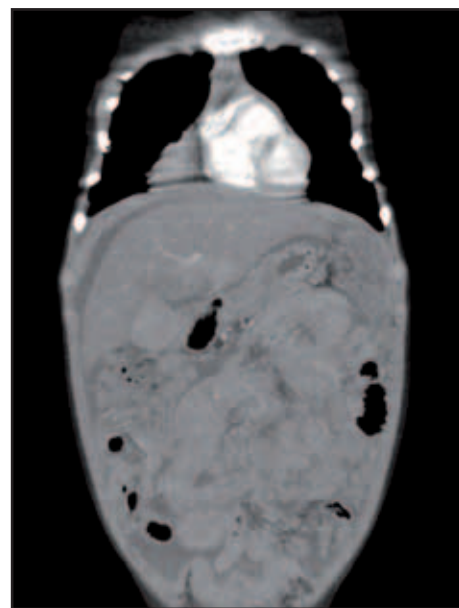
K přesné klasifikaci je nezbytné histologické, cytochemické, cytogenetické a imunologické vyšetření vzorku nádorové tkáně nebo tekutiny hromadící se v některé z tělních dutin infiltrované lymfomem. Punkce výpotků má i význam terapeutický, při těžké respirační insuficienci je punkce pohrudničního výpotku život zachraňujícím výkonem. Při podezření na perikardiální výpotek je nejvhodnější echokardiografické vyšetření. Při hrožící tamponádě je nutné provést perikardiální punkci. Není-li možné stanovit diagnózu vyšetřením získaného výpotku, je nutný operační výkon k získání dostatečného množství nádorové tkáně k histopatologickému vyšetření. Další postup je rozdílný podle konkrétní situace.

■ Diferenciální diagnóza

NHL je nutné odlišit především od infekčních lymfadenopatií. Z nádorových onemocnění přichází v úvahu Hodgkinův lymfom, metastázy nazofaryngeálního karcinomu nebo histiocytóza, dále sarkomy měkkých tkání, germinální nádory a neuroblastom.

■ Léčba

Děti a dospívající s NHL mají vysokou šanci na vyléčení za podmínek časné, adekvátní diagnostiky a komplexní léčby ve velkých centrech. Chirurgický výkon je nutný k **diagnostické biopsii**, popřípadě k vyřešení invaginace. Radikální operační výkon u dětí a dospívajících s podezřením na NHL není indikován, u většiny pacientů se jedná o systémové onemocnění. Hlavní léčebnou metodou NHL je intenzivní kombinovaná **chemoterapie**, která musí být doprovázena odpovídající podpůrnou léčbou. K nejčastěji používaným cytostatikům patří cyklofosfamid,



Obrázek 2a: Na CT hrudníku je v kardiofrenickém úhlu vpravo patrný paket uzlin, oboustranně bazálně infiltrace pleury a oboustranný fluidothorax. CT vyšetření břicha ukazuje rozsáhlou distenzi dutiny břišní při infiltraci střevních klíčků, volnou tekutinu kolem jater a mezi střevními klíčkami.



Obrázek 2b: Při CT vyšetření břicha a malé pánve je vidět infiltrace sleziny a obou ledvin s prostornějšími kalicho-pánvičkovými systémy při útlaku vývodných cest močových infiltrovaným zadním listem peritonea.

metotrexát, adriamycin, ifosfamid, etopozid, vinkristin a cytosinarabinosid. Součástí léčby je podání cytostatik (metotrexát, cytosinarabinosid) do páteřního kanálu jako prevence šíření onemocnění do CNS. Lokální radiote-

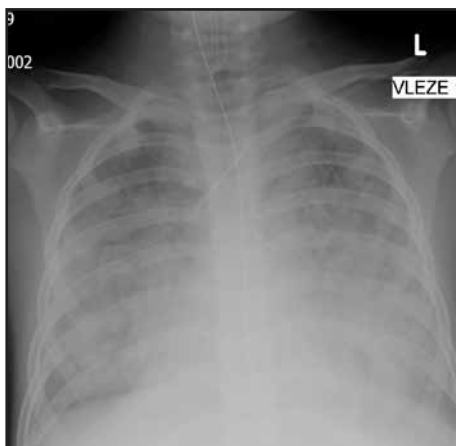
rapie se používá vzácně, k ošetření přetrvávajícího rezidua nádoru.

Chemoterapeutické protokoly se utvářejí v rámci mezinárodních multicentrických prospektivních studií. Léčba se diferencuje podle stupně rizika, na základě známých klinických a laboratorních prognostických znaků. V České republice používáme pro léčbu dětí s NHL protokoly německé pracovní skupiny BFM (Berlin-Frankfurt-Münster). Cílená léčba monoklonálními protilátkami u dětí a dospívajících s vysoce agresivními NHL je zatím ve fázi klinického zkoušení.

Celkové přežití pacientů s NHL bez ohledu na histologický typ a rozsah onemocnění kolísá mezi 70-90%. Nepříznivou prognózu mají děti s iniciálně refrakterním nebo s opakovaně relabujícími NHL.

Následující kazuistika dokumentuje agresivní růst Burkittova lymfomu u 7letého pacienta. Chlapec byl přijatý na dětské oddělení v místě bydliště pro výraznou únavu, 3 dny trvající tenezmy a rychle narůstající distenzi břicha. Byl afebrilní, eupnoický, neměl poruchu střevní pasáže ani projevy peritoneálního dráždění. Sonografické vyšetření břicha popsalo hepatosplenomegaliu, ascites a infiltraci střevních kliček. Na rentgenovém snímku hrudníku byl patrný pouze malý fluidothorax vpravo. S podezřením na nádorové onemocnění byl ještě týž den přeložen na naši kliniku.

Při přijetí na naše pracoviště byla v laboratorních výsledcích přítomna hyperurikémie (598 umol/l) a vysoká hladina LDH (69 ukat/l), ionty i renální parametry byly v normě (urea 3,0 mmol/l; krea 42 umol/l). Sedimentace byla lehce zvýšena (20/1 hod), stejně jako CRP (37,3 mg/l). V krevním obraze byl normální počet leukocytů ($4,4 \times 10^9/l$); počet erytrocytů byl $4,35 \times 10^{12}/l$, Hb 12,1 g/dl, počet trombocytů byl $107 \times 10^9/l$. Sonografické vyšetření potvrdilo rozsáhlý ascites, progredující infiltraci střevních kliček, omenta i peritonea v.s. při Burkittově lymfomu. Po zahájení hyperhydratace (3000 ml/m²/den) a podpoře diurézy furosemidem ascites ustoupil, kyselina močová poklesla na 317 umol/l. Druhý den hospitalizace jsme doplnili CT vyšetření břicha a malé pánve, které popsalo rozsáhlou infiltraci střevních kliček, počínající ileocékální invaginací, volnou tekutinu mezi střevními kličkami, infiltraci obou ledvin a sleziny, výraznou infiltraci radixu mesenteria a zadního listu peritonea s útlakem vývodných cest močových.



Obrázek 3: Na rentgenovém snímku hrudníku jsou oboustranně patrné známky intersticiálního edému plicního, v pohrudničních dutinách je i nevelké množství tekutiny. Vpravo parakardiálně je zastínění, podmíněné lymfadenopatií v dolním mediastinu.

Na CT hrudníku byl v kardiofrenickém úhlu vpravo patrný paket uzlin (vel. 35x45x30 mm), oboustranně bazálně infiltrace pleury a oboustranný fluidothorax (obrázek 2 a,b). Cytologické vyšetření kostní dřeně a mozkomíšního moku vyloučilo infiltraci lymfomem.

Během noci se stav pacienta významně zhoršil, progredovala distenze dutiny břišní při infiltraci všech orgánů. I přes podporu furosemidem slábla diuréza, kreatinin stoupl až na 226 umol/l. Třetí den hospitalizace byla při urgentní laparotomii provedena diagnostická excize z infiltrovaného omenta, vypuštěno malé množství ascitu a zaveden dialyzační katetr. Pro výraznou distenzi břicha nebylo možné pacienta extubovat. Po překlada na anesteziologicko resuscitační oddělení pokračoval v hyperhydrataci a ihned zahájil terapii Dexametazonem. Pro rychlý rozvoj renálního selhání při masivní infiltraci obou ledvin v kombinaci s obstrukční nefropatií byla nutná kontinuální eliminační metoda (CVVH). Prvních 12 hodin po zahájení kortikoterapie se pacient stále velmi obtížně ventiloval, dále progredovala distenze břicha a rozvinul se výrazný plicní edém (obrázek 3). Druhý den po operaci, po potvrzení diagnózy Burkittova lymfomu jsme zahájili podání cyklofosfamidu, pacient pokračoval v CVVH, bez známek ATLS. Třetí pooperační den distenze břicha ustoupila, výrazně poklesl i intraabdominální tlak a obnovila se spontánní diuréza. Čtvrtý pooperační den dále regredovala intraabdominální lymfomová infiltrace, stav pacient se nadále zlepšoval,

bylo možné ukončit CVVH. Po ukončení CVVH se nerozvinul ATLS, přetrvávala pouze mírná elevace urey a kreatininu. Pátý den po diagnostické laparotomii již bylo možné pacienta extubovat, následující den byl ve stabilizovaném stavu přeložen zpátky na naše pracoviště, kde zahájil 1. sérii chemoterapie. Sonografické vyšetření po 1. sérii chemoterapie potvrdilo významnou regresi intraabdominálních infiltrátů, PET/CT vyšetření po 2. sérii chemoterapie potvrdilo kompletní remisi Burkittova lymfomu. Pacient absolvoval celkem 6 sérií intenzivní chemoterapie podle protokolu pro B-NHL BFM 2004 a léčbu po 4 měsících od stanovení diagnózy ukončil.

Děkujeme kolegům z Dětského oddělení Nemocnice v Českých Budějovicích za rychlou a správnou diferenciaci - diagnostickou rozvahu a neodkladný překlad pacienta na naši kliniku. Za zapůjčení obrazové dokumentace děkujeme pracovníkům Kliniky zobrazovacích metod UK 2. LF a FN v Motole a PET Centra Nemocnice na Homolce.

Podpořeno grantem IGA MZČR NS/9997-4, NS/10480-3 a VZO FNM 2005.

Literatura:

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, World Health Organization 4th edition 2008
2. Howard J.Weinstein, Melissa M.Hudson, Michael P.Link. Pediatric Lymphomas, Springer 2007
3. Koutecký J, Kabičková E, Starý J. Dětská onkologie pro praxi, Triton 2002
4. Votrubová J. et al. Klinické PET a PET/CT, Galén 2009
5. Belada D., Trněný M. a kolektiv autorů. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy III (třetí, doplněné a přepracované vydání), HK Credit s.r.o. 2007
6. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM 95. Blood 2005; 105:948-958.
7. Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W.D., et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. Blood 2000, 95,416-421.
8. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001; 97: 3699-706.



Nádory CNS u dětí

MUDr. David Sumerauer, Ph.D.

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FNM, Praha

Nádory centrálního nervového systému představují přibližně 20% všech nádorových onemocnění v dětském věku s udávanou incidencí 3,2 nových onemocnění na 100 000 dětí mladších 15 let věku (1). Ročně tak v ČR diagnostikujeme 50-80 dětí s nádory CNS, s mírnou převahou onemocnění u chlapců (1,2:1). Nádory CNS jsou druhou nejčastější malignitou dětského věku po leukémiích a tudíž nejčastějším solidním nádorem u dětí.

Nádory mozku a míchy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění podle histogenetického původu, biologického chování, lokalizace, klinických příznaků a v neposlední řadě podle věku manifestace (od novorozeneckého věku po adolescenci).

