

Léčba inhibitory PCSK9 u pacienta s prokázanou familiární hypercholesterolemií v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Barbora Nussbaumerová, Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň

SOUHRN

Klíčová slova:

Evolocumab
Familiární hypercholesterolemie
Inhibitory PCSK9
Kardiovaskulární prevence
LDL-cholesterol

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) jsou novou možností léčby hypercholesterolemie. Popisujeme případ pacienta s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH), v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) s dalšími KV rizikovými faktory a velmi vysokým KV rizikem, u něhož byla v Centru preventivní kardiologie II. interní kliniky jako u jednoho z našich prvních pacientů zahájena biologická léčba těžké hypercholesterolemie. Přidání evolocumabu k vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě vedlo k poklesu koncentrace cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu, LDL-C) o 69 % a k přiblížení se doporučeným cílovým hodnotám.

© 2019, ČKS.

Keywords:

Cardiovascular prevention
Evolocumab
Familiar hypercholesterolemia
LDL-cholesterol
PCSK9 inhibitors

ABSTRACT

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors are a novel therapy for hypercholesterolemia treatment. A case of one of our first patients with heterozygous familiar hypercholesterolemia with no history of cardiovascular disease is described. Evolocumab added to the intensive lipid-lowering therapy lowered the LDL-cholesterol level by 69% and helped bring the patient closer to target values.

Popis případu

Pacient P. N. je 59letý nemocný, který byl referován do naší ambulance v listopadu 2017 ošetřující internistkou ze soukromé ambulance v Plzni. V rodinné anamnéze bylo úmrtí otce náhlou smrtí v 68 letech. Obézní 84letá matka se léčí pro anginu pectoris, dyslipidemii a diabetes 2. typu. Obě pacientovy sestry i jeho dvě dcery se léčí s dyslipidemií. U pacienta byla v roce 1994 diagnostikována a zahájena léčba smíšené dyslipidemie s vysokou koncentrací cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu, LDL-C) (lipidogram bez hypolipidemické léčby nemáme k dispozici, údajně LDL-C k 9 mmol/l). V odesílající ambulanci již byla zahájena kombinovaná hypolipidemická léčba. Při první kontrole u nás pacient užíval trojkombinaci 80 mg atorvastatinu, 10 mg ezetimibu a 215 mg fenofibrátu, kterou snášel výborně bez nežádoucích účinků, bez alterace laboratorních parametrů. Od r. 2000 měl

arteriální hypertenzi, v současné době léčenou fixní kombinací 10 mg perindoprilu, 10 mg amlodipinu a 2,5 mg indapamidu. Pacientovi byla v r. 2013 diagnostikována polymyalgia revmatica a přechodně byl léčen kortikoidy. Pacient prodělal operaci tříselné kýly v r. 2005. Byl celoživotní nekuřák a udával příležitostnou konzumaci 2 dl červeného vína jednou týdně. Měl dobrou kvalitu života, pracoval jako technik. Snažil se adherovat k doporučené dietě a vykonávat cílenou pohybovou aktivitu po dobu minimálně jedné hodiny třikrát týdně (plavání, chůze s holemi, jízda na kole). V posledním půlroce cíleně zhubl 3 kg.

Při první kontrole u nás měl pacient hmotnost 120 kg při výšce 186 cm, body mass index (BMI) 34,7 kg/m², krevní tlak 130/86 mm Hg při léčbě fixní kombinací 10 mg perindoprilu, 10 mg amlodipinu a 2,5 mg indapamidu, tepovou frekvencí 65/min, obvod pasu 116 cm, jinak normální fyzikální nálezy. Klinické známky FH, tj. arcus lipoides corneae, xanthelasma palpebrarum a šlachové xantomy, ne-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, e-mail nussbaumerova@fnplzen.cz

byly přítomny. Lipidogram při první kontrole v naší ambulanci při léčbě 80 mg atorvastatinu, 10 mg ezetimibu a 215 mg fenofibrátu je uveden v tabulce 1. Hodnoty dalších laboratorních parametrů včetně glykemie nalačno, kreatininů a jaterních testů byly v referenčních mezích.

