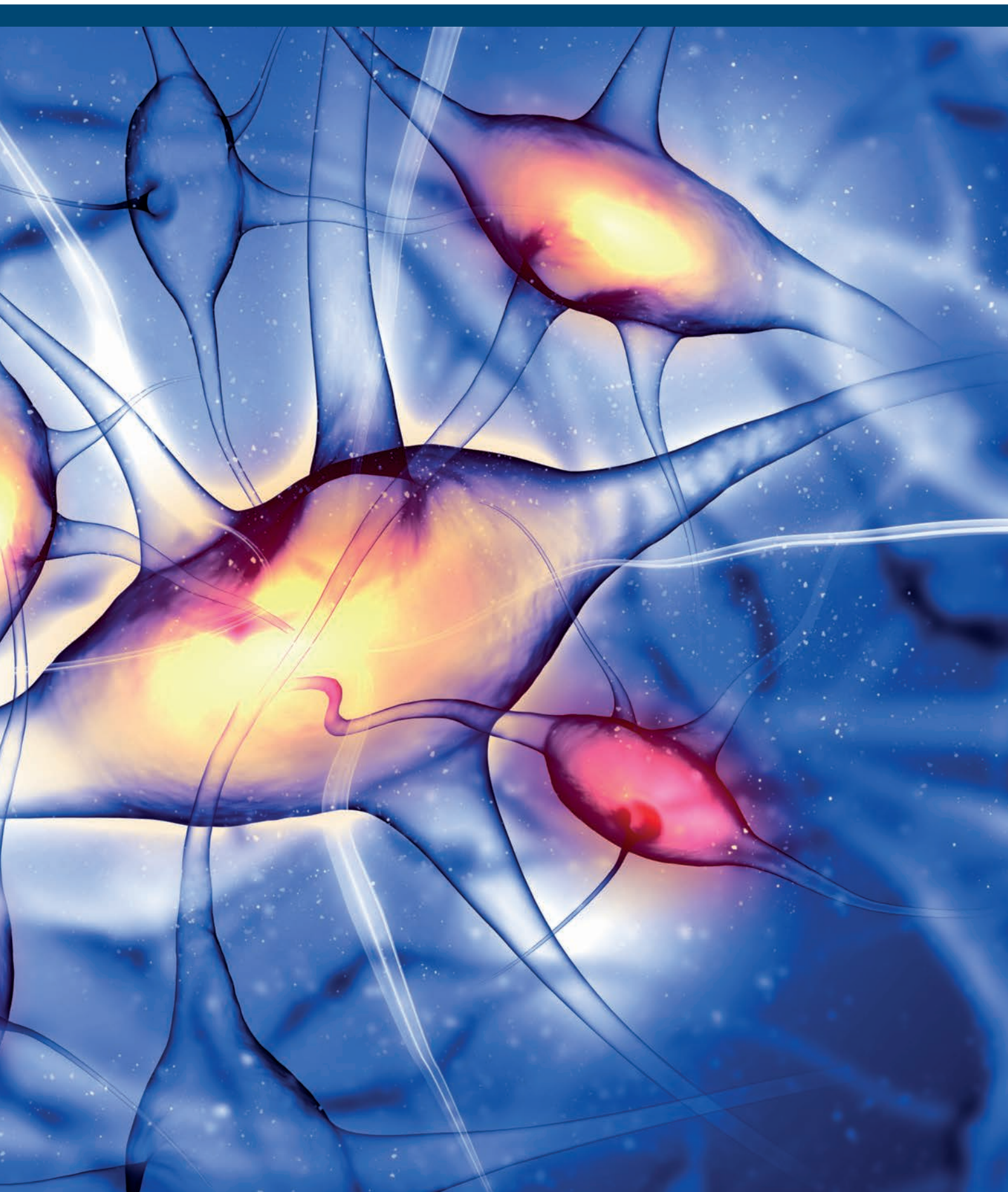




KAZUISTIKY

v alergologii
pneumologii a ORL

1 | 20
21
ROČNÍK 18



Jaká je naše budoucnost?

Naše!

Ročně umírá v ČR okolo 100 000 osob. 42,3 % úmrtí je způsobeno srdečními onemocněními, včetně cerebrovaskulárních. 24,2 % pak zhoubnými novotvarami. Všechna respirační onemocnění jsou příčinou úmrtí v 5,2 % případů a diabetes mellitus pak 3,4 % případů (data pocházejí ze zdrojů ÚZIS z roku 2015, ale v letech se nijak zásadně nemění).¹ Přibližně 1 400 osob spáchá každý rok sebevraždu.⁶

Je zjevné, že statistiky nám ukazují jen malý kousek pravdy a oprávněně můžeme namítnout mnohá ale. Jedním z nich by mohlo být například velmi nízké procento úmrtí na diabetes. Kouzlo je v tomto případě (jako tak často) skryto v detailu, který zná každý diabetolog a internista – diabetičtí pacienti umírají z velké většiny na kardiovaskulární onemocnění a jsou tak započtení v kolonce první. Všichni odborníci vědí, že v případě diabetes mellitus 2. typu (který má devět z deseti pacientů s diabetem) je v základu nemoci krom nezbytné genetické predispozice především obezita a nezdravý životní styl. Ten vede k syndromu označovanému postaru jako syndrom X, nově jako syndrom metabolický.

Pacienta s metabolickým syndromem zná ze své ambulance nejen diabetolog, ale v podstatě lékař každé specializace. Obezita je totiž spojena s více než **200 dalšími onemocněními**, pro které (s větší či menší pravděpodobností) znamená zvýšené riziko.² Zkušený internista se podívá na obézního pacienta a ve většině případů správně odhadne, že nemocný bude mít také zvýšený krevní tlak, dyslipidemii a v budoucnu také možná diabetes mellitus 2. typu. (Pouze v případě 2–4 % obézních osob nenajdeme žádnou metabolickou odchylku a hovoříme o nich jako o „metabolicky zdravých“). Ale i z tohoto nevelkého množství bude do čtyř let detekována nějaká metabolická porucha u 50 % z nich.)

V roce 2017 bylo v ČR 936 124 pacientů s diabetem (**tedy téměř každý desátý obyvatel této země**), z toho jen 6,8 % činil diabetes mellitus 1. typu (kdy autoimunitní proces zničí inzulinotvorné Langerhansovy ostrůvky pankreatu), zbytek pacientů byli nemocní s diabetem 2. typu (84 %) a poruchou glukózové tolerance.⁴

Cigaretový kouř v sobě obsahuje více než 8 000 různých chemických látek. Za 25 let mé práce ve zdravotnictví jsem měl možnost se účastnit kolem dvou set domácích i zahraničních konferencí. Přečetl jsem tisíce odborných statí. Nevzpomínám si na jediný obor, kde by specialisté neoznačovali kouření tabáku za rizikový faktor – od gynekologie přes hojení ran a onkologii po kardiovaskulární choroby... Tristní vliv můžeme pozorovat třeba v případě chronické obstrukční plicní nemoci, u které platí (poté co jsme opustili otevřená ohniště uvnitř našich obydlí), že ne každý kuřák ji dostane, ale prakticky každý pacient s CHOPN je kuřák nebo exkuřák. Prevalence CHOPN činí v ČR 25,4 osob/1 000 obyvatel, tj. celkem 228 859 (diagnostikovaných!) pacientů. O vazbě nej-různějších typů plicních karcinomů na kouření ani nemluvě.

Mohl bych pokračovat stále dál výčtem řady faktů z mnoha medicínských oborů. Nicméně laskavý čtenář již určitě tuší, kam mířím namátkovým výčtem. **Naše společnost čelí epidemii gigantických rozměrů.** Tou epidemií je nezdravý životní styl a civilizační choroby. Jsme tlustí, jíme nezdravé věci, neuvěřitelně málo se pohybujeme, špatně spíme a čelíme chronickému stresu.

Příčin tohoto stavu je mnoho. Každý z nás by jistě dokázal vyjmenovat řadu z nich. Docela jistě by se lišily v závislosti na úhlu pohledu. Někdo by příčinu hledal v kapitalismu, někdo jiný v naší nepokoře a chamtivosti, pohodlnosti a nevědomosti, jiný v neschopnosti čelit svobodě a s ní spojené odpovědnosti za své zdraví. To často slyším od kolegů lékařů – pacient očekává pilulku, která vyřeší jeho problémy. A odmítá přijmout skutečnost, že lékař je jen pomocník a rádce, že tím kouzelníkem, který zaceluje otevřené rány a hojí nemoci, je tělo samo.