Léčba nádorů CNS zůstává přes dosažený pokrok obtížná a nekopíruje výrazné zlepšení léčebných výsledků dosažených v léčbě jiných nádorových onemocnění (leukémie, nádory ledvin atd.) dětského věku. Nádory CNS představují hlavní příčinu úmrtí na nádorové onemocnění u dětí s mortalitou 0.9-1.1 na 100 000 ve vyspělých industrializovaných zemích. Řada pacientů si navíc po úspěšné léčbě odnáší vážné zdravotní následky podmíněné původním nádorovým onemocněním a/nebo podstoupenou terapií, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů. Cílem léčby je tedy nejen vyléčení nádorového onemocnění, ale vyléčení za podmínky dosažení přijatelné toxicity, především v oblasti psychomotorických funkcí.

Etiologie většiny nádorů CNS není známa a nádorová onemocnění se vyskytují jako sporadická onemocnění. Za jediný prokázaný zevní faktor vzniku nádorů CNS se považuje expozice ionizujícímu záření (předchozí léčebné ozáření mozku), které je spojeno s vyšším výskytem gliomů a meningomů CNS. Jen menší část nádorů mozku a míchy je podmíněna hereditárními geneticky podmíněnými syndromy, které přehledně uvádí tabulka 1 (1,2).

Systematická **klasifikace nádorů CNS** zůstává nadále založena na histopatologickém nálezu a imunohistochemickém vyšetření, v současné době je v platnosti 4. revidovaná klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organizace (WHO) (3). S postupujícím poznáním mechanismů nádorové transformace buňky a s identifikací dalších prediktivních a prognostických faktorů lze předpokládat, že molekulárně biologické charakteristiky nádorů CNS se stanou integrální součástí klasifikací v budoucnosti a molekulární patologie umožní přesněji jednotlivé skupiny nádorů definovat a predikovat jejich biologické chování (4).

Zjednodušeně můžeme říci, že gliální nádory CNS tvoří přibližně 50-60% nádorů CNS u dětí. Zahrnují gliomy nízkého (LGG - low grade glioma, 30-40%) a vysokého stupně malignity (HGG - high grade glioma, 15%),

ependymomy (6-10%) a nádory chorioidálního plexu. Na druhém místě s 25% frekvencí jsou embryonální nádory CNS (meduloblastom, primitivní neuroektodermální nádor CNS (PNET CNS) a atypický teratoidní/rhabdoidní nádor (AT/RT)). Se snižující se frekvencí následují meningeomy (1-4%), germinální nádory (2-3%) CNS, nádory pineální krajiny (pineoblastom, pineocytom), nádory glioneurální a neurální, kraniofaryngom (6-9%) a primární nádory míchy (2-5%). Klasifikace nádorů mozku a míchy je velmi komplexní, pro bližší charakteristiku odkazují na souborné publikace (3).

Příznaky a klinická manifestace nádorů CNS je podmíněna především lokalizací nádoru, jeho biologickým chováním a věkem pacienta. U dětí více než polovinu nádorů mozku (55%) diagnostikujeme v oblasti zadní jámy lební. Nejčastější v této lokalizaci jsou meduloblastomy (Obr. 1), LGG, gliomy mozkového kmene a ependymomy. Nádory v oblasti zadní jámy lební obvykle provází syndrom nitrolební hypertenze. Syndrom nitrolební hypertenze je podmíněný nádorem způsobenou obstrukcí likvorových cest a poruchou cirkulace mozkomíšního moku. Charakteristickými příznaky intrakraniální hypertenze jsou 1) ranní bolest hlavy, postupně v čase narůstající intenzity, 2) zvracení obvykle bez předchozí nevo-

losti, 3) poruchy zraku. Na očním pozadí se rozvíjí městnavá papila. U malých dětí předškolního věku však mohou být příznaky zcela necharakteristické. U kojenců se vzhledem k anatomickým odlišnostem (nejsou uzavřeny lebeční švy) můžeme setkat s makrocefalií, vyklenutím velké fontanely, nápadnou žilní kongescí na hlavě a dalšími. Časté, zvláště u malých dětí, je opoždění psychomotorického vývoje, přímo varující je ztráta již získaných dovedností. U nádorů CNS se dále můžeme setkat s řadou neurologických manifestací podle lokalizace nádoru, patří sem poruchy motorických funkcí (parézy, plegie) a řeči, poruchy čítí, křeče nebo poruchy rovnováhy. Charakteristické, bohužel však často velmi pozdě diagnostikované jsou endokrinní poruchy a poruchy vizu podmíněné nádory v supraselární oblasti (kraniofaryngom, LGG), kdy především opoždění růstu a zhoršení vizu předchází roky diagnóze nádoru CNS. Významné jsou i psychické změny (poruchy chování, zhoršení školního prospěchu, změny osobnosti). Nádory míchy se opět nejčastěji manifestují poruchou hybnosti, čítí, případně sfingterovými příznaky.

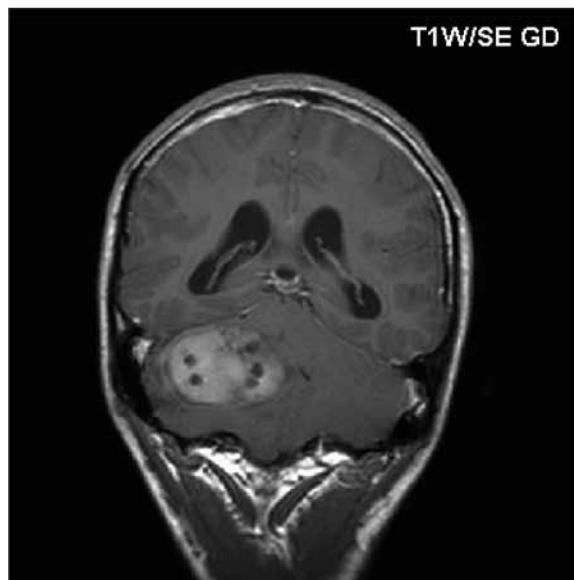
V **diagnostice** nádorů CNS je vedle získání anamnestických dat, fyzikálního, neurologického a oftalmologického vyšetření zásadní zobrazení CNS. Preferováno je zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), které je



Tabulka 1: Vybrané dědičné nádorové syndromy s rizikem vzniku nádorů CNS v dětském věku

Syndrom	Gen	Chromozóm	Nádory centrálního a periferního nervového systému	Kožní projevy	Projevy v jiných lokalizacích
neurofibromatóza typ 1	NF1	17q11	neurofibromy, gliomy optiku, LGG, MPNST	Skrvny „cafe-au-lait“ mnohočetné axilární nebo inqinální pigmentace	hamartomy duhovky (Lischovy noduly) vzácně: RMS, feochromocytom, GIST JMML
neurofibromatóza typ 2	NF2	22q12	vestibulární a periferní schwannomy meningeomy, ependymomy (spinální) astrocytomy, gliální hamartomy		zadní subkapsulární katarakta
Von Hippel Lindauova choroba	VHL	3p25	hemangioblastomy		retinální hemangioblastomy renální karcinom, feochromocytom viscerální cysty
tuberózní skleróza	TSC1 TSC2	9q34 16p13	subependymální obrovskobuněčný ependymom, kotikální tubery	kožní angiofibromy šagrénové skvrny (névus pojivové tkáně) hypomelanotické skvrny subunguální a periungální fibromy	rabdomyomy srdce, renální angiomyolipom adenomatózní polypy tenkého střeva lymfangiomyomatóza renální a plicní cysty
Li-Fraumeni syndrom	TP53	17p13	astrocytomy, meduloblastom/PNET Karcinom chorioidálního plexu		karcinom prsu, sarkomy kostí a měkkých tkání, adrenokortikální karcinom, leukémie
Cowdenova choroba	PTEN (MMAC1)	10q23	dysplastický gangliocytom mozečku (Lhermitte Duclos Disease LDD)	trichilemomy (v obličeji) akrální keratóza papilomatóza, slizniční léze	karcinom prsu, nádory štítné žlázy hamartomatózní polypy GIT, nádory kůže
Gardnerův syndrom Familiární adenomatózní polypóza (FAP)	APC	5q21	meduloblastom	epidermální cysty	Osteomy, desmoidní nádory, adenomatózní polypóza střeva - kolorektální karcinom hepatoblastom, papilární karcinom štítnice CHRPE, nadpočetné zuby
Turcotův syndrom (Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom- HNPCC)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	3p21 2p22 7p22	HGG (glioblastoma multiforme) meduloblastom	Skrvny „cafe-au-lait“	kolorektální karcinom, karcinom endometria karcinom vaječníků
Gorlinův syndrom	PTCH	9q22	meduloblastom	bazocelulární névy palmární a plantární	bazocelulární kožní karcinomy, skeletální abnormality, makrocefalie srdeční nebo ovariální fibromy oční abnormality

LGG – low grade glioma, HGG – high grade glioma, CHRPE – kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice, MPNST – malignant peripheral nerve sheat tumor, RMS – rabdomyosarkom, GIST – gastrointestinální stromální tumor, JMML – juvenilní myelomonocytární leukémie



Obr. 1: koronární MRI CNS po aplikaci gadolinia, tumor pravé mozečkové hemisféry - 16letý chlapec s bolestmi hlavy zvolna narůstající intenzity v průběhu 5 týdnů, postupně se objevuje ranní zvracení a porucha hybnosti krční páteře. Vyšetřen v 7/2005, na očním pozadí zjištěno měštnání, doplněna MRI CNS s nálezem expanze v oblasti pravé mozečkové hemisféry. Na neurochirurgickém oddělení FNM provedena radikální resekce nádoru, histologicky potvrzen desmoplastický meduloblastom. Po operaci bez rezidua, generalizace onemocnění nezjištěna, léčen podle protokolu pro meduloblastomy standardního rizika. Po radioterapii kraniospinální osy (25,2 Gy) s konkomitantní aplikací vinkristinu a dozáření oblasti ZJL do celkové dávky 55,8 Gy absolvoval 8 sérií chemoterapie (vinkristin, lomustin, cisplatina). Léčbu chlapec ukončil v 11/2006 v remisi onemocnění, která trvá. Aktuálně zcela bez obtíží v dispenzární péči KDHO.

ci okamžité řešení (hydrocefalus). Vyšetření MRI doplňujeme v druhé době před operací, standardem péče je následné pooperační vyšetření do 48 hodin po operaci k posouzení rezidua případného nádoru, před rozvojem pooperačních změn. K diagnostice patří i cytologické vyšetření mozkomíšního moku u nádorů s tendencí k diseminaci po CNS (především embryonální nádory CNS a germinální nádory CNS). Pro přesné určení diagnózy je nezby-

tné histopatologické vyšetření nádorové tkáně. Vždy je snaha získat nativní tkáň postačující jak k morfologické diagnostice tak i k zajištění dalších laboratorních vyšetření (cytogenetické, molekulárně biologické) k určení prediktivních a prognostických markerů, které mají ve stratifikaci další léčby u konkrétních pacientů stále větší význam. Snahou je na základě známých klinických a biologických znaků identifikovat v rámci skupiny pacientů jedince s různým rizikem nepříznivého průběhu onemocnění a tyto podle zjiště-

presnější, CT mozku může v malém procentu selhat v zobrazení především nádorů v oblasti zadní jámy lební. Nicméně CT mozku je metodou rychlou (nižší potřeba sedace malých dětí), široce dostupnou (nehrozí prodleva) a bezpečně odhalí akutní stavy vyžadující

průběhu onemocnění a tyto podle zjiště-



SILGARD®
Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)



Nabídněte své pacientce
Vše dohmátnete

První a stále jediná kvadrivalentní vakcína
určená k prevenci:
rakoviny děložního hrdla
cervikálních, vulválních a vaginálních premaligních lézí
a
genitálních bradavic
vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.