Pacient splňoval diagnostická kritéria FH dle Dutch Lipid Network Scoring System, která jsou uvedena v tabulce 2.^{1,2} Diagnostika FH v naší ambulanci byla zjednodušena, protože pacient byl již v minulosti zařazen a geneticky vyšetřen v rámci projektu MedPed (**M**ake **e**arly **d**iagnosis to **P**revent **e**arly **d**eaths in **M**edical **P**edigrees) při příležitosti vyšetření jeho dětí na Dětské klinice Fakultní nemocnice v Plzni v r. 2001. Molekulárně genetickou analýzou byla diagnostikována heterozygotní mutace pro LDL-receptor. V r. 2016 bylo provedeno sonografické vyšetření extrakraniálních tepen s nálezem difuzních aterosklerotických změn. Pacient splňoval také kritéria metabolického syndromu (MS) – byla přítomna arteriální hypertenze, abdominální obezita a aterogenní dyslipidemie, tj. vyšší koncentrace triglyceridů (TG) a nízká koncentrace cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-cholesterol, HDL-C). Jeho celkové KV riziko je vzhledem k přítomnosti FH a dalších rizikových faktorů velmi vysoké. Pacient byl opakovaně edukován o vhodné dietě nutriční terapeutkou. Dostupná farmakoterapie dyslipidemie byla vyčerpána, pacient přesto nedosahoval cílových hodnot LDL-C pro velmi vysoké KV riziko < 1,8 mmol/l.

V listopadu 2017 bylo možné získat léčbu inhibitory PCSK9 žádostí o schválení úhrady dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Po schválení revizním lékařem byl v lednu 2018 ke stávající hypolipidemické léčbě přidán evolocumab v dávce 140 mg jedenkrát za 14 dní podávaný subkutánní injekcí. Pacient byl edukován o aplikaci léku, kterou bez potíží zvládá. Vývoj lipidogramu při této intenzivní léčbě ukazuje tabulka 1. Po přidání evolocumabu ke stávající hypolipidemické léčbě došlo k postupnému poklesu koncentrace LDL-C. Nyní přibližně po jednom roce léčby poklesla koncentrace LDL-C o téměř 70 % v porovnání se samotnou vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbou. Došlo i k významnému poklesu koncentrace non-HDL-C o 58 % a apolipoproteinu B (ApoB) o 55 % jako sekundárních cílů léčby dyslipidemie a k významnému snížení koncentrace lipoproteinu (a) [Lp(a)] o 53 %. Léčba evolocumabem v kombinaci s dalšími hypolipidemiky zatím neovlivnila u našeho pacienta koncentraci TG. Došlo k vzestupu iniciálně velmi nízké koncentrace HDL-C. Od léta 2018 je evolocumab předepisován v rámci naší centrové specializované léčby. Pacient splňuje indikační i úhradová kritéria léčby evolocumabem.^{3,4}

Tabulka 2 – Dutch Lipid Network Scoring System^{1,2}

Rodinná zátěž
<ul style="list-style-type: none"> • Příbuzný 1. st. s předčasnou manifestací ICHS (ženy < 60, muži < 55) nebo LDL-C > 95. percentilem – score 1 • Příbuzný 1. st. se šlachovými xantomy a/nebo ALC nebo LDL-C > 95. percentilem u dětí < 18 let – score 2
Osobní anamnéza
<ul style="list-style-type: none"> • Předčasná manifestace ICHS (ženy < 60, muži < 55) – score 2 • Předčasná CMP nebo ICHDK (ženy < 60, muži < 55) – score 1 • Šlachové xantomy – score 6 • ALC > 45 let – score 4
Biochemické parametry
<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C ≥ 8,5 mmol/l – score 8 • LDL-C 6,5–8,4 mmol/l – score 5 • LDL-C 5,0–6,4 mmol/l – score 3 • LDL-C 4,0–4,9 mmol/l – score 1
Analýza DNA
<ul style="list-style-type: none"> • Průkaz funkční mutace – score 8
Vyhodnocení skóre
<ul style="list-style-type: none"> • Definitivní FH: > 8 • Pravděpodobná FH: 6–8 • Možná FH: 3–5

ALC – arcus lipoides corneae; CMP – cévní mozková příhoda; FH – familiární hypercholesterolemie; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě. Hodnoty 95. percentilu pro českou populaci dle citace 2.