Ještě v první polovině minulého století byly nejčastější příčinou úmrtí u nás infekční a parazitární nemoci (více než 21 %), následované nemocemi dýchacího ústrojí (13,3 %) a nemocemi nervového ústrojí.⁵

Za 25 let mé činnosti ve zdravotnictví jsem neztratil úžas nad možnostmi, které současná medicína má. Naše lékařská věda a praxe ušla obrovský kus cesty, přinesla antibiotika, neuvěřitelně precizní diagnostické metody i fascinující operační i terapeutické postupy a pomohla prodloužit průměrnou délku lidského života.

Takže v současné době neumíráme ve své většině na infekční choroby, ale na choroby označované jako civilizační. Na choroby, na jejichž rozvoji má naše chování lví podíl a jež jsou v mnoha případech preventabilní částečně nebo zcela. Poznání a přijetí tohoto faktu námi samotnými je nutným předpokladem k tomu, abychom mohli změnit svou perspektivu, svou budoucnost.

Karel Vízner
šéfredaktor

Literatura

1. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled mortalitních dat ČR z listu o prohlídce zemřelého 2004–2015. (online: www.uzis.cz)
2. Danzig, V. Včasná léčba obezity. Přednáška v sekci: Neřesti a kardiovaskulární prevence. 46. angiologické dny s mezinárodní účastí, 25.–27. 2. 2021, online. (online: www.angiodyn.cz)
3. Výskyt CHOPN (J40–44, J47). Statistické výstupy za rok 2017. ÚZIS. (online: www.uzis.cz)
4. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. NZIS REPORT č. K/1 (08/2028) (online: www.uzis.cz)
5. Skalák, Z. Úmrtnost v českých zemích v letech 1920–1937 s důrazem na vybrané infekční choroby. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta, UK, Praha. 2013.
6. Sebevraždy. Český statistický úřad. (online: https://www.czso.cz/csu/czso/sebevrazdy_zaj) [cit. 28. 2. 2021]



Obsah

Editorial

Jaká je naše budoucnost? Naše!

What is the future? Ours! 1

Barbora Marcinčáková, Pavol Pobeha

Histiocytóza z Langerhansových buniek alebo keď pre symptómy nevidíme diagnózu

Langerhans cell histiocytosis 7

Zpráva / Report

Nový práškový inhalátor Everio Airmaster pro léčbu astmatu a CHOPN

New powder inhaler Everio Airmaster for the treatment
of asthma and COPD 12

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Karel Vízner

Aectura Breezhaler u pacientů s astmatem

Výsledky studie PALLADIUM

Aectura Breezhaler in asthma patients

Results of the PALLADIUM study 15

Barbora Jakubíčková

Dva roky zkušeností s mepolizumabem (Nucala)

na naší klinice – kazuistika pacientky

Two years of experience with mepolizumab (Nucala)

at our clinic – case report 18

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Azelastin s flutikason propionátem u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem

Azelastine and fluticasone propionate in patients with allergic

rhinitis and asthma 20

Anotace / Annotation

David Peřan, Patrik Christian Cmorej, Marcel Nesvadba

Dušnost v prvním kontaktu 22

Jarmila Křikavová

Oralair a zámecký zahradník

Oralair and the castle gardener 25

Anotace / Annotation

Otomar Kittnar a kolektiv

Přehled lékařské fyziologie 26

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale

Výsledky a závěry studií DRI12544 a LIBERTY ASTHMA QUEST

Dupilumab in the treatment of bronchial asthma

Results and outcomes of DRI12544 and LIBERTY ASTHMA QUEST studies 27

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Účinná terapie alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané alergenem ambrosie

Effective therapy of allergic rhinitis and conjunctivitis induced by the ragweed allergen 33

Lucie Lepařová, Eva Koukalová, Michal Dufek, Beáta Huttyrová

Selektivní deficit imunoglobulinu A u dvou sourozenců

Selective IgA deficiency in two siblings 35

Kapitoly z historie / Chapters from history

Peter Vyšehradský

Bernardino Ramazzini (4. 10. 1633 – 5. 11. 1714) 39

...nyní online

Histiocytóza z Langerhansových buniek alebo keď pre symptómy nevidíme diagnózu

Barbora Marcinčáková¹, Pavol Pobeha²

¹Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

²Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

Súhrn

Histiocytóza z Langerhansových buniek je systémové granulomatózne ochorenie neznámej etiológie asociované s proliferáciou a akumuláciou Langerhansových buniek v rôznych tkanivách. Má pestrý klinický obraz, v závislosti od jej jednotlivých foriem. Aj keď je toto ochorenie zriedkavé, často je komplikované recidivujúcimi alebo trvalými následkami a môže končiť smrťou. Včasná diagnostika a zahájenie terapie prispievajú k zlepšeniu prognózy pacientov. V nasledujúcom článku predkladáme zaujímavú kazuistiku pacienta s pľúcnou formou histiocytózy s možným prechodom pôvodne izolovaného postihnutia pľúc do multisystémovej formy.

Summary

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology associated with the proliferation and accumulation of Langerhans cells in various tissues. It has a varied clinical picture, depending on its individual forms. Although the disease is rare, it is often complicated by recurrent or permanent consequences and can result in death. Early diagnosis and initiation of therapy contribute to improving patients' prognosis. In the following article, we present an interesting case report of a patient with a pulmonary form of histiocytosis, with a possible transition of the originally isolated lung disease to a multisystem form.

Kľúčové slová

- histiocytóza z Langerhansových buniek
- pneumotorax
- multisystémové postihnutie

Keywords

- Langerhans cell histiocytosis
- pneumothorax
- multisystem involvement

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových (Langerhans cell histiocytosis – LCH) buniek je systémové ochorenie charakterizované proliferáciou a abnormálnym ukladaním patologických Langerhansových buniek v pľúcach, ale aj v rôznych ďalších tkanivách. Patologické Langerhansove bunky proliferujú a akumulujú do zhlukov, čo má za následok tvorbu granulómov s infiltráciou eozinofilov, lymfocytov, makrofágov a ďalších zápalových elementov. Preto túto diagnózu radíme medzi granulomatózne choroby.¹ Ochorenie je vzácne, s incidenciou 1 – 2 / 100 000 ľudí. Na Slovensku je ročne diagnostikovaných 4 – 5 detských pacientov. Najčastejšie sa histiocytóza vyskytuje u adolescentov do 15. roku života a mladých dospelých vo veku 20 – 40 rokov. Postihuje pacientov bez rozdielu rasy a pohlavia.²

Etiológia ochorenia nie je úplne známa. Pľúcna forma má ale silnú asociáciu s fajčením, no okrem fajčenia musia byť prítomné aj ďalšie endogénne či exogénne faktory. Ide o reaktívny proces vyvolaný fajčením u už predisponovaného jedinca –

napr. zvýšená zápalová odpoveď imunitného systému. Na etiopatogenéze multisystémovej formy sa podieľajú samotné Langerhansove bunky s klonálnou proliferáciou. Zvýšená zápalová odpoveď imunitného systému je však viac v popredí ako neoplázia, čo svedčí o benígnom priebehu ochorenia. Predpokladá sa aj určitá genetická predispozícia – predovšetkým súvis s akútnou lymfoblastovou leukémiou.³

Histiocytóza z Langerhansových buniek môže mať lokalizovanú alebo multisystémovú formu. U dospelých ide najčastejšie o izolované postihnutie pľúc (prípadne kostí). U detí prevažuje multisystémové postihnutie – kostné (osteolytické lézie), kožné (exantémy), postihnutie hypofýzy (diabetes insipidus), postihnutie pečene a hematopoetického systému. Pľúcne postihnutie sa prejavuje v podobe intersticiálnych pľúcnych zmien – intersticiálnou histiocytárnou infiltráciou, a dochádza k histologickej prestavbe a deštrukcii pľúcneho parenchýmu. Najčastejšími príznakmi sú: chronický neproduktívny kašeľ, tachypnoe a stále sa zhoršujúce dyspnoe. U približne 10 – 20 % pacientov je prvým prejavom spontánny pneumotorax.^{4,5}