Zkrácené informace o léčivém přípravku:

Silgard® Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18]
(rekombinantní, adsorbovaná) (Papilomaviry lidské typy 6, 11, 16, 18 proteinum L1)

Indikace: prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v přičinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících.*
Kontraindikace: přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění.
Dávkování: základní očkování - 3 samostatné 0,5 ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období.
Upozornění: pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často zhmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. Po uvedení na trh: Protože tyto účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost. Lymfadenopatie, nauzea, zvracení, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrat, bolest hlavy, synkopa. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** v chladničce (2°C-8°C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehly - balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2. 9. 2008 *) Všímnete si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

06-09-GRD-2008-CZ-1419-J



© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2009. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl. *, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Obr. 2: Sagitální MRI CNS po aplikaci gadolinia, tumor mozkového kmene - 4letý chlapec vyšetřen pro náhle vzniklou neobratnost, zakopávání, progredující slabost levé dolní končetiny a poruchu řeči. MRI CNS prokázala rozsáhlý nádor mozkového kmene. Předpokládanou diagnózou v tomto případě je difúzní gliom pontu. Chlapec zahájil léčbu radioterapií s konkomitantní chemoterapií temozolomidem bez histologické verifikace procesu, již v průběhu radioterapie jsme dokumentovali další neurologické zhoršení a prokázali progresi nádoru kmene a nově leptomeningeální rozsev onemocnění. Chlapec zemřel tři měsíce od prvních příznaků na progresi nádorového onemocnění. Autopsie potvrdila glioblastom mozkového kmene.

ných charakteristik léčit s různou intenzitou. Snahou je tedy individualizovaná cílená léčba. Histopatologické vyšetření nádorové tkáně nevyžadujeme pouze u inoperabilních nádorů mozkového kmene, kdy i biopsie nádoru může být zatížena vysokou morbiditou a mortalitou. Tyto nádory (difúzní gliomy pontu) mají charakteristický klinický obraz a nález při zobrazení CNS. Obvykle se bohužel jedná o HGG mozkového kmene (anaplastický astrocytom gr. III, glioblastoma multiforme) s rychlým fatálním průběhem onemocnění (Obr. 2). Histopatologickou diagnostiku rovněž nevyžadujeme u sekretorických germinálních nádorů CNS při průkazu biochemických markerů (AFP, beta-hCG) v séru a/nebo v mozkomíšním moku pacienta při očekávané dobré odpovědi na multimodální protinádorovou léčbu.

Terapie nádorů CNS je komplexní. Na prvním místě je léčba chirurgická, radikální resekce má u většiny nádorů CNS prognostický význam. Neurochirurgickou intervencí vyžaduje také řada komplikací provázejících nádory mozku (např. intrakraniální hypertenze při obstrukčním hydrocefalu). Zavedení nových technik, především ultrazvukového aspirátoru (CUSA), neuronavigace, endoskopických výkonů a pooperační monitorace zvýšilo radikalitu výkonů při přijatelné morbiditě. Radikální resekce nádorů je nepochybně správným postupem vzhledem ke kontrole nádorového onemocnění, přináší však i vyšší riziko komplikací, dříve méně četných. Například u pacientů s meduloblastomem v oblasti zadní jámy lební se setkáváme se syndromem zadní jámy (posterior fossa mutism syndrome) – opožděným vznikem

pooperačního mutismu s hypotonií, emoční labilitou a cerebelární dysfunkcí, který u části pacientů zanechává výrazné trvalé následky (5). Ve stati o chirurgické léčbě je nutné znovu zmínit zásadní význam pooperační MRI CNS provedené do 48 hodin po operaci k posouzení radikality a případného rezidua nádoru.

Radioterapie je u většiny nádorů mozku a míchy nadále nezastupitelnou léčebnou modalitou. V současnosti je standardem použití lineárních urychlovačů, trojrozměrného plánování a konformní radioterapie. Podle typu nádoru a věku pacienta je volen rozsah ozáření. U agresivních nádorů s rizikem diseminace po CNS (např. embryonální nádory) ozařujeme mimo oblast primárního nádoru celou kraniospinální osu. Dávka radioterapie je pak volena podle rizika konkrétního onemocnění a věku pacienta, standardem je dozáření oblasti primárního nádoru (nejčastěji zadní jámy lební). V případě, že ke kontrole nádorového onemocnění postačuje lokální radioterapie (ependymomy, HGG) má v současné době přednost konformní (prostorově cílená) radioterapie. U malých dětí je s ohledem na vysokou zranitelnost vyvíjejícího se nervového systému radioterapie využívána méně, nicméně nové postupy umožňují zařazení radioterapie i u pacientů mladších 3 let, především s vysoce nepříznivými typy nádorů CNS. U některých typů nádorů zařazujeme radioterapii záměrně až při eventuelní recidivě, případně progresi onemocnění po předchozí chemoterapii podané s cílem oddálit použití radioterapie u mladších dětí a snížit riziko pozdních následků při zachování dobrých léčebných výsledků. Příkladem jsou některé LGG mozku. U některých pacientů se snažíme radioterapii zcela vyhnout pro vysoké riziko sekundárních nádorů (ozáření LGG u pacientů s neurofibromatózou I. typu).

Chemoterapie je další užívanou léčebnou

modalitou. Její použití je limitováno omezeným průnikem většiny cytostatik do centrálního nervového systému i omezenou citlivostí většiny primárních nádorů CNS. Použití chemoterapie prokazatelně zvyšuje přežití u pacientů s embryonálními nádory CNS, germinálními nádory a omezeném rozsahu i s LGG a HGG. U vysoce rizikových pacientů s embryonálními nádory CNS, u embryonálních nádorů diagnostikovaných u dětí mladších 3 let je využívána vysokodávkovaná chemoterapie v submyeloablativních a myeloablativních režimech s reinfúzí autologních kmenových buněk krvetvorby (5,6). U řady dalších typů nádorů CNS je chemoterapie využívána se spornými výsledky, nebo je její efekt předmětem výzkumu klinických studií.

Velké naděje jsou vkládány do budoucí cílené **biologické léčby**, tzv. malými molekulami kombinované se současnými léčebnými postupy.

V neposlední řadě je nutné se zmínit o pozdních následcích léčby nádorů CNS. Nejvíce postiženou skupinou pacientů jsou zejména děti pod 3 roky, ale i u dětí starších může mít předchozí léčba (především radioterapie CNS) závažné následky. U dětí po léčbě dokumentujeme poruchy kognitivních funkcí, neurologická postižení, endokrinopatie, infertilitu, poruchy vizu a sluchu, sekundární malignity a další závažné projevy. Integrální součástí léčby musí být rehabilitace a resocializace pacientů a komplexní posuzování kvality života pacientů léčených pro nádor mozku a míchy. Předpokladem pro kvalitní léčbu i následnou péči včetně časně detekce a léčby pozdních následků je soustředění pacientů v dětském hematoneurologickém centru a léčba pacientů v rámci mezinárodních klinických studií.

Podpořeno výzkumným záměrem MZOFNM2005.

Literatura u autora



Problematika nádorového onemocnění u dospívajících

doc. MUDr. Hubert Mottl, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Období dospívání je složitá a nesmírně důležitá životní etapa. Většinou je vymezena věkovým obdobím 15 – 19 let. V České republice je 140 – 150 nově diagnostikovaných nádorových onemocnění v této věkové kategorii za rok. Při srovnání incidence s nižšími věkovými skupinami je to přibližně stejný počet jako u dětí do 4 let věku a asi 2 x více než u dětí ve skupině od 5 do 14 let. Výskyt nádorů je uveden v tabulce 1. V posledních letech je zřejmý nárůst počtu nádorových onemocnění u dospívajících asi o 1% ročně. Zjevná příčina však není známá, podobně jako u nádorů dětského věku. Objevují se zde již pacienti se sekundárními nádory po předchozí onkologické léčbě (chemoterapii, radioterapii). Jinou skupinu tvoří dospívající s některými vrozenými chorobami (např. neurofibromatosa, ataxia teleangiectasia, Li-Fraumeniho syndrom, xeroderma pigmentosum, Fanconiova anemie, Turnerův syndrom nebo mnohočetná endokrinní neoplazie atd.) s vyšší tendencí k manifestaci nádorového onemocnění (lymfomy, jaterní nádory, sarkomy a nádory kůže).

■ Diagnostika

Příznaky a symptomy nádorových onemocnění u dospívajících jsou podobné jako u dětí nebo u starších pacientů. Vzhledem k odlišnostem dospívání, psychologickým a sociálním faktorům je v této věkové skupině vyšší riziko pozdní diagnózy. Znamená to, že pacienti přicházejí v době, kdy už jsou přítomny vzdálené metastázy. Mladí lidé nevěnují pozornost iniciálním příznakům, které dokáží dlouhou dobu kompenzovat, bagatelizovat, ignorovat či skrývat (Kasuistika, obr. 1). V další etapě nastupuje strach a obavy. Dospívající lidé většinou ani netuší, že by ve svém věku mohli být ohroženi nádorovým onemocněním.

Ze strany rodičů odpadá kontrola při hygieně a do popředí zájmu se dostávají jiné aktivity a priority – úspěch ve škole, další vzdělání, případně zařazení do pracovního procesu. Ze strany zdravotníků je třeba především upozorňovat na existenci nádorových onemocnění a na pečlivé a správné hodnocení příznaků, které v iniciálním období bývají obecného charakteru. Včasné odeslání pacienta na správné a výtěžné vyšetření může ve svém důsledku zachránit život mladého člověka. V oblasti primární i sekundární prevalence jsou značné rezervy.

■ Léčba

Obecně je onkologický léčebný postup u dospívajících více odlišný od postupu u do-

Tabulka 1: Incidence nádorových onemocnění u dospívajících

Diagnóza	Incidence
Leukémie	26.1
Hodgkinský lymfom	15.2
Non-Hodgkinský lymfom	10.7
CNS	16.6
Ependymom	2.1
Astrocytom	1.0
PNET	7.5
Germinální nádory	11.8
Nádory měkkých tkání	9.0
RBMS	3.4
Non-RBMS	5.6
Osteosarkom	5.5
Ewingův sarkom	4.8
Maligní melanom	6.6
Ca štítné žlázy	3.8
Nasofaryng. ca.	1.0

Vysvětlivky: CNS – centrální nervový systém, PNET – primitivní neuroektodermální tumor, RBMS – rhabdomyosarkom

spělých než u dětí. Důvody jsou fyziologické, psychologické a sociální.

Chirurgická léčba

Z chirurgického pohledu má každá věková skupina určité odlišnosti. Dospívající jedinci mají více maturovaný organismus než děti a důsledky porušení růstu tkání postižených, případně přilehlých nejsou již tak výrazné.

Naopak kompenzatorní možnosti organismu po odstranění velké nádorové masy u staršího jedince jsou poněkud menší než u rostoucího dítěte. Podání anestesie je ale u dospívajících snazší než u malých dětí.

Chemoterapie

Akutní a chronická toxicita u jednotlivých přípravků je přibližně stejná u dětí i u dospívajících.



vajících. Výjimkou jsou starší pacienti s větší tendencí k zvracení a delší reparaci po myeloablativní léčbě. Ve věkové skupině od 15 do 19 let bývá problém s aplikací perorální chemoterapie. Pacienti mohou tvrdit, že předepsanou medikaci užívají podle doporučení, ale skutečnost je jiná. Ve srovnání jak s dětskou, tak s dospělou populací jen malé procento dospívajících pacientů absolvuje léčbu v rámci klinických studií. Je to způsobeno nejenom nedostatkem věkově specifických klinických studií, ale i nespoluprací pacienta, jeho častokrát odmítavým vztahem k léčbě a zdravotnímu personálu, autoritám, vnímáním vlastní choroby a léčby.