Diskuse

Pacient s heterozygotní FH (potvrzenou geneticky v projektu MedPed) a aterogenní dyslipidemií v rámci MS, hypertonií s latentní aterosklerózou, tzn. pacient s velmi vysokým KV rizikem, nedosahoval při intenzivní kombinované terapii maximálních dávek dostupných hypolipidemik (statin, ezetimib, fenofibrát) doporučené hodnoty primárního cíle (LDL-C) ani sekundárních cílů léčby dyslipidemií (non-HDL-C nebo ApoB). Zahájená biologická léčba inhibitory PCSK9 – evolocumabem významně snížila přibližně po jednom roce léčby LDL-C o 69 %, non-HDL-C o 58 %, ApoB o 55 % a Lp(a) o 53 %. Tím došlo k významnému snížení KV rizika tohoto nemocného a ke zlepšení jeho prognózy. Přesto je nutné dále pokračovat v maximální kombinované hypolipidemické léčbě a pacienta dále motivovat ke snížení hmotnosti a dosažení doporučených cílových hodnot, především LDL-C < 1,8

Tabulka 1 – Vývoj hodnot lipidogramu

	Léčba	Celkový cholesterol (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	ApoA (g/l)	ApoB (g/l)	Non-HDL-C (mmol/l)	Lp(a) (mmol/l)
11/2017	Atorva + eze	8,60	7,21	0,19	2,64	0,23	2,64	8,4	17,60
5/2018	Atorva + eze + evol	3,81	2,50	0,34	2,14	–	–	3,5	–
11/2018	Atorva + eze + evol	4,59	3,02	0,22	2,97	–	–	4,4	–
2/2019	Atorva + eze + evol	3,79	2,22	0,29	2,82	0,33	1,20	3,5	8,30

Apo – apolipoprotein; atorva – atorvastatin 80 mg; eze – ezetimib 10 mg; evol – evolocumab 140 mg jedenkrát za dva týdny; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; Lp(a) – lipoprotein (a); TG – triglyceridy.

Tabulka 3 – Cílové, optimální a normální hodnoty lipidogramu u muže s velmi vysokým KV rizikem⁵

	LDL-C (mmol/l)	ApoB (mmol/l)	Non-HDL-C (mmol/l)
Cílová hodnota pro velmi vysoké KV riziko	< 1,8	< 0,8	< 2,6
	TG (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	
Optimální hodnoty	< 1,7	> 1	
	Lp(a) (mmol/l)		
Normální hodnota	25–75		

Apo – apolipoprotein; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; Lp(a) – lipoprotein (a); non-HDL-C – non-HDL-cholesterol; TG – triglyceridy.

mmol/l. Cílové a optimální hodnoty lipidogramu u toto pacienta ukazuje tabulka 3.⁵

Zvýšená koncentrace LDL-C patří k nejdůležitějším kauzálním rizikovým faktorům KVO na podkladě aterosklerózy. Intervenčními klinickými studiemi bylo opakovaně prokázáno, že snížení LDL-C vede ke snížení mortality z KV příčin i celkové mortality.⁵ Je jednoznačně potvrzeno, že čím nižší je koncentrace LDL-C a čím dříve a déle se snižuje LDL-C, tím více se snižuje KV riziko. Potvrzeno to bylo i v rozsáhlém klinickém zkoumání v projektech PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) s evolocumabem a ODYSSEY s alirocumabem, v nichž je zkoumána účinnost a bezpečnost léčby inhibitory PCSK9 u různých skupin pacientů s dyslipidemií v primární i sekundární prevenci KVO i vliv léčby inhibitory PCSK9 na výskyt KV příhod.^{6–9} Snížení incidence KV příhod bylo prokázáno jak ve studii FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) s evolocumabem, tak ve studii ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) s alirocumabem.^{10,11} Zároveň bylo prokázáno, že nízké koncentrace LDL-C okolo 1 mmol/l jsou bezpečné i přes možné obavy z rozvoje neurokognitivního deficitu.