LANGERHANS PAUL (1847–1888) – nemecký fyziológ a patológ. Narodený v Berlíne, syn lekára. Medicínu začal študovať v Jeně, štúdiá dokončil v Berlíne. Procestoval Blízky východ, ako lekár pôsobil v poľní ambulancií počas prusko-francúzskej vojny. V roku 1871 mu zariadil R. Virchow miesto prorektora v patologicko-anatomickej na univerzite vo Freiburgu, kde sa nakazil TBC, na ktorú nakoniec zomrel. Roku 1869 publikoval nález špecifických buniek v pankreatu, ale bez znalosti jej funkcie. Zkoumal rovnako epidermis a popsal „neuronum podobné vetvené kožné bunky“. (zdroj informácií: archív redakcie)

BIRBECK MICHAEL STANLEY CLIVE (1925–2005) – britský výskumný pracovník v oblasti onkológie, ktorý sa zaoberal štúdiom malígnych buniek elektronovým mikroskopom. V rokoch 1950 až 1981 pracoval v londýnskom Chester Beatty Cancer Research Institute. (zdroj informácií: archív redakcie)

V diagnostike sa okrem iného využíva funkčné vyšetrenie – spirometria. V úvode je často najskôr reštrikčná ventilačná porucha, pri progresii granulomatózneho procesu sa pridá obštrukčná porucha, ktorá v konečných štádiách dokonca dominuje nad reštrikčnou zložkou. Potom je to RTG, CT, či HRCT vyšetrenie, na ktorých vidíme obraz plástových pľúc, uzly, cysty, noduly. Prevažne sú postihnuté horné a stredné pľúcne polia, v pokročilejších štádiách aj dolné pľúcne polia. Laboratórny nález nie je pre pľúcnu histiocytózu špecifický, môže byť prítomná mierna eozinofília a zvýšené zápalové markery. Pre definitívne stanovenie diagnózy je potrebná biopsia, ktorá nám potvrdí prítomnosť patologických Langerhansových buniek s Birbeckovými granulami.⁶

Terapia histiocytózy je špecifická v závislosti od jej rôznych prejavov a foriem. Pri pľúcnom postihnutí je v prvom rade nevyhnutné, aby pacient prestal fajčiť. V terapii sa podávajú kortikosteroidy v dávke 0,5 – 1,0 mg/kg/deň, po dobu 6 – 12 mesiacov, potom sa pomaly táto dávka znižuje. V prípade, že sa u pacienta rozvinul pneumotorax, odporúča sa pleurodéza. Niekedy sa pristupuje k chirurgickému odstráneniu granulomov. V najťažších prípadoch je možné vykonať transplantáciu pľúc. Liečba multisystémovej formy histiocytózy je založená na kombinácii cytotoxických látok a kortikoidov. Najzaujímavejšie je podávanie vinblastínu a prednizónu, prípadne kladribínu.^{7,8}

Medzi najčastejšie komplikácie patrí respiračné zlyhávanie, hepatálne zlyhávanie, diabetes insipidus, hluchota, príznaky postihnutia zadnej jamy lebečnej, deficit rastového hormónu, deformity kostí a iné. 50 % pacientov má relatívne dobrú prognózu, 10 – 20 % pacientov má ťažké prejavy s početnými recidívami. Zvlášť nepriaznivý priebeh je u pacientov, u ktorých sa diagnóza rozvinula v staršom veku, u pacientov s recidivujúcimi pneumotoraxami, difúznym cystickým postihnutím pľúc, ťažkým postihnutím pľúcnych funkcií a ťažkou pľúcnou hypertenziou.⁹

Kazuistika

Pacient, muž vo veku 24 rokov, dlhoročný fajčiar (20 cigariet denne od 15 rokov) dovtedy bez významného predchorenia bol koncom mája 2014 akútne hospitalizovaný pre akútnu respiračnú insuficienciu na Klinike anestéziológie a intenzívnej medicíny v Košiciach. Na základe rádiologických vyšetrení mu bol diagnostikovaný spontánny pneumotorax (PNO) vľavo a panlobulárny emfyzém oboch pľúcnych krídel. Pacient pod-

stúpil akútne operačný zákrok na pracovisku hrudníkovej chirurgie. Realizovaná bola videoasistovaná torakoskopia (VATS) s resekciou horného laloka ľavých pľúc. Súčasťou operácie bola tiež biopsia, ktorá poukázala len na nešpecifické zápalové zmeny, bronchiektázie, emfyzém a tvorbu tzv. „blebs“. Obraz čiastočne pripomínal chronickú lymfocytárnu intersticiálnu pneumóniu. Následne už o tri dni po prvej VATS operácii sa u pacienta rozvinul ďalší PNO aj vpravo a podstúpil ďalšiu VATS operáciu s resekciou horného a stredného laloka pravých pľúc, parciálnou pleurektómiou a pleuroabráziou.

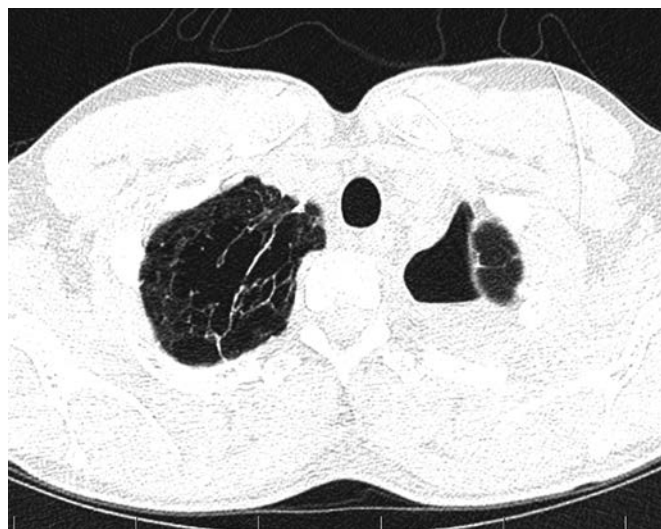
Za účelom následného doliečenia bol následne 13. júna 2014 pacient preložený na Klinikum pneumológie a ftizeológie v Košiciach. Počas hospitalizácie bol pacient po operáciách algický, s limitáciou fyzickej aktivity, kardiopulmonálne kompenzovaný, bez respiračnej insuficiencie. Vzhľadom na predošlú anamnézu a rádiologické nálezy bol u pacienta realizovaný skrining na deficit alfa-1 antitrypsínovej deficiencie, sérové hladiny alfa-1 antitrypsínu boli v norme (195 mg/dl). Na definitívne vylúčenie ochorenia sme odoslali vzorku suchej kvapky krvi na genetické vyšetrenie. V rámci hospitalizácie realizovaná RTG PA snímka hrudníka preukázala prítomný objemný reziduálny PNO paramediastinálne a suprafrenicky vľavo s parciálnym plášťovým PNO v oblasti oboch pľúcnych hrotov (obr. 1). Následné CT vyšetrenie verifikovalo okrem PNO aj rozsiahly panlobulárny emfyzém pľúc bilaterálne (obr. 2 a 3). Po dohovore s hrudníkovým chirurgom bol pacient opakovane preložený na chirurgické pracovisko za účelom revízie ľavej hrudníkovej dutiny s tým že vzhľadom na rozsah nálezu a recidivujúce PNO by sa následne zvažilo prešetrenie indikácie na transplantáciu pľúc formou hospitalizácie. Na pracovisku hrudníkovej chirurgie bola realizovaná revízia, biopsia pľúc a drenáž, pacient bol ná-

Obr. 1: Reziduálny pneumotorax vľavo počas prvej hospitalizácie na Klinike pneumológie (16. jún 2014)

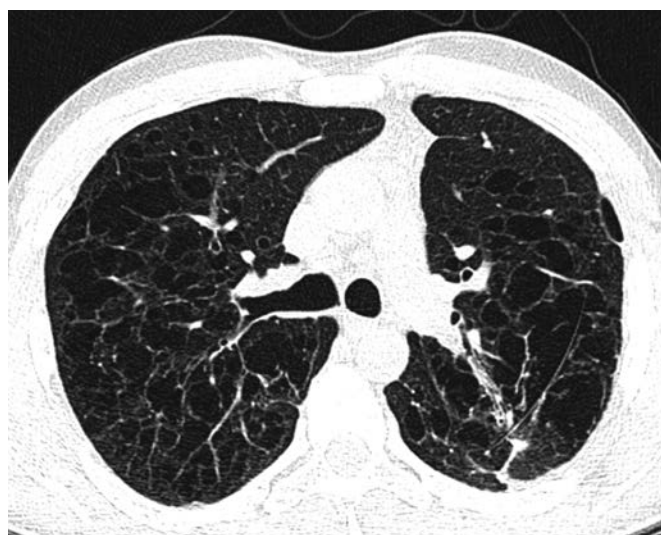


Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 2: Pneumotorax v hrote ľavého pľúcneho krídla (jún 2014)



Obr. 3: Panlobulárny emfyzém s bulami (jún 2014)



sledne prepustený domov a na včasnú kontrolu sa na pľúcnu ani chirurgickú ambulanciu nedostavil.