Radioterapie

Vzhledem k ukončenému vývoji jednotlivých tkání je možno, na rozdíl od menších dětí, aplikovat plné dávky záření. Jedná se zejména o centrální nervový systém (CNS), kardiovaskulární systém a muskuloskeletální systém. Uvedené tkáně jsou citlivé i na malé dávky ionizujícího záření a např. iradiace CNS se provádí u dětí nad 3 roky věku.

Psychosociální péče

Právě psychosociální péče má u dospívajících jedinců velmi důležité postavení. Jedná se o unikátní životní období, které je díky rychlým a mohutným změnám v oblasti somatické, psychické i sociální značně citlivé a vulnerabilní. Mentální úroveň těchto pacientů, jejich hospitalizace na onkologickém pracovišti, způsob léčby a provázející ji komplikace, stejně tak jako komunikace s ostatními pacienty jim přinašejí pozná-

ní závažnosti choroby a vědomí ohrožení života. Informace o podstatě onemocnění je pro ně šokem, po kterém (podle individuálního psychologického založení) následuje reakce hněvu, zlosti, deprese, úzkosti a vyrovnání. Jejich nálada kolísá mezi nadějí a odevzdáním, odvahou a beznadějí. Pochopitelně v závislosti na osobním charakteru, průběhu choroby a léčby. Téměř vždy je u nich narušena jejich osobní tělesná i duševní koncepce. Jsou to jedinci (už ne děti a ještě ne dospělí), kteří vstupují do života, kteří měli své představy a plány a naděje, které jim je pomáhaly naplňovat. Mnohé z nich se zhroutily. Záleží nejen na nich samých, ale i na všech, kteří je obklopují, aby si byli schopni vytvořit koncepci nové. Hlavní úlohu mají samozřejmě členové rodiny, ale hned po nich zdravotníci. Nedílnou součástí komplexní péče je rehabilitace a resocializace po ukončení léčby se snahou o vhodné a kvalitní zapojení mladého jedince do hodnotného životního režimu.

Výsledky léčby

Na základě publikovaných výsledků a osobních zkušeností je možno říci, že ve věkové skupině 15 – 19 let je 5-leté přežití 65% – 80%. Mezi nádory s menší léčebnou úspěšností se řadí např. osteosarkom, Ewingův sarkom, nádory měkkých tkání nebo mozkové nádory. Naopak příznivé výsledky jsou při léčbě lymfomů (Hodgkinova i non-Hodgkinova typu) nebo germinálních nádorů.

Závěr

Léčebné výsledky u dospívajících stále nejsou na úrovni, které je třeba dosáhnout.



Vzhledem k charakteru a zastoupení jednotlivých nádorů v této věkové skupině je zřejmé, že komplexní péči musí bezvýhradně zajistit specializované pracoviště dětské onkologie od samotného počátku. Další důležitou podmínkou dosažení lepších léčebných výsledků je zapojení do klinických studií a zavádění nových přípravků z kategorie monoklonálních protilátek, antiangiogenních látek nebo přípravků cílených na nádorovou buňku.

Kasuistika (viz. obrázek 1)

Na Kliniku dětské hematologie a onkologie (KDHO) jsme přijali 17 - ti letého pacienta s asi 4 měsíčním zvětšováním varle a asi měsíc trvající únavností, pokašláváním a zhubnutím o 4 kg. Pacient byl vyšetřen na LPPP, kde bylo provedeno rtg plic s nálezem mnohočetného bilaterálního postižení plicní tkáně a pacient byl odeslán na KDHO. Klinické vyšetření odhalilo zvětšené, tuhé a nebolestivé varle o rozměrech 9x8x7 cm. Komplexním přešetřením jsme dále prokázali mnohočetné metastatické postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin a mozku. Současně byly výrazně zvýšeny hodnoty alfa-fetoproteinu (AFP) a beta frakce choriového gonadotropinu (beta-HCG). Pacient podstoupil orchiektomii a histopatologické vyšetření stanovilo diagnózu nezralého germinálního teratomu. Zahájili jsme chemoterapii, při které byla patrná rychlá normalizace nádorových markerů (AFP a beta-HCG). Závěrečné přešetření po ukončení chemoterapie prokázalo inoperabilní mnohočetná residuální metastatická ložiska, která však nevykazovala viabilní aktivitu při vyšetření PET scanem. Plánovaná vysokodávkovaná léčba s následnou autologní transplantací kostní dřeně musela být kontraindikována pro závažnou nefrotoxicitu. Léčbu jsme ukončili v listopadu 2005 a pacient je v dlouhodobé kompletní remisi.

Literatura u autora

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
dovolujeme si Vás pozvat na

4. KONGRES PRIMÁRNÍ PÉČE

kteří se bude konat ve dnech 26.-27. února 2010
v TOP HOTELU PRAHA.

Již tradičně pro Vás krom zajímavých odborných témat (onkologie, genetika, neurologie, cévní onemocnění, dermatologie a polytraumata) bude zajištěn i bohatý společenský program.

Na setkání s Vámi se těší

MUDr. Hana Cabrnová, MUDr. Pavel Neugebauer, MUDr. Václav Šmatlák

Více informací naleznete na www.detskylekar.cz



Ze světa odborné literatury...

Plicní arteriální hypertenze u dětí

Plicní arteriální hypertenze je vzácným onemocněním v dětském věku, z toho jsou jasné dva typy, t.j. idiopatická plicní arteriální hypertenze a plicní hypertenze asociovaná s kongenitálním levo-pravým zkratem. Tyto dohromady tvoří 90% klinických případů. Klinická prezentace idiopatické plicní arteriální hypertenze (familiární a nefamiliární) je v základě nespecifická a variabilní k věku. Plicní vasoreaktivní testy identifikují respondery a nerespondery. Respondeři jsou léčeni kalciovými blokátory a mají dobrou prognosu. Nerespondeři mají velmi limitované přežití, jestliže nejsou léčeni více selektivními plicními arteriálními vasodilatátory. Prostacyclin, antagonist endotelinových receptorů a inhibitor fosfodiesterasy zlepšuje hemodynamiku, funkčnost a toleranci. Pacienti s kongenitálním levo-pravým zkratem a ireversibilní plicní arteriální hypertenzí u Eisenmengerova syndromu mají mnohočetná arteriální postižení. Navzdory velmi vyhraněné intoleranci, klinický průběh umožňuje přežití do 40-60 let, v závislosti na komplexnosti kardiálního defektu. Léčení je založeno na používání všech tří typů selektivních plicních vasodilatátorů jako u idiopatické plicní arteriální nemoci. Zlepšení hemodynamiky, funkčnosti a tolerance jsou shodné u obou skupin diagnostikovaných pacientů. Závěrem možno říci, že plicní arteriální hypertenze je idiopatická nebo asociovaná s kongenitální srdeční vadou u většiny pacientů. Léčení s novými selektivními plicními vasodilatátory vede k hemodynamickému a funkčnímu zlepšení.

Eur.J.Pediatr.Vol.168,č.5,2009,515-522.

Normální neurologický průběh u dvou dětí léčených výměnnou transfuzí

Pacienti s Crigler-Najjar typ 1 onemocnění mají nekonjugovanou hyperbilirubinémii zapříčiněnou kompletní absencí aktivity uridinedifosfate-glucuronosyltransferasy a i bilirubinu přímého. Popisují normální neurologické nálezy u dvou kojenců léčených s výměnnou transfuzí narozených matkám s Crigler-Najjar syndromem. Tito jedinci jsou vystaveni vysokým hodnotám bilirubinu, který se jako nekonjugovaný bilirubin dostá-

vá přes placentu a je potenciálně neurotoxický. Tyto děti měly po porodu provedenou výměnnou transfuzi a bylo možno konstatovat, že v 18 měsících věku byl jejich neurologický vývoj v mezích normy. Ve 4 letech bylo možno konstatovat totéž. Z tohoto je patrné, že intervence může zlepšit prognosu těchto dětí, zvláště pokud je provedena včas.

Eur.J.Pediatr.Vol.168,č.4,2009,s.427-429.

Léčba empyemu u dětí

Incidence plicních empyemů u dětí se v posledních letech zvyšuje. Adekvátní znalosti o léčebných způsobech jsou proto základem pro každého, zvláště klinického pediatra. Na universitní nemocnici v Leuvenu se incidence na 100 000 příjmů zvýšila ze 40 v roce 1993 na 120 v roce 2005. Výběr terapie je stále tématem diskuzí. Je to většinou zapříčiněno nedostatkem randomizovaných studií, ale i nedostatkem v užívané terminologii. Proto v práci se snaží definovat empyem a komplikované a nekomplikované parapneumonické effuze. Navzdory efektivním antibiotikům a dětskému vakcinačnímu programu, parapneumonické efuze jsou stále velkou neznámou. Uvádějí, že z nedávno publikované práce ze souboru 540 dětí s pneumonií mělo 28% parapneumonické effuze. Streptococcus pneumoniae je stále důležitým patogenem. Jen specifické serotypy v očkovacích vakcínách nejsou zcela dořešeny. Tyto effuze bývají zvláště u chronicky nemocných dětí. Parapneumonické effuze jsou kolekce pleurální tekutiny vyvíjející se sekundárně z bakteriálních infiltrátů. Parapneumonické effuze jsou exsudáty, kde si autoři všimají v tomto exsudátu hodnot LDH, proteinů a glukosy. Pokud má pleurální tekutina pH pod 7,27, koreluje s vytvářením fibrinových sept a vyžaduje intervenční terapii. Pokud tato hodnota je pod 7,2, pak toto vyžaduje re-intervenční terapii. Všimají si také přínosu sonografie, RTG, CT a magnetické rezonance. Další kapitolou je optimální léčba. Ze začátku vždy intravenosní, která musí mít za cíl sterilizaci pleurální tekutiny a normální plicní funkce. Antibiotika, drenování, fibrinolýza a případně chirurgické řešení. Neustupující

teploty vedou někdy lékaře místo razantní drenáže k exotickým antibiotikům. Také je ve velkých studiích známo, že 79% dětí má v kultuře Streptococcus pneumoniae. I tam, kde není prokázán kultivačně pneumokok, lze polymerázovou reakcí prokázat pneumokokové DNA. Citlivost na PNC zůstává stále dobrá. Hemofilus je řídkým nálezem a zlatý stafylokok dokladem sekundární kontaminace. Musíme myslet i na Mycobacterium tuberculosis. Antistafylokoková antibiotika se přidávají jen u pneumonií s vývojem k nekrotisující pneumonii. Intravenosní antibiotika dávají ještě 5-7 dní po vymizení teplot. Celková doba intravenosních antibiotik obnáší v průměru 22 dní. Další používanou metodou je video-asistovaná torakoskopie, která však nikdy nesmí být doporučována v prvních dnech onemocnění. Guidelines jsou doporučována na konci této práce.

Eur.J.Pediatr.Vol.168,č.6,2009, s.639-645.

Prospektivní studie na nesprávné podávání antibiotik

Rozumná preskripce antibiotik má být cílem našich postupů. Proto autoři provedli multicentrickou studii u 1320 dětí, které byly navštíveny. Sledovalo se především užívání antibiotik u infekcí dolního respiračního traktu a u bronchiolitid. 58% dětí z tohoto vzorku prodělalo ve sledovaném období jedno z uvedených onemocnění. Pediatři v Bejrútu předepsali antibiotika u 21% onemocnění dolního respiračního traktu a ve 45% bronchiolitid. Antibiotika podávaná neindikovaně byla především u dětí z nižších sociálních skupin s nižší možností edukace a menší podávání antibiotik bylo spojeno se soukromými klinikami. Antibiotická rezistence se zvyšuje zvláště na pneumokoky a hemofily. Také upozorňují, jak je neefektivní orální aplikace antibiotik v kojeneckém věku. Zpráva z této studie může sloužit k metodickým pokynům na ministerstvu.

