

Podmínky pro uznání žádosti o Terapeutickou výjimku při léčbě beta2 agonisty, při diagnóze astma bronchiale, EIB, EIA pro rok 2012

1. ÚVOD

Článek 4 Světového Antidopingového kodexu se odvolává na Seznam zakázaných látek a metod, který je stanoven jako mezinárodní standard. Tento seznam je každoročně revidován a jeho poslední verze je platná od 1. ledna 2012 a stanoví, že:

Všechny látky typu beta2 agonistů, včetně jejich D- a L- isomerů jsou zakázány. Od 1.1.2012 je zcela uvolněno inhalační užívání léků obsahující salmeterol, formoterol salbutamol v terapeutických dávkách. / Při užívání inhalačních glukokortikoidů samostatně, nebo v kombinaci s výše uvedeným beta2 agonistou – např. Symbicort, Serevent, není rovněž nutné mít Terapeutickou výjimku./

Udělení Terapeutické výjimky pro sportovce, kteří potřebují pro léčbu astmatu nebo zátěží indukovaného astmatu (EIA), nebo zátěží indukovaného bronchospasmu (EIB) beta2 agonisty, kromě salmeterolu, formoterolu a salbutamolu, musí být přezkoumáno Komisí pro terapeutické výjimky při Antidopingovém výboru ČR (ADV ČR) nebo při příslušné mezinárodní sportovní federaci. Tento postup je v soulase s článkem 7 Mezinárodního Standardu pro terapeutické výjimky schváleného WADA (Světovou antidopingovou agenturou).

Sportovci předloží řádně vyplněnou žádost (http://www.antidoping.cz/documents/udeleni_tv.pdf) a kopii záznamu z absolvování funkčního testu. Tento test by měl objektivně potvrdit přítomnost astmatu nebo EIA nebo EIB a dále je třeba přiložit lékařskou zprávu o průběhu a léčbě onemocnění a průkaz, že léčba podmíněně povolenými léky - beta2 agonisty - není efektivní.

Jakékoliv otázky vztahující se k formuláři žádosti adresujte na ADV ČR nebo na info@antidoping.cz.

Sportovci užití těchto látek musí oznámit při vyplňování formuláře o dopingové kontrole.

V říjnu 2001 Lékařská komise MOV určila nezávislý panel expertů. Stanovili nezbytná kritéria, jež musí sportovci splnit, pokud vyžadují povolení k inhalačnímu užívání beta2 agonistů na ZOH v Salt Lake City. Závěry zpracované ze zkušeností při udělování žádostí sportovců byly publikované po ZOH /2002/ a OH v Athénách. Po dobrých zkušenostech z těchto OH a po ZOH v Turíně se MOV rozhodl pokračovat v tomto systému i na LOH v Pekingu.

V lednu 2008 byla uspořádána konference v Lausanne pro jednotné stanovení diagnostiky a léčby astmatu u vrcholových sportovců.

Bylo dosaženo všeobecného souhlasu, že diagnosa astmatu u vrcholových sportovců nemůže být stanovena pouze z respiračních symptomů. Nezbytný je i **spirometrický průkaz reversibilní obstrukce dýchacích cest nebo průkaz bronchiální hyperreaktivity.**

Bylo doporučeno používat při léčbě národních a mezinárodních schválených postupů s poznámkou vyžadující zvláštní ohledy na vrcholové sportovce. Zde je připomenuto, že **tolerance může při častém užívání nežádoucím způsobem narůstat** a pokud jsou beta2 agonisté užíváni denně, vede to k horšímu ovlivnění EIB.

Použití kortikosteroidů v inhalaci bylo doporučeno jako součást léčby astmatu a EIB. **Použití dlouhodobě působících beta2 agonistů v monoterapii nebylo doporučeno.**

Bylo zdůrazněno, aby sportovci byli řádně poučeni o průběhu, léčbě a změnách funkce týkající se astmatu, EIA, EIB. Rovněž **mají být seznámeni se správným užíváním své léčby.**

Podrobnosti a další stanoviska k astmatu u sportovců je možné získat na:

http://www.antidoping.cz/udeleni_tv.php

2. POSTUP

Sportovec vyplní své osobní údaje na 1. straně a další příslušné oddíly výše uvedeného formuláře. Lékař stručně vyplní oddíl 2 – lékařská zpráva a v oddílu 3 vyznačí, zda sportovec žádá o povolení inhalace pouze krátkodobě působícího beta2 agonisty (a/nebo dlouhodobě působícího). V případě, že žadatel inhaluje i kortikosteroid, je nutné to rovněž uvést ve formuláři. Dále lékař potvrdí údaje jím uvedené v oddíle 4. Podmínkou přijetí žádosti je přiložení podrobné lékařské zprávy se záznamem respiračního testu podle následující metodiky.