Na Klinikum pneumológie a ftiológie sa pacient dostavil až o tri mesiace, kedy bol odoslaný ambulatným pneumológom za účelom zváženia indikácie na transplantáciu pľúc. Subjektívne sa mal podstatne lepšie, nezadychaval sa, znova jazdil na bicykli. Od júna 2014 už nefajčil. Vzhľadom na potrebu zvážovania transplantácie pľúc boli realizované vyšetrenia. Odber krvných plynov vylúčil respiračnú insuficienciu. Funkčné vyšetrenie pľúc (spirometria) bolo vzhľadom na riziko PNO realizované bez forsírovaného výdychu. Preukázalo ľahké zníženie vitálnej kapacity – FVC 78 % n.h. s hyperinfláciou pľúc stredne závažného stupňa. Vyšetrenie difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DL_{CO}) bolo na úrovni 70 % n.h. (ľahké zníženie), doplnené echokardiografické vyšetrenie nepreukázalo pľúcnu hypertenziu. Ešte pri predošlej hospitalizácii bola odobratá krv metódou suchej kvapky na vylúčenie geneticky podmieneného

rozvoja emfyzému a chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Výsledok genetického vyšetrenia bol negatívny, preukázal normálny fenotyp alfa-1 antitrypsínu non-S/non-Z (MM). Aj napriek tomu, že nebolo možné jednoznačne preukázať obštrukčnú ventilačnú poruchu, na základe známej patogenézy ochorenia bola pacientovi nasadená liečba inhalačným preparátom – tiotropium bromid (Spiriva).

Vzhľadom na absenciu príčiny vzniku recidivujúcich PNO a emfyzémových zmien na CT bola spätne revidovaná dokumentácia, kde bol objavený a s patológom konzultovaný výsledok biopsie odobratej vzorky tkaniva pľúc pri poslednej operácii, ktorá tentokrát už verifikovala histomorfologický nález konzistentný s diagnózou Langerhans cell histiocytosis, čo bolo potvrdené na dvoch nezávislých pracoviskách – Košice, Praha. Z dôvodu nutnosti konzultácie viacerých patologických pracovísk bol tento výsledok uvoľnený oneskorene po operácii.

Pacientovi sme teda potvrdili histiocytózu z Langerhansových buniek s izolovaným postihnutím pľúc. V čase hospitalizácie bol klinický stav stabilizovaný a bez klinickej symptomatológie novej infiltrácie iných orgánov granulómami z Langerhansových buniek. V prípade zhoršenia stavu bola u pacienta zvažovaná príprava na transplantáciu ľavých pľúc, ktorú pacient bol schopný podstúpiť. Pacient však ďalšie vyšetrenia aj eventuálnu plánovanú transplantáciu odmietol a navyše ďalej nesúhlasil s pokračovaním hospitalizácie, podpísal negatívny revers a bol prepustený do ambulantnej starostlivosti.

Po dlhšej, takmer trojročnej dobe (máj 2017), pacienta znovu hospitalizovali, tentokrát na internej klinike, za účelom diferenciálnej diagnostiky polydipsie a polyúrie. RTG vyšetrenie kalvy bolo bez zjavných ložiskových zmien zachyteného skeletu. Následne bolo realizované MRI vyšetrenie mozgu, na ktorom bol nález v zadnej časti hypofýzy – 4,2 mm ložisko, natívne hypointenzívne, postkontrastne sýtiace sa. Stav pacienta sa konzultoval s endokrinológom. Ten nevyjadril podozrenie, že by mohlo ísť o postihnutie hypofýzy pri základnej diagnóze pľúcnej histiocytózy. Ďalej sa ale po objasnení stavu pacienta nepátralo a na základe výsledkov osmolality séra a moču bol nakoniec stav zhodnotený ako psychogénne podmienený a pacienta prepustili do ambulantnej starostlivosti.

V októbri 2017 sa pacient ambulantne cestou pneumológa dostavil na kontrolné CT vyšetrenie. Nález na pľúcnom parenchýme spĺňal naďalej kritériá pre pľúcnu histiocytózu, bol stacionárny, bez dynamiky a zhoršenia nálezu v porovnaní s predchádzajúcim CT vyšetrením. Naďalej pretrvával obraz sieťovitej prestavby a retikulácie pľúcneho interstícia s cystoidnými formáciami a prejavmi bulózneho emfyzému s predominciou v segmentoch horných lalokov bilaterálne, bez PNO a perikardiálneho výpotku, zachytený skelet bol rovnako bez patologickej deštrukcie (obr. 5). Následne v apríli 2018 pri odporúčenej kontrole u pneumológa bola pacientovi urobená spirometria – s nálezom obštrukčnej ventilačnej poruchy stredne ťažkého stupňa $FEV_1 < 60$ % n.h. U pacienta bola teda diagnostikovaná chronická obštrukčná choroba pľúc, štádium GOLD II/A. Pacientovi boli odporúčené pravidelné kontroly u pneumológa a užívanie doterajšej terapie, avšak odvtedy na ambulantnú kontrolu neprišiel.

Obr.4: RTG počas druhej hospitalizácie na Klinike pneumológie (1. október 2014)



Zdroj obrázku: archív autorů

Obr. 5: Kontrolné CT vyšetrenie pľúc (október 2017)



Zdroj obrázku: archív autorů

Diskusia

Prípád uvedeného pacienta spadá do kategórie 10 – 20 % pacientov s pľúcnou formou histiocytózy, u ktorých sa ochorenie začalo spontánnymi recidivujúcimi pneumotoraxami. Až tretia operácia a pri nej realizovaná druhá biopsia pľúc potvrdila u pacienta diagnózu LCH. Avšak pri prehodnocovaní stavu pacienta – opätovnom prezeraní biopsických náleзов, sa zistilo, že už prvá biopsia mohla naznačiť možnosť výskytu tejto vzácnej diagnózy, čo mohlo podnietiť k podrobnejšej diferenciálnej

diagnostike. Pacientovi bola navrhovaná transplantácia pľúc, ktorú ale odmietol. Treba podotknúť, že pacientov stav sa, potom ako prestal fajčiť, zlepšil a nález na pľúcach sa stabilizoval. O tri roky neskôr bol pacient hospitalizovaný za účelom diferenciálnej diagnostiky polydipsie a polyúrie. Bolo indikované MR vyšetrenie mozgu, ktoré odhalilo 4,2 mm ložisko v zadnej časti hypofýzy. Uvedený nález bol síce konzultovaný s endokrinológom, ale ten nepredpokladal možnosť súvisu nálezu so systémovou manifestáciou základnej diagnózy pľúcnej histiocytózy stanovenej v roku 2014. Aj v odbornej literatúre sa uvádza, že k primárnemu izolovanému postihnutiu pľúc sa v mnohých prípadoch s postupnou progresiou ochorenia pridružuje ako komplikácia práve diabetes insipidus. Ten sa prejaví polydipsiou a polyúriou, ktoré sú zapríčinené nedostatkom antidiuretického hormónu pre poruchu zadnej časti hypofýzy. Nájdené ložisko na MR práve v tejto časti hypofýzy ešte viac poukazuje na možnosť, že by mohli všetky tieto symptómy súvisieť s prechodom pôvodne monosystémovej pľúcnej formy histiocytózy do multisystémového ochorenia. Postihnutie hypofýzy by sa mohlo spájať aj s rozšírením kostného postihnutia v jej blízkosti, na RTG kalvy ale neboli popisované žiadne patologické lézie. Nevieme s určitosťou povedať, či sú naše predpoklady správne, no dostupná odborná literatúra podporuje túto možnosť. Rovnako je potrebné podotknúť, že spolupráca so samotným pacientom bola náročná, preto bola sťažená aj ďalšia diagnostika a terapia. Posledné záznamy o pacientovi sú z roku 2018, kedy sa k doterajším diagnózam pridružila diagnóza CHOCHP GOLD II/A. Ďalej nemáme informácie o priebehu a prognóze choroby u pacienta, o jeho liečbe, prípadnej ďalšej možnej systémovej manifestácii, recidívach, ani lekárske záznamy o ďalších hospitalizáciách. Na tomto príklade vývoja ochorenia u daného pacienta môžeme vidieť typické symptómy, etiopatogézu a diagnostiku, ktoré korešpondujú s odbornou literatúrou.