Eur.J.Pediatr.2009,168,667-672

Ve spolupráci s firmou Mucos Pharma připravil MUDr Jiří Liška, CSc.



Aktuality...

Místo výměny kloubů bude stačit „očkování“

Nadějí pro tisíce lidí, kteří trpí urputnými bolestmi zdegenerovaných kloubů a čekají na jejich výměnu za umělé, je nová metoda léčby nazývaná orthokine.

Pacienty má zbavit bolestí vyvolaných zánětem a oddálit výměnu kloubu, nebo jí dokonce zcela zabránit. V čem léčba spočívá? Zjednodušeně řečeno v „očkování“ kloubu unikátně kultivovaným sérem získaným přímo z krve pacienta.

„Krev odebíráme do speciálních zkumavek s průsvitnými kuličkami vyvinutými německým ústavem molekulární ortopedie. Jejich složení je tajné. Ale obsahují látky, které simulují zánět v kloubu, a krev při styku s nimi začne produkovat protilátky. Po devíti hodinách obsahuje sérum až 140krát více protizánětlivých látek, než máme běžně v krvi,“ vysvětluje ostravský traumatolog Ladislav Lukáč, který včera jako první aplikoval první ze série šesti injekcí čtyřem pacientům z Ostravy, Bohumína, Plzně a Irska.

„Irové, které jsem poznal v klubu pacientů s artrózou, jezdí za touhle metodou do Londýna a mluví o ní jako o zázraku. I já věřím, že se díky ní vrátím k normálnímu životu,“ řekl šestadvacetiletý Jiří Matýsek, který trpí porúrazovou artrózou kotníku. Léčbu nehradí pojišťovny, cena je v Evropě stejná, 1 200 eur.

Zdroj: Dnes 23.10. 2009

Na stopě smrtící „únavy“

Američtí vědci našli slibného kandidáta na původce tzv. chronického únavového syndromu.

Nad svým objevem může vědec říct leccos, ale prohlášení Judy Mikovitzové rozhodně patří k tomu originálnějšímu: „Nemůžu se dočkat, až to povím svým pacientům. Z toho jim spadne čelist,“ řekla americká odbornice působící v nevadském Renu, jejíž specialitou je tzv. chronický únavový syndrom.

Nadšení americké lékařky nezná mezí i přesto, že její objev se netýkal léku na tuto nemoc. Její tým (snad) teprve objevil původce tohoto záhadného onemocnění.

Syndrom, jehož plný medicínský název zní benigní myalgická encefalomyelitida / chronický únavový syndrom (ME/CFS), je totiž i přes svou mediální známost bohužel nemoc spíše neznámá. Přitom jí podle odhadů trpí přibližně každý dvoustý padesátý obyvatel světa.

Ve valné většině případů se ME/CFS diagnostikuje až vyloučením jiných onemocnění s podobnými příznaky. Mnozí lékaři dodnes pochybují o tom, zda skutečně jde o nemoc. V posledních letech však přibývá důkazů, že jde opravdu o organické onemocnění (u pacientů se například objevují často jisté „varianty“ genů nebo pokles počtu některých imunitních buněk). Posledním hřebem do rakve pochybností o existenci ME/CFS by pak mohl být objev Mikovitzové a jejích kolegů.

Její tým publikoval v časopise Science studii, podle které se v 68 ze 101 vzorků krve pacientů diagnostikovaných s ME/CFS našly stopy retroviru označovaného zkratkou XMRV (z anglického xenotropic MLV-related virus), který je příbuzný myšímu viru způsobujícímu leukemii. Virus byl nalezen jen v osmi z 217 kontrolních vzorků zdravých pacientů.

Publikované výsledky údajně posilují i výsledky zatím ve vědeckém tisku nepopsaných dalších vyšetření. V nich se podle Mikovitzové ukázalo,

že protilátky vůči XMRV má v těle 95 procent nemocných (a čtyři procenta zdravých). Navíc se vědcům podařilo v tkáňové kultuře ukázat, že virus dokáže aktivně napadat některé tělní buňky. Konkrétně šlo o některé druhy imunitních buněk. I když výsledky takovýchto zkoušek nelze považovat za naprosto věrný obraz situace v živém těle, odpovídá poznatek nečekaně dobře medicínským pozorováním. Podle nich pacienti s ME/CFS mají obvykle oslabený právě imunitní systém.

Neznamená to ovšem, že by případ byl definitivně rozsouzen.

„Jen na základě této studie nelze říci, jestli je virus XMRV skutečně původcem této nemoci, nebo jenom využívá oslabené imunity pacientů s ME/CFS,“ konstatuje Jiří Hejnar z Ústavu molekulární genetiky AV ČR. Souvislost je ovšem podle jeho názoru velmi nápadná.

Virus ze známé rodiny Virus XMRV navíc patří mezi tzv. retroviry. Jejich nejznámějším zástupcem je virus HIV, jehož účinky na lidský imunitní systém jsou dostatečně známé. Různé složky imunitního systému ostatních živočichů mohou napadat i jiné viry z této skupiny.

Virus XMRV byl identifikován v roce 2006 a od té doby byl v některých studiích spojován s výskytem jistých forem rakoviny prostaty. Stejně jako HIV se i XMRV patrně dostal na člověka z jiného živočišného druhu - v tomto případě šlo ovšem o nějakého hlodavce, pravděpodobně myš. „Nevíme ale, jak se virus na člověka přenesl,“ říká Jiří Hejnar.

A nedá se čekat, že by v dané oblasti probíhal v nejbližší době soustavný výzkum. „Na studium virové zátěže divokých hlodavců, který rychle nepřinese využitelné medicínské znalosti, se grant shání těžko,“ konstatuje realisticky Jiří Hejnar.

Přesto je jasné alespoň něco. Předek viru XMRV kdysi (asi před milionem let, uvádí současné odhady) pronikl do genomu onoho zatím neznámého hlodavce a stal se součástí genetické informace druhu. (Skupina retrovirů se vymezuje právě schopností proniknout do DNA hostitele.) K přenosu z hlodavce na člověka pak nejspíše došlo vícekrát. Možná tak, jak tomu bylo i v případě HIV (viry HIV-1 a HIV-2 vznikly nezávisle).

Ovšem virus XMRV se od HIV liší v míře genetické variability. Různé izoláty XMRV se navzájem podobají více než jednotlivé infekční částice viru HIV od jediného pacienta. Původně myší XMRV se pak patrně lidskému hostiteli přizpůsobil (získal schopnost množit se v našich buňkách) teprve nedávno.

Evoluce XMRV proběhla metodou pokus/omyl: „Retroviry jsou nastaveny tak, aby při množení - při kopírování své genetické informace - dělaly chyby. Při mezidruhovém přenosu se může stát, že některé zmetky budou v novém prostředí životaschopnější než původní virus,“ vysvětluje Jiří Hejnar.

Nebezpečný chudáček „Tváří v tvář velmi přesvědčivým výsledkům Mikovitzové je těžké nepropadnout jejímu nadšení. Ale bude lepší ještě nějakou dobu počkat,“ říká Hejnar. „Na výzkum viru se teď nepochybně vrhne celá řada různých týmů. Do půl roku bychom měli vědět víc,“ dodává.

Pokud se ovšem skutečně přímá souvislost mezi XMRV a nemocí ME/CFS potvrdí (byť XMRV třeba nemusí být jediným původcem nemoci, ale jenom jedním z více faktorů při jejím vzniku), čeká vědce celá řada otázek. A některé z nich budou velmi nepřijemné.

Například: Jak se virus přenáší? „Rozhodně ne jako chřipka, proti jejímu viru jsou všechny retroviry jen slabě infekční,“ tvrdí Hejnar. Přesto je teoreticky možný např. přenos tělními tekutinami. „Půjde ale patrně o me-



chanismus vyžadující dlouhodobou expozici," říká český odborník. Obavy vzbuzuje i fakt, že v prvním výzkumu měla virus i přibližně čtyři procenta zdravých. Co to pro snad stamiliony infikovaných znamená? To není vůbec jasné.

Jak řekla Mikovitsová časopisu Nature: „Je to děsivá chvíle. Ale úžasná.“

Zdroj: LN 27. 10. 2009

Vakcína, která zastaví nádor

V laboratořích motolské nemocnice vyrábějí látku proti rakovině. Její výroba může začít ve velkém.

Nejdříve viděli lékaři svůj úspěch pod mikroskopem, stejně úspěšné byly pokusy na lidských buňkách v laboratoři, překvapivé výsledky má i jejich první pacient.

Novou vakcínu, která dokáže zastavit rakovinu, už rok vyrábějí v superčistých laboratořích pražské nemocnice v Motole. Ale až teď, v dubnovém čísle prestižního lékařského časopisu *Clinical Immunology*, se o ní dozvěděl celý svět. „Nyní připravujeme žádost pro klinické zkoušení,“ říká přednostka Ústavu imunologie motolské nemocnice a 2. lékařské fakulty Jiřina Bartůňková, která výzkum vede.

Jde o unikátní metodu, na které Češi pracovali deset let. Jejich prvním pacientem byl jeden ze zaměstnanců fakulty. „Začali jsme léčit kolegu, který prodělal rakovinu prostaty. K nám se dostal až ve stadiu, kdy mu lékaři už prakticky nedávali naději. Má za sebou rok léčeni a jeho stav je stabilizovaný. Nádor se dál nerozvíjí,“ říká Bartůňková.

Vakcína zabírá podle studií provedených dosud celosvětově na řadu nádorů - při léčbě melanomu, střeva, vaječníku nebo leukemie. „Především u těch nádorů, o nichž víme, že se vracejí. Terapie používané v onkologii sice většinu nádorových buněk zlikvidují, ale přesto jich občas nepatrné množství zbude. Právě z těch zbylých buněk se může za nějaký čas vyvinout nový nádor,“ říká Radek Špíšek, který studoval tuto problematiku na Rockefellerově univerzitě v New Yorku. Až ve chvíli, kdy hrozí, že se rakovina vrací, začínají lékaři s léčbou nádorovou vakcínou.

Vakcína z vlastního nádoru Jak funguje? Nádor si roste a imunitní systém ho nevidí. Smyslem léčby je tedy naučit buňky, jak rakovinu rozpoznat.

Pro každého pacienta se tak musí vakcína „ušít na míru“, z jeho vlastních buněk a jeho vlastního nádoru.

„Vypadá to tak, že od pacienta, který má nádorové onemocnění, vezmeme krevní buňky i část nádoru. Z buněk vypěstujeme specifické buňky, které mají výbornou vlastnost nádor vyhledávat, a v téže zkumavce je smícháme s nádorem. Pomocí chemických látek probudíme tyto buňky, aby začaly s nádorem bojovat,“ vysvětluje Daniela Rožková, vedoucí superčistých laboratoří, kde se vakcína připravuje.

Aktivní buňky tak najdou nádor a jako prstenec jej obklopí. Někdy ho sice nezničí úplně, ale nádor už se nemá šanci rozvíjet a stav pacienta se tak na dlouhou dobu stabilizuje.

Velkou výhodou léčby je, že nemá žádné vedlejší účinky jako například chemoterapie, která výrazně devastuje organismus. Pacient nehubne, neztrácí vlasy ani mu nebývá špatně. „U melanomu se někdy odbarví na různých místech těla kůže, zmizí část pigmentu. To je ale vše,“ říká Bartůňková.