3. METODIKA

Základním testem je měření a zhodnocení manévru usilovného výdechu (vitální kapacity - FVC) za klidových podmínek. Pokud jsou parametry u tohoto manévru sniženy mimo rozptyl normálních hodnot nebo se blíží dolní hranici normy, provede se další vyšetření po inhalaci ordinovaného beta2 agonisty (Bronchodilatační test).

Změny při odpovědi na inhalovaný bronchodilatační lék nebo na bronchoprovokační agens jsou základním kritériem a musí být součástí záznamu při žádosti o povolení inhalačních beta2 agonistů.

Vrcholová výdechová rychlost (PEF) jako hodnotící parametr není přijatelná.

Pouze vyšetření provedená před méně než čtyřmi lety jsou brána v úvahu.

Doporučení pro vysazení terapie před bronchodilatačním testem:

Pro zajištění nejlepší okolnosti při průkazu bronchiální obstrukce je vhodné omezit, případně vyloučit užívání krátce působících bronchodilatačních beta2 agonistů (salbutamol, terbutalin), případně itrapropium bromidu na dobu 8 hod. před vyšetřením, salmeterolu a formoterolu, případně tiotropium bromidu alespoň 24 hod. nebo déle. Rovněž inhalační kortikoidy by měly být vysazeny 24 hod před vyšetřením.

Bronchodilatační test:

Po inhalační aplikaci „povoleného“ beta2 agonisty je test považován za pozitivní, pokud hodnota FEV1 se zvýší o 12% nebo více vzhledem k hodnotě před inhalací, nebo k hodnotě náležitě a překročí je alespoň o 200 ml.

Bronchoprovokační testy:

Doporučení pro vysazení terapie před testem:

K zajištění nejlepších podmínek pro testování je vhodné omezit nebo vysadit 8 až 96 hodin před testováním: 8 hod. krátce působící bronchodilatační léky, kromoglykát, nedocromil, itrapropium br., 48 hod. před testem dlouho působící bronchodilatační, antihistaminika, čtyři dny před testem antileukotrieny. V den testu vysadit glukokortikoidy. V den testu nepožívat látky obsahující kofein, rovněž tělesná zátěž není vhodná.

Následující bronchoprovokační testy jsou doporučeny:

- A. Volní eukapnická hyperpnoe.
- B. Zátěžový test – v laboratoři nebo v terénu.
- C. Inhalace hypertonického (hyperosmolárního) aerosolu (např. 4.5 gm% solný roztok nebo mannitol v prášku.)
- D. Metacholinový test.

A.: Při volní eukapnické hyperpnoe je pozitivita prokázána při poklesu FEV1 o 10% a více, zaznamenaného po období 6min. trvající hyperpnoe suchého vzduchu. Aby bylo vyloučeno ovlivnění případnou únavou dýchacích svalů po hyperpnoe, mělo by se první vyšetření konat alespoň 3 min. po skončení hyperpnoe. Je obvyklé, že změny mají trvání po dobu 5 min. a více po navození bronchokonstrikce.

B.: Positivní odpověď při zátěžovém testu je hodnocena, pokud snížení FEV1 je 10 a více % vzhledem k výchozí hodnotě v období do 30 min. po skončení zátěže.

Pro dosažení pozitivního výsledku je vhodné, aby vyšetřovaný dýchal suchý vzduch po 8 min., při intenzitě zátěže blížící se maximu po dobu alespoň 4 min. Pro vyloučení svalové únavy po tělesné zátěži je třeba první záznam FEV1 uskutečnit nejméně 3min. po skončení cvičení. Změna ve smyslu bronchokonstrikce obvykle přetrvává po dobu 5min.

C.: Pokles FEV1 o 15 a více % po inhalaci 22.5 ml roztoku NaCl 4.5% nebo 635mg práškového mannitolu je považován jako pozitivní odezva při astmatu, EIB, EIA.