Záver

Histiocytóza z Langerhansových buniek je raritnou diagnózou, ktorú je možné definitívne potvrdiť len histopatologickým vyšetrením odobratej vzorky tkaniva – biopsiou. Pre prognózu ochorenia je dôležitá včasná diferenciálna diagnostika a zahájenie správnej terapie. U pľúcnej histiocytózy je nevyhnutné prestať fajčiť, čo už samo o sebe môže viesť k výraznému zlepšeniu priebehu choroby. Pacienta je potrebné presvedčiť o nutnosti spolupráce a pravidelného sledovania. Zároveň si celý manažment terapie vyžaduje spoluprácu viacerých odborníkov.

Literatúra

1. Jarkovská, R., Timr, P. Histiocytózy. *Pediatrica pre prax* 16, 2: 4–7, 2015.
2. Křenová, Z., Bajčiová, V., Štěrba, J. Histiocytózy u dětí a dospívajících. *Onkologie* 10, 5: 206–209, 2016.
3. Haupt, R., Minkov, M., Astigarraga, I. et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 60, 2: 175–84, 2013.
4. Juvet, S. C., Hwang, D., Downey, G. P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J* 17, 3: e55–e62, 2010.

5. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2014.
6. Allen, C. E., Merad, M., McClain, K. L. Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 379, 9: 856–868, 2018.
7. Kolek, V. et al. Doporučené postupy v pneumologii. 3. vyd. Praha: Maxdorf, 2019.
8. Kolenová, A., Bubanská, E., Špotová, A. et al. Cílená léčba závažné multisystémové histiocytózy z Langerhansových buniek. *Pediatr Prax* 19, 1: 27–31, 2018.
9. Barclay, M., Devaney, R., Bhatt, J. M. Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Breathe (Sheff)* 16, 2: 200003, 2020.

Korešpondující autor:

MUDR. PAVOL POBEHA, PhD.

Klinika pneumologie a ftizeologie, UPJŠ LF a UN LP

Rastislavova 43

04190 Košice

Slovenská republika

e-mail: pavol.pobeha@upjs.sk

zpráva

Nový práškový inhalátor Everio Airmaster pro léčbu astmatu a CHOPN

Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou základem současné antiastmatické léčby. V naprosté většině případů (nad 95 %) postačuje jejich podávání v inhalační formě. Kortikosteroidy ovlivňují širokou paletu zánětlivých dějů a jejich včasné nasazení zabraňuje rozvoji remodelačních změn v dýchacích cestách (některé jsou v časných fázích dokonce reverzibilní). Léčba IKS je doporučována u všech stupňů tíže astmatu (od nejlehčích forem).¹

Pokud k dosažení a udržení kontroly nad astmatem nestačí nízké nebo střední dávky IKS, doporučuje se namísto dalšího zvyšování dávky preferovat kombinovanou léčbu.

Role inhalačních beta₂-agonistů s dlouhodobým účinkem (LABA) v aktuálních guidelineech terapie astmatu se odvíjí od jejich synergického účinku s inhalačními kortikosteroidy (IKS) na molekulární úrovni. V klinické praxi vidíme, že přidání LABA k IKS vede k obdobným, ev. i lepším výsledkům (resp. kontrole astmatu) než zdvojnásobení dávky IKS. Podávání LABA a IKS odděleně z různých inhalátorů je stejně účinné jako jejich podávání v jednom inhalátoru, nicméně fixní kombinace mají praktické výhody ve zlepšení compliance a snížení rizika vynechání preventivní medikace.¹

V případě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) doporučují současné guideliney užití kombinací léčby LABA s inhalačním kortikosteroidem v případě pacientů s častým výskytem akutních exacerbací a také pro překryv CHOPN s bronchiálním astmatem (tzv. ACO).³

Účinnost a bezpečnost salmeterolu a flutikason propionátu ve fixní kombinaci je prověřeno v řadě klinických studií a patří k základům léčby bronchiálního astmatu a také do běžného armamentaria farmakoterapie CHOPN. Salmeterol je selektivní dlouhodobě působící agonista beta₂-adrenergických receptorů s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru. Navozuje bronchodilataci trvající nejméně 12 hodin. Flutikason propionát má glukokortikoidní protizánětlivý účinek, vede k redukci příznaků a exacerbací astmatu.^{4,5}

Nově je na našem trhu dostupný nový kombinovaný přípravek obsahující salmeterol a flutikason propionát. Podle informací výrobce (společnost Zentiva) je dostupný v práškovém inhalátoru Everio Airmaster. K dispozici je ve třech silách – 50/100 µg, 50/250 µg a 50/500 µg salmeterolu/flutikason propionátu, a to v měsíčním a tříměsíčním balení.^{5,6}

Everio Airmaster je indikován k pravidelné léčbě astmatu u pacientů (ve věku od 12 let), u nichž je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty beta₂-receptorů a inhalačního kortikosteroidu), tedy pacientů s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby IKS a SABA inhalovaným dle potřeby, nebo pacientů, jejichž astma je již adekvátně kontrolováno podáváním IKS a LABA. Everio Airmaster je také indikován k léčbě dospělých pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou FEV₁ pod 60 % n.h. a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.^{5,6}

Literatura

1. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Aktualizace 2019. (online. www.pneumologie.cz/guidelines) [cit. 22. 3. 2021]
2. Hutýřová, B. Inhalační kortikosteroidy v léčbě bronchiálního astmatu – máme se jich bát, nebo být rádi za jejich efekt?. *Klin Farmakol Farm* 29, 3: 105–107, 2015.
3. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. Revize květen 2016. (online. www.pneumologie.cz/guidelines) [cit. 22. 3. 2021]
4. Everio Airmaster 50 mikrogramů/100 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci, Everio Airmaster 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci, Everio Airmaster 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 22. 3. 2021]
5. Pomocník alergologa a pneumologa 2021. Semily: GEUM, 2021.
6. Everio Airmaster. Sdělení výrobce. Praha, březen 2021.

Aectura Breezhaler u pacientů s astmatem

Výsledky studie PALLADIUM

Společnost Novartis představila v nedávné době dva nové kombinální léky pro léčbu astmatu. Jedná se o přípravky Aectura Breezhaler (indakaterol + mometason) a Enerzair Breezhaler (indakaterol + glykopyrronium + mometason furoát).^{1,2,3}

Aectura Breezhaler je kombinovaný přípravek obsahující indakaterol (dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonista, LABA) a inhalační kortikosteroid mometason furoát. K dispozici je v inhalátoru Breezhaler. Je indikován k udržovací léčbě astmatu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let neadekvátně kontrolovaných inhalačními kortikosteroidy a inhalačními krátkodobě působícími beta₂-adrenergními agonisty.^{1,2}

Klinická bezpečnost a účinnost přípravků Aectura a Enerzair byla sledována v klinickém výzkumném programu III. fáze klinického zkoumání nazvaném PLATINUM. Tento program zahrnul klinické studie QUARTZ a PALLADIUM (Aectura), dále pak IRIDIUM a ARGON (Enerzair). Výsledkům studie IRIDIUM jsme se podrobněji věnovali v minulém čísle našeho časopisu.⁴ Výsledky studií QUARTZ a ARGON přineseme v některém z budoucích čísel.