Na podobném principu vyvíjejí vakcíny proti rakovině i některé laboratoře v Evropě. V České republice ji motolská nemocnice připravuje jako první. Lék pro nevyčísitelné nádory Postup je časově i technicky náročný, a tak v superčistých laboratořích vyrobí jednu vakcínu týdně. „Za rok jsme schopni udělat asi padesát vakcín, i když zvýšíme tempo na maximum, může to být dvojnásobek. Teď už je ale výzkum ve stadiu, kdy výroba vakcín může běžet ve velkém. Brzdí ji jen kapacita laboratoří a omezené finanční prostředky,“ říká přednostka.

Její klinika tak už jedná s biotechnologickou firmou, která by mohla ve výrobě vakcín pokračovat ve větším počtu. Podmínkou je zcela nadstandardní hygienické vybavení - do superčistých prostor může výzkumník pouze ve speciálním nepropustném obleku.

Jedna vakcína pacientovi vystačí na celý rok. „Injekce se dávají zhruba po šesti týdnech, roční léčba vyjde asi na sto tisíc korun,“ říká přednostka. I když se částka zdá na první pohled astronomická, není to tak. V Česku se některé druhy injekcí například v biologické léčbě pohybují v mnohem vyšších částkách.

Už v těchto dnech nemocnice připravuje návrh, aby výlohy za léčbu nádorovou vakcínou hradily zdravotní pojišťovny.



ORION
DIAGNOSTICA *Vám přeje*
krásné prožití vánočních svátků,
hodně pracovních i osobních úspěchů,
pohodu a hlavně zdraví
v roce 2010

pf 2010



Na klinické zkoušení nové vakcíny budou vybráni pacienti podle určitého klíče. „V této fázi výzkumu bohužel ještě nejde, aby se nám lidé sami hlásili,“ říká přednostka. Ale už teď má rozmyšleno, komu budou injekce pomáhat nejdříve.

„Snažíme se do plánu zahrnout zejména pacienty s nádory po klasické léčbě, u nichž ze zkušeností víme, že se prakticky ve všech případech vrátí. Tam má vakcína šanci na nejvyšší účinnost. Do budoucna se zaměříme také na dětské nádory, například neuroblastom, což je zhoubný nádor, který se málokdy podaří vyléčit. Takto nemocné děti nemají dnes moc šanci,“ říká Špišek.

Zdroj: Dnes 2.5. 2009

Rakovina mezi salátem a steakem

Výskyt rakoviny u vegetariánů je obecně menší než u zbytku populace, ale netýká se to všech forem tohoto onemocnění.

Vegetariánství si za svůj životní styl lidé vybírají z nejrůznějších důvodů: etických, náboženských, někdy také enviromentálních či ekonomických. Britští a novozélandští lékaři se pokusili zjistit, jestli by k řadě těchto dobrých důvodů nedal přiřadit další: rakovina.

Připravili proto velkou statistickou studii, které se nakonec zúčastnilo 61 566 mužů a žen z britských ostrovů. Pro účely své práce je lékaři rozdělili do několika skupin podle vztahu ke konzumaci masa: na dvacetitísícovou armádu vegetariánů, asi osm tisíc konzumentů výhradně ryb a třicetitísícovou kontrolní skupinu těch, kteří si neodeprou žádné maso. Účastníky pak vědci přibližně 12 let sledovali.

Podle výsledků zveřejněných v časopise British Journal of Cancer se během této doby u sledovaných lidí objevilo 3350 případů rakoviny. Z toho 2204 připadlo na konzumenty masa, 317 na ty, kteří jedí jen maso rybí, a 829 na vegetariány.

Vědci pak dále porovnávali výskyt jednotlivých typů rakoviny, jež mají odlišné příčiny. Zároveň také z údajů „odfiltrovali“ faktory, které se složením stravy bezprostředně nesouvisí: například vliv kouření, věku nebo tělesné váhy.

Protože vegetariáni měli obecně nižší index tělesné hmotnosti, méně kouřili, pili alkohol a také se více hýbali, rozdíl způsobené (zřejmě) jen odlišnou stravou nejsou tak velké, jak by se mohlo na první pohled zdát. Po „odfiltrování“ se mezi odpírači masa vyskytlo o 12 procent méně případů rakoviny než u jeho milovníků. U jedlíků ryb to bylo o 18 procent méně.

Mnohem větší byly rozdíly při srovnání účastníků studie podle typů rakoviny. Výrazně méně trpěli vegetariáni především rakovinou žaludku, močového měchýře a také mnohočetným myelomem postihujícím krevní buňky. Milovníkům ryb se tyto druhy rakoviny tolik nevyhýbaly. V případě rakoviny žaludku je to nepochybně tím, že konzumace masa zvyšuje riziko tohoto (byť relativně vzácného) onemocnění. V ostatních případech může být mechanismus podobný. Možné je i to, že zelenina nás nějakým způsobem chrání.

Kupodivu se ale podle studie zdá, že jeden typ nádorového onemocnění má políčeno právě na vegetariány: rakovina děložního krčku. Ženy vegetariánky (i ty, které jedly ryby) ji měly dvakrát častěji než „masožroutky“. Protože tento druh rakoviny souvisí s výskytem běžného viru, nabízí se hypotéza, že imunitní obrana vegetariánek je narušena. Počet celkových případů v rámci studie ovšem nebyl příliš velký. Není tedy vyloučeno, že šlo jenom o náhodu, upozorňují autoři studie.

U nejčastějších rakovin (například střev) nebyly ale rozdíly výrazné. Sami autoři studie říkají, že výsledky nejsou tak průkazné, aby se odhodlali mě-

nit současná dietní doporučení preferující vyváženou stravu. Zdá se tedy spíše, že důležité je dbát o svůj životní styl alespoň jako průměrný vegetarián.

Zdroj: LN 2. 7. 2009

Pomáhá kofein proti Alzheimeru?

Kdybychom byli myši, jednu z nastupujících epidemií 21. století – epidemii Alzheimerovy choroby v naší stárnoucí populaci – bychom utopili v černočerné kávě. Naznačují to alespoň výsledky studie z jihofloridské univerzity.

Gary Arendash a kolegové pracovali s několika desítkami myšič „modelů“ Alzheimerovy choroby. Tito hlodavci jsou geneticky upravení, aby se u nich projevovala – ne zcela věrná – nápodoba lidské Alzheimerovy choroby. To bohužel (spolu s řadou odlišností mezi myším a lidským organismem) znamená, že výsledky získané na těchto myšič nelze přímo přenášet na člověka.

Floridské vědci si na hlodavcích potřebovali ověřit hypotézu, která vznikla nad 20 let starou portugalskou statistickou studií. Ta naznačovala, že lidé trpící Alzheimerovou chorobou vypili během 20 let méně kávy než zdraví. Podobné studie jsou však často nespolehlivé, protože je obtížné účinně „odfiltrovat“ řadu dalších vlivů, které mohou mít na výsledky vliv (strava, životní styl atp.).

Arendashův tým chtěl kofeinovou hypotézu ověřit v kontrolovaném prostředí laboratoře. Nasadil myším „modelům“ vysoké dávky kofeinu (ekvivalent pěti velkých šálků u člověka). Následně zjistil, že tyto myši mají proti svým neošetřeným kolegyním v krvi výrazně nižší množství bílkovin beta-amyloidů. Ty jsou podle stávající hypotézy příčinou vzniku choroby. Myši na kofeinu se po dvou měsících dostaly na mentální úroveň stejně starých myši bez projevů demence (ve věku, který odpovídá 80 letům u člověka).

Vědci nyní chtějí získat grant pro podobný výzkum u lidí. Až pokud se výsledky (a to hned několikrát) potvrdí na lidských „subjektech“, můžeme začít svou kávu pít s vědomím, že jde o víc než jen příjemnou vzpruhu.

Zdroj: LN 7. 7. 2009

Chilli a nesmělé anestetikum

Výzkum léku proti bolesti využil neobvyklou vstupní bránu do nitra buňky.

Spojení pálivého koření a anestetika má umožnit lokální umrtvení bez vedlejších účinků, což je vhodné třeba pro rodičky.

Jistě znáte ten nepříjemný pocit, kdy se vám po lokální anestezii zdá, jako by vám část těla nepatřila a stala se cizím předmětem. Aby nás totiž používaná anestetika zbavila bolesti, zasáhnou i všechno okolo umrtvené tkáně. Anestetika proniknou do všech neuronů v dané oblasti a zablokuje tzv. sodíkové kanálky těchto buněk. To jsou molekuly v ochranné membráně buňky, které umožňují přenos nabitých částic (sodíkových iontů) dovnitř a vně buňky. Tyto nabitě částice sodíku nám zprostředkovávají všechny vjemy, nejen bolest.

Nedávno se vědcům podařilo zjistit, že neurony přenášející bolest mají specifický podtyp sodíkových kanálků. Od té doby farmaceutické firmy hledají anestetika, která by zabírala jen na tento podtyp.

„Ale teď nám možná otevřely novou cestu chilli papričky,“ uvádí Alexandr Binshtok z Harvard Medical School spolu s kolegy v článku publikovaném v časopisu Nature.



Horká cesta do buňky

Pálení chilli papriček způsobuje látka zvaná kapsaicin. Ta na receptory pro vnímání bolesti (tzv. nociceptory) působí úplně stejně jako zvýšení teploty. Jeho působením se na povrchu buňky otevře kanálek označovaný jako TRPV1.

Ten mají jenom buňky, které zprostředkovávají bolest. Kanálek se otevře i v případě, že teplota přesáhne pro člověka snesitelnou hranici 42 °Celsia. Nastartuje se tak kaskáda, která vede až k pocitu horka v našem vědomí.

Účinek kapsaicinu na TRPV1 nociceptorů je známý. Chillí papričky fungují jako klíč, který otevírá cestu do buněk vnímajících bolest.

Pro valnou část anestetik je tento fakt zcela irrelevantní. Dokážou totiž snadno proniknout buněčnou membránou i bez pomoci podobného klíče.

Ale Binshtok s kolegy sáhl po neobvyklém anestetiku. Jmenuje se QX-314, má kladný náboj, a tak do buňky pronikne jedinečným iontovým kanálkem. Ten si ovšem QX-314 sama neotevře. Látka zůstává za dveřmi buňky a je zcela neúčinná.

Až kombinace kapsaicinu jako klíče a „stydlivého“ QX-314 tedy otevírá cestu k žádanému účinku: odstranění bolesti. QX-314 „obejde“ buněčnou membránu, aby pak zablokoval sodíkové kanálky zevnitř. Vědci to zatím ověřili pouze při pokusech s laboratorními potkany. Podání samotného anestetika nemělo účinek. V kombinaci s kapsaicinem potkani asi dvě hodiny méně reagovali na bolestivé podněty, ale jejich pohyblivost se nesnížila. Pokusy na lidech mají přijít asi za dva roky. Až jejich výsledek definitivně rozhodne o perspektivách této metody.

Látku s podobnými účinky by ocenily rodičky. Nemusely by si při porodu vybírat mezi bolestí a ztrátou citu. Ale využití by bylo samozřejmě širší. „Je to elegantní myšlenka,“ okomentoval práci pro server časopisu Science neurofyziolog Science David Julius z Univerzity of California. Jen si klade otázku, jestli utišující účinky anestetik překonají dráždivé účinky kapsaicinu. Problém přiznává nepřímo i Binshtok, který hledá za kapsaicin náhradu s podobnými účinky.