S inhibitory PCSK9 byly provedeny studie i u dospělých heterozygotních pacientů s FH. V rámci projektu PROFICIO byly provedeny 12 týdnů trvající randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie fáze 2 RUTHERFORD I a II (Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder).^{12,13} Po 12 týdnech sledování došlo při dávkování 140 mg evolocumabu za dva týdny k 59% snížení koncentrace LDL-C ($p < 0,0001$) v porovnání s placebem. Dále byly sníženy koncentrace triglyceridů (o 15–20 %) a koncentrace Lp(a) o 23–32 %; došlo k vzestupu koncentrace HDL-C o 7 %. U našeho pacienta byla koncentrace LDL-C po 12 týdnech léčby při identickém dávkování evolocumabu porovnatelně snížena o 65 %, a koncentrace Lp(a) dokonce o 53 %. Ze subanalýzy studie FOURIER je známo, že pacienti s vysokým KV rizikem a nižší koncentrací Lp(a) na počátku studie měli užitek ze snížení Lp(a) v poklesu relativního rizika pro KVO o 15 %, pacienti s vysokou koncentrací Lp(a) dokonce o 24 %.¹⁴ U našeho pacienta nedošlo ke snížení koncentrace TG, které je popisováno u léčby inhibitory PCSK9, nicméně došlo k vzestupu koncentrace HDL-C z 0,19 na 0,29 mmol/l. Dlouhodobější výhled léčby

inhibitory PCSK9 u pacientů s FH nabízejí randomizované, dvojité zaslepené studie fáze 3 ODYSSEY FH I a II s alirocumabem. Ve 24. týdnu léčby došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 58, resp. 51 % v porovnání s placebem. Tento pokles koncentrace LDL-C se podařilo udržet i v 78. týdnu léčby. Tyto výsledky opět korespondují s hodnotami LDL-C našeho pacienta, který nyní užívá inhibitory PCSK9 přibližně jeden rok.¹⁵

Náš pacient s FH splňoval také kritéria MS, který přináší kromě dvakrát vyššího KV rizika i pětkrát vyšší riziko rozvoje diabetu 2. typu.¹⁶ Diabetes 2. typu je i v pacientově rodinné anamnéze. Je známo, že vysoké dávky statinů působí diabetogenně právě u těchto pacientů, jak bylo prokázáno v analýze studie JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).¹⁷ Přesto i u těchto pacientů převyšuje přínos statinové léčby v prevenci KVO nad rizikem vzniku diabetu. Také ve studiích s inhibitory PCSK9 byly pečlivě sledovány účinky této léčby na hodnoty glykemie a nebylo prokázáno vyšší riziko rozvoje diabetu 2. typu.^{18,19} Vstupní hodnota glykemie našeho pacienta před zahájením léčby evolocumabem byla 5,2 mmol/l a za celou dobu sledování nepřekročila hodnotu 5,6 mmol/l.

Náš pacient s velmi vysokým KV rizikem byl odhalen díky projektu MedPed (viz výše). Projekt MedPed je mezinárodní projekt, který sdružuje odborníky z více než 30 zemí světa v jejich úsilí významně snížit počet předčasných úmrtí u osob s geneticky determinovanými, avšak léčitelnými poruchami metabolismu lipidů (FH i dalšími). Cílem je včas rozpoznat a včas, účinně a dlouhodobě léčit co nejvyšší počet ohrožených jedinců. Velký důraz je v projektu MedPed kladen na vyhledávání nemocných mezi příbuznými pacientů s již stanovenou diagnózou a také na využití DNA diagnostiky. Cílem je i zprostředkovat spolupráci lipidologů a kardiologů s lékaři první linie.² Mezioborová spolupráce by se měla více využívat také k odhalování dalších pacientů vyžadujících biologickou léčbu dyslipidemií inhibitory PCSK9.