Studie PALLADIUM byla multicentrická mezinárodní (316 center, 24 zemí), randomizovaná a dvojitě zaslepená studie. U dospělých a dospívajících pacientů s astmatem hodnotila účinnost a bezpečnost léčby kombinací léčby indakaterol + mometason furoát (IND/MF) ve vysokých a středních dávkách vůči samotnému mometason furoátu. Třetí, kontrolní rameno studie zahrnuje pacienty léčené kombinací salmeterol + flutikason propionát ve vysoké dávce podávané dvakrát denně.^{5,6,7}

Do studie bylo randomizováno 2 216 osob (vč. 107 adolescentů ve věku 12–18 let) s astmatem nedostatečně kontrolova-

ným buď středními či vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, nebo nízkými dávkami kombinace IKS/LABA, s prebronchodilatačním FEV₁ 50–85 % n.h. a hodnotou v ACQ-7 skóre alespoň 1,5. V době první návštěvy nebo v dokumentaci musel být po 400 mikrogramech salbutamolu, ev. 360 mikrogramech albuterolu, dokumentován nárůst FEV₁ o alespoň 12 % a 200 ml. Ve screeningu mělo 31 % pacientů v anamnéze exacerbaci v předchozím roce. Při vstupu do studie byly nejběžněji užívanými léky podávanými v léčbě astmatu nízká dávka IKS v kombinaci s LABA (69 %), střední dávka IKS (20 %) a vysoká dávka IKS (7 %).^{2,5,6,7}

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě:

- 150/160 µg indakaterolu/mometason furoátu (IND/MF) jednou denně, Breezhaler, 439 osob – vysoké dávky IND/MF
- 150/320 µg IND/MF jednou denně, Breezhaler, 445 osob – střední dávky IND/MF
- 400 µg mometason furoátu (MF) jednou denně, Twisthaler, 444 osob – střední dávky MF
- 800 µg MF, tj. 400 µg MF dvakrát denně, Twisthaler, 442 osob – vysoké dávky MF
- 50/500 µg salmeterol xinafoát/flutikason propionát (SAL/FLU) dvakrát denně, Accuhaler/Diskus, 446 osob – vysoké dávky SAL/FLU

Primárním cílem studie bylo prokázat superioritu jednou denně podávané kombinace mometason furoátu a indakaterolu ve vysoké dávce nad jednou denně podávaným mometason furoátem ve vysoké dávce (resp. totéž pro střední dávky IND/MF

Tab. 1: Výsledky studie PALLADIUM

endpoint	čas	Aectura Breezhaler vs. MF		Aectura Breezhaler vs. SAL/FP
		střední dávky	vysoké dávky	vysoké dávky
preb. FEV ₁ (rozdíl)	26. týden	211 ml	132 ml	36 ml
	52. týden	209 ml	136 ml	48 ml
ACQ-7	26. týden	-0,248	-0,171	-0,054
	52. týden	-0,266	-0,141	0,01
procento dní bez záchranné medikace (rozdíl)	52. týden	8,6	9,6	4,3
procento dní bez příznaků (rozdíl)	52. týden	9,1	5,8	3,4
roční míra výskytu středně těžkých nebo těžkých exacerbací astmatu (AR) RR	52. týden	0,27 vs. 0,56	0,25 vs. 0,39	0,25 vs. 0,27
	52. týden	0,47	0,65	0,93

vs MF) ve snížení prebronchodilatačního FEV₁ ve 26. týdnu studie. Pro hodnocení v tomto parametru pak byla srovnávána také vysoká dávka IND/MF podávaného jednou denně a vysoká dávka kombinace salmeterol + flutikason propionát podávaná dvakrát denně (s cílem non-inferiority).^{5,6,7}

Mezi sekundárními hodnocenými cíli studie byla i změna skóre ACQ-7, hodnotící příznaky astmatu. Dále byl sledován efekt léčby na parametr čas do první exacerbace astmatu a četnost exacerbací.^{5,6,7}

Z 2 216 pacientů randomizovaných pacientů jich 1 973 (89 %) dokončilo studii. Ve 26. týdnu studie oba přípravky Aectura Breezhaler (IND/MF) podávané jednou denně prokázaly statisticky významné zlepšení v prebronchodilatačním FEV₁ i příznacích astmatu (ACQ-7) v porovnání s vysokými, resp. středními dávkami samotného mometason furoátu. Zjištění v 52. týdnu studie pak byla konzistentní s 26. týdnem. Současně bylo prokázáno klinicky významné snížení v ročním poměru středně těžkých nebo těžkých exacerbací ve prospěch Aectura Breezhaler ve srovnání se samotným mometason furoátem.^{2,6,8}

Rozdíl v parametru prebronchodilatačního FEV₁ mezi vysokou dávkou IND/MF vůči vysoké dávce MF činil ve 26. týdnu studie 132 ml (95% CI 88–176, $p < 0,001$). Rozdíl prebronchodilatačního FEV₁ u pacientů léčených střední dávkou IND/MF a střední dávkou MF činil 211 ml (95% CI 167–255 ml, $p < 0,001$). Podrobnější údaje viz tabulka 1. Subanalýza studie ukazuje, že tyto výsledky jsou konzistentní i pro skupinu adolescentů (ve studii 12–18 let).^{2,6,8}

Vysoká dávka IND/MF podávaného jednou denně byla srovnatelná v ovlivnění prebronchodilatačního FEV₁ s vysokou dávkou SAL/FLU (rozdíl 36 ml, 95% CI -7–80 ml, $p = 0,101$).

Incidence nežádoucích účinků byla podobná ve sledovaných skupinách.^{2,6}

Fixní kombinace indakaterolu a mometason furoátu podávaná ve vysokých a středních dávkách jednou denně u pacientů s astmatem nedostatečně kontrolovaným na vysokých nebo středních dávkách IKS nebo nízkých dávkách IKS/LABA prokázala signifikantně vyšší zlepšení prebronchodilatačního FEV₁ vůči podání samotného mometason furoátu jednou či dvakrát denně.^{2,6}

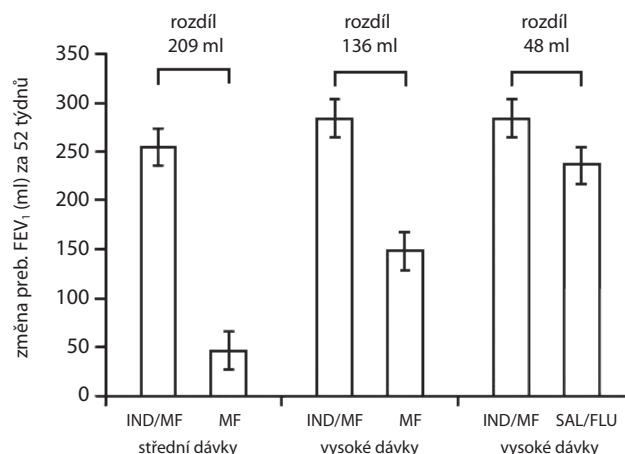
Stejně tak prokázala tato kombinace superioritu vůči samotnému mometason furoátu v ovlivnění příznaků astmatu hodnocených pomocí skóre ACQ-7. Současně bylo prokázáno klinicky významné snížení v ročním poměru středně těžkých a těžkých exacerbací.^{2,6}

Vysoká dávka IND/MF má srovnatelné výsledky na ovlivnění FEV₁ jako vysoká dávka SAL/FLU podávaného dvakrát denně.^{2,6}

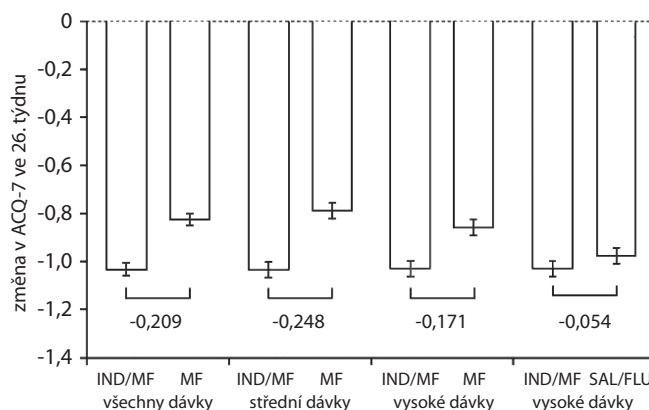
Literatura

1. Pomocník alergologa a pneumologa 2021. Semily: GEUM, 2021.
2. Aectura Breezhaler 125 mikrogramů/62,5 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 22. 3. 2021]
3. Enerzair Breezhaler – nová trojkombinace k léčbě astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 3: 48, 2020.