Jiní komentáři poznamenávají, že pokud se objeví opravdu prokáže, jeho význam bude větší než vývoj nových prostředků proti bolesti. Strategie by se dala využít například pro cílený transport

Bolesti bychom se ve vlastním zájmu asi nikdy úplně zbavit neměli. Chrání totiž náš život. Ale rozhodně jsou v životě chvíle, kdy by člověk „radši umřel“. Není divu, že léčbě bolesti se věnovala a věnuje velká pozornost. Ale vždy je co zlepšovat, jak dokazuje objev tisícího prostředku, který by měl odstranit nepříjemné vedlejší účinky lokální anestezie. Anestetikum QX-314 se do buňky nemůže dostat skrze buněčnou membránu. Cestu mu musí uvolnit kapsaicin, pálivá látka z chilli papriček, který otevřel iontový kanálek (označovaný TRPV1). Když se anestetikum dostane do buňky, zablokuje sodíkový kanál, který zprostředkovává spojení buňky se zbytkem těla. Novinka postupu tkví v tom, že kanál TRPV1 se objevuje pouze na neuronech v nociceptorech (receptorech vnímajících bolest). Při kombinaci kapsaicinu a QX-314 by tak nemělo dojít ke ztrátě citu v „umrtvené“ části těla. Pouze ke ztrátě vnímání bolesti.

Zdroj: LN 5. 10. 2007

Život probouzí vápníková bouře

Zásadu, že vše živé pochází z vajíčka, vyslovil britský učenec William Harvey už v 17. století. Přesto obestírá oplození a počátky embryonálního vývoje celá řada záhad a proměna vajíčka v embryo představuje jeden z nejužasnějších jevů, jaké lze v přírodě pozorovat.

Tým japonských vědců vedený Keitou Oshumim z tokijské techniky popsal na stránkách týdeníku Nature bílkovinu, která odemyká vajíčku cestu k proměně v embryo. Nezávisle na nich dospěl ke stejnému výsledku i laureát Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 2001 Tim Hunt z britského Cancer Research spolu s japonským kolegou Satoru Mochidou.

Startovní výstřel, kterým je zahájen vývoj embrya, vnáší do vajíčka spermie. Průnik spermie rozkolísá uvnitř vajíčka hladiny vápníku. Bouřlivé změny v koncentraci vápníkových iontů připomínají vlnobití a mobilizují řadu enzymů. Jejich účinkem se pak vajíčko promění v embryo a donutí jej k překotnému dělení buněk. Více než deset let se zdálo, že signál v podobě vápníkového vlnobití zprostředkovává početné smečce enzymů jediná bílkovina označovaná zkráceně jako CaMKII.

Hunt s Mochidou a Oshumiho tým objevili druhou bílkovinnou molekulu, která ve vajíčku „překládá“ povely vápníkového vlnobití do řeči, na kterou slyší další enzymy. Bílkovinným klíčem odemykajícím vajíčku cestu k vývoji v embryo je enzym kalcineurin.

Podobně jako CaMKII je i on povoláván do služby rozkolísanými hladinami vápníkových iontů. Jeho úlohy jsou ale opačné. Oba enzymy se vzájemně doplňují. Cestu od vajíčka k embryu nehlídá jen zámek, který se otevírá klíčem bílkoviny CaMKII. Neméně důležitý je i druhý zámek odemykaný kalcineurinem.

Japonský i britský tým pracoval s vajíčky africké žaby drápatky. Nešlo o náhodnou volbu. Žabí vajíčka měří v průměru několik milimetrů a skýtají mnohem více materiálu na biochemické analýzy než podstatně menší vajíčka savců. Sehrává kalcineurin stejně důležitou roli i u dalších obratlovců včetně člověka? Zřejmě ano. Procesy rozhodující o oplození a vývoji embrya jsou u všech obratlovců velice podobné. Proto považují odborníci objev role kalcineurinu při oplození žabích vajíček za převratný.

Důležitost procesů spojených s oplozením si často uvědomujeme až ve chvíli, kdy je jejich jemné předivo narušeno a spermie vajíčko neoploďní nebo se embryo správně nevyvíjí. Různé formy neplodnosti trápí v ekonomicky rozvinutých zemích každý pátý pár. Jejich příčiny bývají různorodé. Nelze vyloučit, že k nim patří i špatná funkce kalcineurinového „klíče“.

Objev druhého enzymatického „startéru“ embryonálního vývoje pomůže i biotechnologům. Například při klonování zvířat, jehož účinnost zůstává zoufale nízká a narozené klony trpí řadou neduhů.

Zdroj: LN 5.10. 2007

Za ucpávání cév může stres

Záhadu krevních sraženin vyřešily pokusy na geneticky upravených myších.

Ateroskleróza trápí prakticky každého, kdo už oslavil dvacáté narozeniny. Největší riziko spojené s touto civilizační chorobou představuje vznik krevních sraženin, které ucpávají životně důležité cévy. V konečném důsledku může sraženina vyvolat například infarkt nebo mozkovou cévní příhodu. Nebezpečné sraženiny se nevytvářejí všude. Vznikají jen na dvou z každé stovky míst cévy poškozených aterosklerózou. Američtí lékaři nyní odhalili tajemství vzniku těchto „Achillových pat“ krevního oběhu.

Ateroskleróza nastupuje nenápadně. V buňkách hladké svaloviny ve stěnách cév se nejprve usazují tukové kapénky. V této fázi není céva zúžena a přítomnost tuků prozrazuje jen světlejší zbarvení cévy. Následně se tuky a cholesterol ukládají i mimo svalové buňky, v cévní stěně se hromadí vápenaté soli. V této „usazenině“, kterou lékaři označují jako aterosklerotický plak, dochází k zánětu a některé buňky hynou. Céva se začíná zužovat.



Mrtvé buňky jako žhavé magma Nejnebezpečnější procesy nastoupí jen v těch místech cévy, kde plak pukne a odhalí ložisko odumřelých buněk. Do takto narušeného místa prorůstají krevní kapiláry, usazují se tu další vápenaté soli. Na „prasklém“ plaku se sráží krev a vytváří se chuchvalec schopný menší cévu zcela uzavřít.

Lékaři se snaží srážení krve v cévách potlačit, ale donedávna nevěděli, jaké procesy je spouštějí. Puknutí masy usazené na stěně cévy je nevypočitatelné jako sopečná erupce. Významná role přitom patří mase mrtvých buněk, která číhá pod povrchem cévy a podobá se žhavému magmatu v nitru dřímajícího vulkánu. Mrtvé buňky v nitru aterosklerotického plaku uvolňují do okolí látku, jež narušují povrch plaku, oslabují jej a zvyšují riziko jeho prasknutí.

Tým lékařů vedený Irou Tabasem z newyorské Columbia University došel k závěru, že masovou smrt buněk v cévě stíženě aterosklerózou má na svědomí stres. Stresované buňky v aterosklerotickém plaku produkují velká množství bílkoviny CHOP, která ovládá funkci řady genů. Nabuzení těchto genů vede k masakru svalových buněk ve stěně cév.

Tabas to dokázal pokusem na myších, které měly metodami genového inženýrství zablokovan gen pro bílkovinu CHOP a dostávaly potravu s vysokým obsahem tuku. Tato dieta vyvolává u myši aterosklerózu včetně tvorby nebezpečných krevních sraženin. Myši postrádající bílkovinu CHOP však měly plaky ve stěnách cév mnohem menší. V nitru plaků jim neodumíraly ve velkém buňky a také riziko tvorby krevních sraženin se dramaticky snížilo.

Razantní účinek vyblokování genu pro bílkovinu CHOP popsán Tabasovým týmem ve studii zveřejněné významným vědeckým časopisem *Cell Metabolism* představuje bezpochyby dobrou zprávu.

„Skutečnost, že jsme byli s to odhalit gen kódující bílkovinu s tak dramatickým účinkem na smrt buněk v aterosklerotických placích, nás příjemně překvapila,“ přiznal Ira Tabas. „Očekávali jsme, že se na smrti buněk podílí mnohem více procesů a příspěvek každého z nich bude poměrně malý. Bílkovina CHOP a procesy, které v buňkách spouští, se ukazují jako vhodný cíl pro léky, které by zabránily nebezpečným procesům uvnitř aterosklerotických plaků.“

Tabas už vytypoval několik slibných látek, které by se mohly při léčbě aterosklerózy uplatnit právě díky jejich efektu na bílkovinu CHOP.

Stresované buňky zvýší produkci bílkoviny, která ovládá funkci řady genů. Jejich nabuzení vede k masakru svalových buněk ve stěně cév

Zdroj: LN 29. 5. 2009

■ Nová mutace viru. Nová hrozba?

Prasečí chřipka – Evropu vyděsily zprávy o nové nebezpečné mutaci. Očkování však prý stále funguje.

Pandemie „prasečí chřipky“ ještě nedosáhla vrcholu a už přichází znepokojující zpráva z Norska. Existuje prý nová mutace viru, která je životu nebezpečnější než dosud se vyskytující typy prasečí chřipky. Ve Velké Británii se navíc objevilo několik případů zcela jiného typu viru, který nereagoval na lék tamiflu.

Další důvod ke znepokojení, nebo jen další bezdůvodná panika? Zpráva o novém, více smrtícím typu viru H1N1, který se objevil v Norsku, a o případech z Velké Británie, kdy ve Walesu na tamní typ viru nezaúčinkoval všeobecně používaný lék tamiflu, se o víkend staly jedněmi z nejčtenějších zpráv po celém světě. Děje se tak ve chvíli, kdy se epidemie šíří z Evropy do Asie a kdy většina západních států začíná hromadně očkovat obyvatelstvo nebo alespoň jeho nejvíce ohrožené skupiny. Norský ústav veřejného zdraví už v pátek večer oznámil, že objevil po-

tenciálně významnou mutaci. „Mutace by mohla ovlivnit schopnost viru proniknout hlouběji do dýchacího systému, takže by mohla zapříčinit závažnější onemocnění,“ uvedl ústav. Norští experti ale dodali, že nemají důvod se domnívat, že by změna virového kmenu měla vliv na účinek očkovacích vakcín či antivirových léků. O novém typu viru prasečí chřipky však stále není jasné, zda se přenáší z člověka na člověka. V Norsku zemřelo na prasečí chřipku už 23 lidí, což je vzhledem k jednomu z nejvyspělejších zdravotnictví světa poměrně vysoké číslo.

Pochybnosti o tom, zda mutace viru, jejíž výskyt vědci očekávali, nečiní očkování velké části populace nesmyslným, už některé renomované autority o víkend vyvracely. „Přestože byly v Norsku zjištěny tři případy výskytu mutace H1N1, současná vakcína bude úspěšná,“ prohlásil šéf francouzského zdravotnického úřadu Didier Houssin. „Vakcína je spolehlivá a lidé se mohou nechat očkovat tak, jak to navrhuje vláda,“ dodal šéf francouzského úřadu.

Podobného mínění je podle ČTK i Světová zdravotnická organizace (WHO). Podle WHO, která jinak přistupuje k „prasečí chřipce“ velice opatrně, se totiž podobná mutace jako v Norsku objevila i v jiných zemích včetně Číny a USA. Našla se i u pacientů s méně vážnými příznaky, naopak u obětí se nepotvrdila. WHO uvedla, že na pozmeněný chřipkový kmen účinkují antivirové léky a očkování. Podle ní je „význam nálezu pro veřejné zdraví zatím nejasný“.

Proti „panice“, kterou právě v souvislosti s prasečí chřipkou pomohla WHO vytvořit, se ale současně ozývá stále více hlasů. Ruské ministerstvo zdravotnictví například v minulých dnech autoritativně prohlásilo, že podle jeho zjištění umírá na prasečí chřipku zcela stejný, tedy jen malý počet nakažených, tak jako na „obyčejnou sezonní chřipku“. A že drtivá většina lidí, kteří na onemocnění zemřeli, měla ještě jiné, závažné komplikace.