Závěr

Přidání evolocumabu ke stávající vysoce intenzivní kombinaci hypolipidemické léčbě u pacienta v primární prevenci KVO s velmi vysokým KV rizikem, s prokázanou FH a aterogenní dyslipidemií v rámci MS a subklinickou aterosklerózou vedlo k dalšímu, přibližně 70% snížení koncentrace LDL-C, a tím i k významnému snížení KV rizika.

Na snížení KV rizika se podílí také snížení non-HDL-C, resp. ApoB i Lp(a) a dosahování cílových hodnot krevního tlaku léčbou arteriální hypertenze. Pacienta bude třeba stále motivovat k dodržování zavedené farmakoterapie a pohybové aktivity. Bude třeba zpřísnit dietní opatření, aby pacient ještě více snížil hmotnost, a tím také své riziko pro rozvoj diabetu 2. typu.

Poděkování

Paní MUDr. Janě Svobodové, Interní, endokrinologická a revmatologická ambulance Plzeň.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vykonávají přednáškovou činnost pro společnost Amgen, Sanofi a další firmy vyrábějící hypolipidemika.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že práce byla vedena v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že pacient v publikované práci souhlasil s využitím jeho dat pro klinický průzkum a publikaci.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=100&pid=1146>

Literatura

1. R. Češka, Familiární hypercholesterolemie, Praha: Triton, 2015.
2. <http://www.athero.cz/projekt-medped/pro-odborn%C3%ADkyl/>, zdrojová publikace B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, et al., Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, *European Heart Journal* 34 (2013) 3478–3490.
3. R. Češka, M. Táborový, M. Vrablík, Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů, *Atheroreview* 3 (2018) 201–207.
4. https://drive.google.com/file/d/1cy_xiDgki2DIR6TU1m6Q7LPjTc-Ug25e/view
5. P. Janský, H. Rosolová, M. Vrablík, 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 59 (2017) e389–e415.
6. <http://www.multivu.com/assets/7061853/documents/7068153-PROFICIO-Background-FINAL-3-20-14-original.pdf>
7. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=evolocumab&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply
8. www.epresspack.net/mmr/download/?id=2691
9. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=alirocumab&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
10. M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech, et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, *New England Journal of Medicine* 376 (2017) 1713–1722.
11. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, et al., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, *New England Journal of Medicine* 379 (2018) 2097–2107.
12. F.J. Raal, R. Scott, R. Somaratne, et al., Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial, *Circulation* 126 (2012) 2408–2417.
13. F.J. Raal, E.A. Stein, R. Dufour, PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 385 (2015) 331–340.
14. M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Guiliiano, et al., Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition and Cardiovascular Risk: Insights from the FOURIER Trial, *Circulation* 139 (2019) 1483–1492.
15. J.P. Kastelein, H.N. Ginsberg, G. Langslet, et al., ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal* 36 (2015) 2996–3003.
16. J.R. Churilla, E.C. Fitzhugh, D.L. Thompson, The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in US adults: 1999–2004 NHANES. *Metabolic syndrome and related disorders* 5 (2007) 331–341.
17. P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen, et al., Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial, *Lancet* 380 (2012) 565–571.
18. M.S. Sabatine, L.A. Leiter, S.D. Wiviott, et al., Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial, *Lancet Diabetes & Endocrinology* 5 (2018) 941–950.
19. L.A. Leiter, F.J. Tinahones, D.G. Karalis, et al., Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials, *Diabetic Medicine* 35 (2018) 1742–1751.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., promovala na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni. Pracuje na II. interní klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakultě UK v Plzni jako atestovaný kardiolog a odborný asistent. Zde také zdárně zakončila doktorandské studium zaměřené na preventivní kardiologii, které se věnuje pod vedením prof. Rosolové od studentských let. Absolvovala stáže na Lipidové klinice Hôpital Pitié-Salpêtrière v Paříži a Kardiologické klinice v Grenoblu. Ve volném čase MUDr. Nussbaumerovou zcela zaměstnávají dvě děti, horské kolo, lyže a horolezectví.