Obr. 1: Ovlivnění FEV₁ ve studii PALLADIUM



Obr. 2: Ovlivnění příznaků astmatu ve studii PALLADIUM



4. Enerzair Breezhaler – účinnost a bezpečnost v léčbě asthma bronchiale. Výsledky studie IRIDIUM. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 4: 23–24, 2020.
5. Zyl-Smit, R., Krüll, M., Gessner, C. et al. Efficacy and long-term safety of QMF149 (indacaterol acetate/mometasone furoate) versus mometasone furoate and versus salmeterol xinafoate/fluticasone propionate in patients with inadequately-controlled asthma: The PALLADIUM study. Thorax 74, Suppl. 2: A210–211, 2019.
6. Zyl-Smit, R. N., Krüll, M., Gessner, Ch. et al.; PALLADIUM trial investigators. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med 8, 10: 987–999, 2020.
7. A Multicenter randomized 52 week treatment double-blind, triple Dummy parallel group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared to mometasone furoate in participants with asthma. NCT02554786. (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 22. 3. 2021]
8. Krüll, M., Zyl-Smit, R., Gessner, Ch. et al. Effect of indacaterol/mometasone on lung function in adolescents versus overall patient population: PALLADIUM study. European Respiratory Journal 56, Suppl. 64: 2283, 2020.
9. Novartis Phase III data on new inhaled dual combination QMF149 show significant improvement across key asthma outcomes versus monotherapy. Tisková zpráva Novartis ze dne 6. 12. 2019. (online: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-phase-iii-data-new-inhaled-dual-combination-qmf149-show-significant-improvement-across-key-asthma-outcomes-versus-monotherapy>) [cit. 22. 3. 2021]

Karel Vízner

...nyní online

Dva roky zkušeností s mepolizumabem (Nucala) na naší klinice – kazuistika pacientky

Barbora Jakubíčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Souhrn

Nucala byla v ČR prvním cíleným lékem schváleným na refrakterní eozinofilní nealergické astma. Nyní jsou tomu již dva roky, co pomáhá pacientům zlepšovat kvalitu jejich života.

Summary

Two years of experience with mepolizumab (Nucala) at our clinic – case report

Nucala was the first targeted drug in the Czech Republic approved for the treatment of refractory eosinophilic non-allergic asthma. Nucala has been helping patients to improve their quality of life for 2 years now.

Klíčová slova

- Nucala
- mepolizumab
- refrakterní eozinofilní astma

Keywords

- Nucala
- mepolizumab
- refractory eosinophilic non-allergic asthma

Úvod

Biologické léky (biologika) jsou většinou terapeutika s velkou molekulární hmotností, jako např. monoklonální protilátky, a jsou produkovány živými organismy. Ve srovnání s chemickými látkami a malými molekulárními agonisty a antagonisty biologika se vážou na antigenně specifické místo, kterým je např. cytokin nebo receptor. Tato jejich selektivita z nich dělá ideální léčiva pro personalizovanou a přesně cílenou medicínu.¹

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specificitou váže k interleukinu 5 (IL-5). IL-5 je důležitý cytokin zodpovědný za růst, diferenciaci, aktivaci a přežití eozinofilů. Mepolizumab blokuje vazbu IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru na povrchu eozinofilní buňky, tím inhibuje signalizační funkci IL-5 a snižuje produkci a přežití eozinofilů.² Mepolizumab je na trh v ČR dodáván pod obchodním názvem Nucala.

Při indikaci biologické léčby u pacienta s astmatem je nezbytné určení fenotypu. V ČR používaná fenotypová klasifikace asthma bronchiale rozlišuje tři základní typy astmatu – eozinofilní alergický typ, eozinofilní nealergický typ a neeozinofilní typ. Mepolizumab je terapeutickou volbou převážně u eozinofilního nealergického typu, který se vyznačuje eozinofilií, začátkem astmatu v dospělosti, často nosními polypy a chronickou rhinosinuitidou, alergie většinou prokázány nejsou nebo nejsou klinicky významné.³

Mepolizumab je u dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem hrazen, pokud nemocní dodržují zákaz kouření a mají zdokumentováno nejméně 300 eozinofilů na mikrolitr periferní krve. Zároveň musí mít nemocní zdokumentované nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v průběhu

posledních 12 měsíců nebo mít v terapii perorální kortikosteroidy po dobu minimálně šesti měsíců. A to v dávce, která je ekvivalentní 5 mg prednisonu. Efekt léčby se vyhodnocuje po 12 měsících.²

Podle kroku 5 dle GINA 2020 se biologická léčba upřednostňuje před zvažováním nasazení trvalé kortikoterapie.⁴

Na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, našem pracovišti, bylo od září 2018 do září 2020 nasazeno na léčbu přípravkem Nucala 26 pacientů. V léčbě pokračuje a zatím z ní profituje 23 pacientů, response rate je 88 %. U tří pacientů jsme museli léčbu ukončit (1× pro výraznou hyperemii nosní sliznice a spornou odpověď na léčbu, 1× pro svědivý exantém a 1× pro rozvoj imunologické odpovědi 3. typu – vaskulitidy). U 13 pacientů jsme zavedli domácí aplikaci (home-use Nucala). Jednak jsme se snažili o minimalizaci kontaktu pacienta se zdravotnickým zařízením, jednak k tomu vedla i protikoronavirová opatření na jaře roku 2020.

Kazuistika

Žena, ročník narození 1955, s diagnózou těžké alergické astma, které se projevilo v dospělosti (od 28 let života), byla zaslána do našeho centra z periferní alergologické ambulance kvůli opakujícím se těžkým exacerbacím. Nemocná byla celoživotní nekuřačka, v době první návštěvy u nás již ve starobním důchodu, předtím pracovala v kanceláři. Dlouhodobě se léčila s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční, v roce 2009 prodělala subendokardiální infarkt myokardu, dále absolvovala strumektomii pro tyreotoxikózu a po operaci byla na substituční léčbě. První návštěva na naší klinice proběhla v listopadu roku 2017, anamnesticky se astma zhoršilo v posledních pěti

letech. Dle dokumentace pacientka překonala v průběhu roku 2017 čtyři těžké exacerbace astmatu, kdy bylo nutné podat systémové kortikosteroidy. Navíc sama nemocná intermitentně užívala methylprednisolon (Medrol) a lékař oblastní plicní ambulance intramuskulárně podával depotní kortikosteroid (v roce 2017 dvakrát).

V naší ambulanci byla upravena a navýšena inhalační léčba, zkontrolována inhalační technika, postupně byly přešetřeny komorbidit. Byl zjištěn extraezofageální reflux, rhinosinusi-tida, obě komorbidit byly řádně залечены.