Na internetu se také objevuje stále více specializovaných blogů a diskusních fór, na nichž renomované kapacity varují před globálně se šířící panikou a celosvětově prosazovaným očkováním proti prasečí chřipce. „V současné době většina zdravotních autorit souhlasí s tím, že varianta H1N1 je zcela mírná, že u většiny osob (99,9 procenta) má onemocnění krátký a mírný průběh,“ tvrdí na jednom z nich například profesor Russel Blaylock z Mississippi ve Spojených státech. Navíc dodává, že země na jižní polokouli už prošly obdobím, kdy se tam očekával vrchol chřipkové pandemie – bez toho, aniž by se tam výrazně zvýšil počet nemocných, či úmrtí na chřipku.

Zatím jen 7500 úmrtí Také oficiální čísla, která k šíření prasečí chřipky vydalo včera Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí, nejsou nijak děsivá. Ve světě zatím zemřelo na prasečí chřipku a komplikace s ní spojené na jen 7500 lidí. V zemích EU centrum podle ČTK k včerejšímu ránu evidovalo 611 mrtvých, v celé Evropě přes 700. Nejhůře postiženou v EU i v celé Evropě zůstává Velká Británie, ale i tam zemřelo „pouze“ 215 osob.

Zdroj: LN 23. 11. 2009

■ Koření kari dokáže likvidovat rakovinné buňky, zjistili vědci

Směs koření kari, jeden ze základních kamenů indické kuchyně, je nejen vynikající na chuť, ale také prospívá zdraví. Skupina irských vědců zjistila, že jedna ze složek kari dokáže zabít buňky způsobující rakovinu jícnu. Konkrétně jde o látku jménem kurkumin, což je přírodní žluté barvivo, které se získává z oddenku kurkumy dlouhé (a dalších jí příbuzných rostlin).



Kurkuma je součástí kari, právě ona voňavé směsi koření dodává charakteristickou žlutou barvu.

Naděje na nový lék Molekuly kurkuminu dokázaly při laboratorních testech do čtyřadvaceti hodin začít zabíjet nádorové buňky. A co víc, ještě je „přinutily“, aby se – velmi zjednodušeně řečeno – likvidovaly samy. S objevem přišel vědecký tým z Centra pro výzkum rakoviny v Corku a své závěry publikoval v odborném časopisu British Journal of Cancer. Podle šéfky týmu Sharon McKennaové dává zjištění naděje, že by se kurkumin mohl v budoucnu používat jako účinná látka do léků proti rakovině jícnu.

Kari proti Alzheimerovi Že je kari zdravé, samozřejmě není úplně nová zpráva. O jeho protirakovinném „umění“ se mluví už delší dobu.

Co je tedy na irské studii tak důležitého? Právě naděje, že by se z kurkuminu mohly vyrábět medikamenty.

Rakovina jícnu ročně po světě zabije přes půl milionu lidí. Na rozdíl od některých jiných druhů nádorů navíc není šance na vyléčení nikterak vysoká – za posledních pět let se podle různých zdrojů pohyboval podíl vyléčených mezi dvanácti a jedenatřiceti procenty.

Američtí vědci také už před dvěma lety zjistili, že kurkumin stimuluje buňky imunitního systému a působí proti Alzheimerově chorobě. Závěr je tedy jednoduchý: jezte hodně kari.

Zdroj: Dnes 11. 11. 2009

Nechte novorozenata křičet. Učí se řeči!

Pokud dokážete mluvit cizím jazykem s přesvědčivým přízvukem, tak jste – s výjimkou několika málo dítek štěstěny – nejspíše strávili dlouhou dobu v cizích zemích, nebo naopak doma učením. Přízvuk si totiž žádá čas. Naznačuje to i německá studie, podle které na svém přízvuku v mateřštině začínají děti pracovat prakticky hned po příchodu na svět. Kathleen Wermkeová z univerzity ve Würzburgu na to spolu s kolegy přišla porovnáním křiku 30 německých a 30 francouzských novorozenců ve věku dva až pět dnů.

Nad nahrávkami pak tým dospěl k závěru, že křik francouzských dětí se vyznačoval stoupající intonací – od nižších tónů k vyšším – typickou pro francouzštinu. Naopak německé děti o sobě dávaly vědět především křikem s klesající intonací – od vyšších tónů k nižším – charakteristickou pro němčinu.

To naznačuje, že řeč nezačíná prvním slovem nebo slabikou, ale dávno předtím: prakticky s prvním výkřikem, domnívá se Wermkeová. Podle ní je to jen logické: „Proč by mělo dítě s procvičováním jazykových dovedností čekat čtyři, pět nebo šest měsíců?“ řekla časopisu Science. Zjištění podle týmu velmi pravděpodobně znamená, že vývoj řeči začíná ještě v děloze. To naznačovaly ostatně i jiné práce. Nedávná studie například zaznamenala, že na zvuk (byť hlasitý) reaguje plod už ve věku 32 týdnů.

Jiné práce zase ukazovaly, že novorozenci mají pasivní jazykové dovednosti. Například ve chvíli, když slyší svou rodnou řeč, pijí z prsu usilovněji, než pokud zní cizí jazyk. Ale že by už tak malé děti aktivně „procvičovaly“ mateřštinu, tomu mnoho nenasvědčovalo.

„Četla jsem to s otevřenou pusou,“ řekla například časopisu Science vývojová psycholožka Janet Werkerová z univerzity v Britské Kolumbii. „Vědělo se, že novorozenci poznají rozdílné zvuky, že mají nejraději matčin hlas, ovšem ukázat, že takhle mění svůj hlasový projev, je vážně úžasné.“ Němečtí vědci chtějí v pokusech pokračovat s dětmi ze zcela jiného jazykového prostředí, například čínského či japonského.

Zdroj: LN 10. 11. 2009

I N Z E R C E

V této rubrice je možno otisknout požadavky na zástupy, lékaře na dovolenou, možnost zaměstnání asistenta, lektory, pronájmy místností apod. Pro členy SPLDD a OSPDL ZDARMA. Opakované zveřejnění po předchozí dohodě.

Přenechám zavedenou praxi PLDD

Hledám lékaře/lékařku na dlouhodobý zástup nebo převzetí ordinace v Praze 4. Kontakt e-mail: lekarskapraxe@seznam.cz • Ev. č.: 161-07-09

Hledám dlouhodobý zástup

Hledám dlouhodobý zástup do zavedené praxe praktického lékaře pro děti a dorost v Sokolově. Telefon: 775 261 322. • Ev. č.: 162-07-09

Nabízím k prodeji sterilizátor

Nabízím k prodeji zcela nepoužitý testovaný sterilizátor STERIMAT 334.1 BMT a.s. z r. 94 o objemu 34l, váží 32 kg. Velká sleva. Tel.: 608 204 166, pevná linka 518 357 238 v ordináčních hodinách. • Ev. č.: 163-07-09

Pediatr převezme nebo odkoupí praxi

Pediatr s licenci převezme nebo odkoupí zavedenou pediatrickou praxi v Českých Budějovicích a okolí nebo na Jindřichohradecku, ev. zastoupí i dlouhodobě. Možno ihned nebo i výhledově. Kontakt: tel.: 739 369 607. • Ev. č.: 164-07-09

Odkoupím praxi PLDD

Ráda bych odkoupila praxi PLDD v Praze 5,6,7,8 nebo ve Středočeském kraji v oblasti mezi Kladnem a Mělníkem. Potvrzení o specializované způsobilosti mám. Tel. 605 299 298. • Ev. č.: 165-07-09

Převezmu zavedenou praxi PLDD

Převezmu zavedenou praxi v Praze 2, 3, 8 nebo 9. Převzetí možné od února 2010. Tel.: 605 541 339 • Ev. č.: 166-07-09

Hledám lékařku/e

Hledám lékařku/lékaře do pediatrické ordinace 20 km od Prahy na 2-3 dny v týdnu, jsou možné také občasně zástupy. Atestace není podmínkou, vhodné i pro lékaře připravující se k atestaci z pediatrie či PLDD. tel.: 605 887 300, e-mail: mirka.blichova@centrum.cz • Ev. č.: 168-07-09

Prodám zavedenou praxi

Prodám zavedenou praxi praktického lékaře pro děti a dorost v blízkosti Českých Budějovic. Bližší informace na telefonu: 604 318 717 • Ev. č.: 169-09-09

Přenechám praxi

Přenechám praxi PLDD v Brně. Jedná se o menší ale perspektivní obvod. První kontakt prosím cestou SMS na tel.: 604 390 056. • Ev. č.: 170-09-09

Hledám PLDD na částečný úvazek

Hledám PLDD na částečný úvazek a pozdější převod ordinace na Praze 15. Kontakt e-mail: peddm@seznam.cz, tel.: 739 574 225 • Ev. č.: 171-09-09

Autodidaktický test 10/2009

IX. GASTROENTEROLOGIE

1) Diferenciální dg. pankreatitidy a sialoadenitidy dle laboratorního vyšetření je:

- a) nemožná
- b) možná vyšetřením celkové amylázy, při pankreatitidě nacházíme zvýšené hladiny jak v séru, tak v moči, zatímco u sialoadenitidy je zvýšená hladina jen v séru
- c) možná vyšetřením amylázy, jejíž hladina je zvýšena v moči a v séru, a stanovením slinného isoenzymu, který je u sialoadenitidy zvýšen, a stanovením sérové lipázy, která při sialoadenitidě není zvýšena

2) Zvýšenou hladinu sérové amylázy můžeme nalézt u makroamylazémie, která může doprovázet některá benigní infekční onemocnění, ale také imunokomplexové choroby a SLE. Makroamylazémie je označení pro:

- a) konglomeráty amylázy tvořící velkou molekulu neprocházející přes glomerulární membránu, a proto je neprokážeme v moči
- b) makrokomples amylázy s imunoglobulinem, který pro svoji velikost neprojde přes glomerulární membránu, a proto ho neprokážeme v moči
- c) extrémně vysokou hladinu sérové či močové amylázy

3) Dle charakteru stolic můžeme orientačně soudit na místo příčiny průjmu v zažívací trubici:

- a) pro poruchu v oblasti tenkého střeva svědčí spíše odchod stolic málo objemných s příměsí hlenu a hnisu
- b) pro poruchu v oblasti tenkého střeva svědčí spíše odchod stolic vodnatých
- c) pro poruchu v oblasti tlustého střeva svědčí spíše odchod stolic hodně objemných, vodnatých s příměsí hlenu, krve či hnisu
- d) pro poruchu v oblasti tlustého střeva svědčí spíše odchod stolic málo objemných, vodnatých s příměsí hnisu, hlenu či krve

4) Intolerance laktózy je vyvolána primárním či sekundárním deficitem laktázy v kartáčkovém lemu buněk jejunu. Deficit laktázy vede k osmotickým průjmům. Porucha vstřebávání disacharidů se dá stanovit:

- a) změřením pH čerstvé stolice, které je nižší než 5, protože nestrávená laktóza je v tlustém střevě štěpena bakteriální flórou na organické kyseliny (zejména kyselinu mléčnou)
- b) změřením pH čerstvé stolice, které je vyšší než 5, protože nestrávená laktóza má zásadité pH
- c) změřením pH čerstvé stolice, které je vyšší než 5, protože nestrávená laktóza je v tlustém střevě štěpena bakteriální flórou, čímž se uvolňuje plynný vodík, který se absorbuje do krevního oběhu a je vydechován plícemi

Generální partner testů je  MSD

Nestlé - nedonošenecká výživa

GSK - Havrix