D.: Při metacholinovém testu je jako pozitivita hodnocen pokles FEV1 nejméně o 20% vzhledem ke klidové hodnotě (PD20), při dávce, která je menší nebo rovná 400mikrogramů nebo 2 mikromolů (kumulativní dávka) nebo 200mikrogramů/1 mikromol (nekumulativní dávka), nebo při koncentraci, která je menší nebo rovna 4mg/ml (PC20), pokud vyšetřovaný neužívá inhalační kortikosteroidy nebo je vysadil déle než na jeden měsíc. Pokud vyšetřovaný v posledním měsíci užívá kortikosteroidy, PD20 by měla být menší nebo rovná 1600mikrogramů/8.0mikromolů (kumulativní dávka) nebo 800mikrogramů/4.0 mikromolů (nekumulativní dávka), případně při PC20 by měla být menší nebo rovná 16.0 mg/ml. Za těchto podmínek je změna považována za průkaz bronchiální hyperreakivity.

Je nezbytné doplnit, že negativní odpověď na metacholin nevylučuje možnost EIA, EIB u sportovců. V tomto případě je doporučeno provést jiný z uvedených bronchoprovokačních testů. Distribuce metacholinu může být ovlivněna použitou metodikou.

Důležité upozornění: Výsledky testů při použití jiného bronchokonstrikčního agens než metacholinu (např. karbacholu, histaminu nebo adenosin monofosfátu) nebudou akceptovány!

Při vyvolání obstrukce při testování je vždy nezbytné provést bronchodilatační ovlivnění některým z podmíněně povolených beta2 agonistů.

DOBŘE LÉČENÉ ASTMA s negativním výsledkem všech testů:

V případě, že dobře léčený sportovec s prokázaným astmatem nedocílí při funkčních vyšetřeních výše uvedený průkaz poruchy funkce průdušek a stále vyžaduje ordinaci a povolení užívání beta2 agonistů, měl by svoji žádost doplnit o následující vyjádření: podrobnou zprávu lékaře, který ho pro astma léčí, zprávu z nemocnice, kde byl ošetřován pro akutní stav dýchacích obtíží, případně zprávy z akutních zhoršení stavu, případně i léčbu orálními glukokortikoidy při zhoršení.

Dodatečné lékařské zprávy by měly obsahovat pro zajištění správné diagnózy: dobu trvání onemocnění astmatem, podrobný popis sportovcových obtíží a symptomů v průběhu dne i noci, spouštěcí faktory (triggers), medikaci a její změny v průběhu onemocnění, anamnestické údaje o atopických obtížích, případně o astmatu v dětství, výsledky klinického a fyzikálního vyšetření. Současně by měly být uvedeny i výsledky kožních prick-testů nebo RAST, pro dokumentování přítomnosti alergické hypersensitivity.

Negativní výsledky bronchoprovokačních testů:

Jasně vyznačte jaké bronchoprovokační testy žadatel absolvoval s negativním výsledkem, dále jak je léčen a jakého efektu je dosaženo a dále, že další léčba je nezbytná a bude pokračovat. Tyto údaje jsou důležité, bez nich bude žádost automaticky odmítnuta

4. LITERATURA

1. Anderson SD, Caillaud C, Brannan JD. β_2 agonists and exercise-induced asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:163-180
2. Hany S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31(2-3): 181-196
3. Cockcroft DW. Clinical concerns with β_2 agonists: adult asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31(2-3): 197-208
4. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, Magnussen H. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled β_2 -agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 45-50.
5. Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, Gratziau C, Kippelen P, McKenzie DC et al. Bronchial challenges on athletes applying to inhale a β_2 agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 767-73
6. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60: 628-32
7. Fitch KD. β_2 agonists at the Olympic Games *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31 (2-3): 259-68
8. Anderson SD, Brannan JD. Methods for 'indirect' challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 63-90
9. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest*, 1995; 108: 1240-5
10. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 2005;6: 144
11. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness: Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6:53-83
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29
13. Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked effect on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1244-8
14. Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005; 125:839-44
15. Johns DP, Pierce R. Pocket Guide to Spirometry (ISBN 0-07-471331-0).. McGraw-Hill Australia. 2003