Exacerbace astmatu se u nemocné i po kontrole u nás opako-valy, a proto byl od února 2018 ke stávající medikaci (výčet viz tabulka 1) Medrol nasazen trvale. Nejprve v dávce 16 mg denně, postupně, po klinické stabilizaci stavu, byla dávka Med-rolu snížena na 4 mg denně. Dále již Medrol nebylo možné, bez rizika zhoršení, vysadit. Protože šlo, dle dokumentace, o pa-cientku alergickou na roztoče, pyly, traviny, penicilinová anti-biotika, byla zvažována biologická léčba anti-IgE (omalizumab). Bylo provedeno kontrolní alergologické vyšetření se závěrem, že alergie nebyla potvrzena, specifické IgE na běžné inhalační alergeny byly negativní, kožní testy nešlo uskutečnit pro nízkou FEV₁ (pod 70 %). Hodnota celkového IgE byla 49,6 U/ml. Oma-lizumab nasazen nebyl. U pacientky byl ale později zjištěn ab-solutní počet eozinofilů 560 buněk na μ l periferní krve a splnila indikační kritéria pro nasazení mepolizumabu (Nucala). V lednu 2019 jsme tuto léčbu zahájili. Na léčbu mepolizuma-bem zareagovala nemocná velmi rychle, klinický efekt byl patrný již po dvou dávkách. Snížila se námahová dušnost a spo-třeba úlevové medikace. Postupně se díky efektu nově nasaze-ného mepolizumabu podařilo úplně vysadit Medrol, časem i Theoplus, snížit dávku beclometasonu (Ecobec). Nežádoucí účinky podávaných perorálních kortikosteroidů se zmírnily

(ustoupila facies lunata) a navzdory jejich vysazení i částečné redukci ostatní léčby došlo při terapii mepolizumabem dokonce k mírnému nárůstu FEV₁ (Hodnota FEV₁ se před zahájením užívání mepolizumabu a zároveň při užívání Medrolu pohybo-vala mezi 80–85 %, od nasazení druhé dávky mepolizumabu je již hodnota FEV₁ obvykle mezi 80–94 %). Od nasazení mepo-lizumabu neproběhla u nemocné žádná těžká exacerbace ast-matu. Hladina eozinofilů pacientky je pod hodnotou 100 buněk na μ l periferní krve. Nemocná užívá mepolizumab v režimu home-use, chodí na pravidelné kontroly po třech měsících, zvládá fyzickou aktivitu, kterou předtím nezvládala. Uvádá, že se nyní cítí „jako na jiném světě“. Věnuje se pěší turistice a je se svým současným zdravotním stavem velmi spokojena.

Diskuse

Někdy může být cesta k nasazení biologické léčby astmatu zdoluhavá. I když cítíme, že by byl pacient k léčbě indikován a mohl z ní profitovat, výsledky nemocného nesplňují „na pa-píře“ všechna kritéria. Dokazování alergií, a zvláště eozinofilie za účelem podání a úhrady biologické léčby je problematické, pokud je pacient již trvale na kortikoterapii.

Závěr

S biologiky v léčbě astmatu se významně zlepšila kvalita života pacientů s těžkým refrakterním astmatem. Nemocní se mohou vyhnout trvalé kortikoterapii a z ní plynoucích vážných nežá-doucích účinků. Vrací se do běžného života, někteří začínají sportovat, nemusí již tolik myslet na svoji nemoc, astma je ne-hendikepuje. Z pacientů, kteří jinak často navštěvují zdravot-nické zařízení pro astmatické potíže, se mohou stát lidé, kteří chodí na plánované kontroly vlastně jen k předepsání jejich pravidelné medikace.

Literatura

1. Lötvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B. et al. Asthma endotypes: a new ap-proach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 127, 2: 355–360, 2011.
2. Nucala 100 mg. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf)
3. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf, 2017.
4. Pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma, 2020. (online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf)

Tab. 1: Farmakoterapie pacientky v únoru 2018 (bez SKS)

- flutikason furoát/vilanterol – Relvar Ellipta 184 μ g/22 μ g 1-0-0
- tiotropium – Spiriva Respimat 2-0-0
- beklometason – Ecobec 250 μ g 2-0-2
- montelukast – Singulair 10 mg 0-0-1
- theofylin – Theoplus 300 1-0-1
- bilastin – Xados 20 mg 1-0-0
- salbutamol – Ventolin d.p.
- verapamil – Isoptin SR 240 mg 1-0-0
- rilmenidin – Rilmenidin 1 mg 1-0-1
- kyselina acetylsalicylová – Stacyl 100 mg 0-1-0
- glycerol-trinitrát – Nitromint d.p.
- Cardilan 1-0-0
- escitalopram – Elicea 10 mg 1-0-0
- telmisartan/HCTH – Micardis plus 40 mg/12,5 mg 1-0-0
- levothyroxin – Letrox 125 μ g 1-0-0
- calcium/colecalciferol – Caltrate D3 600 mg/400 IU 1-0-0
- omeprazol – Helicid 20 mg 1-0-0
- itoprid – Kinito 1-1-1

MUDR. BARBORA JAKUBÍČKOVÁ
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jakubickova.barbora@fnbrno.cz

Azelastin s flutikason propionátem u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem

Alergická rinitida je onemocnění s vysokou prevalencí mezi dětmi i dospělými. Celosvětově se jedná o až 25 % dětí a možná až 40 % dospělých, prevalence potvrzené alergické rinitidy v Evropě je udávána v rozmezí 17–28,5 %.¹ V České republice podle odhadů odborníků je více než 2 miliony osob trpících alergickou rinitidou (AR).² 15–40 % pacientů s alergickou rýmou má současně asthma bronchiale.¹

Alergická rýma (AR) a průduškové astma jsou považovány za součást alergického syndromu jednotných dýchacích cest. Alergická rýma je nejen významným rizikovým faktorem pro rozvoj astmatu, ale může průběh astmatu negativně ovlivňovat.^{2,4} Léčba alergické rinitidy může zlepšit příznaky AR i astmatu.³

Algoritmus farmakoterapie alergické rinitidy u pacientů s asthma bronchiale předložila iniciativa ARIA, v poslední verzi svých guidelines přinesla tato doporučení a stanoviska:

- Perorální a intranazální H₁ antihistaminika jsou méně účinná než intranazální kortikosteroidy v léčbě všech symptomů rýmy, ale jsou dostatečně účinná u mnoha pacientů s mírnou/středně těžkou rýmou. Mnoho pacientů navíc preferuje perorální formu terapie.
- Srovnání perorálních a intranazálních antihistaminik nepřineslo jednoznačné výsledky.
- U pacientů s těžkou rýmou jsou intranazální steroidy první volbou. Dosažení plného efektu léčby lze očekávat za několik dní.
- Kombinace orálního H₁ antihistaminika a inhalačního kortikosteroidu není účinnější než samotný inhalační kortikosteroid, ačkoli je tato kombinace v praxi často užívána.
- Kombinace intranazálního flutikason propionátu + azelastinu v jednom aplikátoru (MPAze/Flu) je účinnější než monoterapie a je indikována, je-li monoterapie inhalačním kortikosteroidem nedostačující, u pacientů s těžkou alergickou rinitidou a u pacientů požadujících rychlé odstranění symptomů. Rychlý nástup účinku byl potvrzen studiemi v expoziční komoře.
- Antihistaminika 1. generace mají sedativní účinek a nemají být podávána.
- Varovat je nutno i před delším soustavným užíváním nosních vazokonstriktorů.
- Intramuskulární a depotní kortikosteroidy jsou v léčbě AR kontraindikovány.

V roce 2020 byla publikována zajímavá studie z reálné klinické praxe, která hodnotila účinnost kombinace azelastin + flutikason propionát v jednom dávkovači (MPAze/Flu) u pacientů s alergickou rinitidou a současně bronchiálním astmatem na příznaky astmatu a frekvenci užívání úlevové (záchranné) antiastmatické medikace.⁵

Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou prospektivní, ne-

intervenční studii z reálné klinické praxe, která probíhala v letech 2018 a 2019 a jejíž výsledky byly publikovány v časopise *Clinical and Molecular Allergy* v roce 2020. Studie, na straně terapeutů, se účastnili praktičtí lékaři, alergologové, pneumologové, dermatologové, pediatři a specialisté ORL, kteří se běžně zabývají terapií alergické rinitidy a mají rutinní zkušenost s užíváním vizuální analogové škály (VAS) pro hodnocení příznaků rinitidy.⁵

Studijní protokol zahrnul dvě návštěvy pacientů, vstupní a kontrolní, realizovanou po 14 dnech. Zařazení byli pacienti starší 12 let se středně těžkou až těžkou sezónní nebo celoroční alergickou rinitidou (dle kritérií ARIA), kterým byl při kontrolní návštěvě předepsán MPAze/Flu a kteří měli v době úvodní návštěvy symptomy alergické rinitidy VAS ≥ 50 mm. Předepsané dávkování zahrnuje 1 dávku spreje do každé nosní dírky dvakrát denně (548 μ g azelastinu a 200 μ g flutikason propionátu denně).⁵

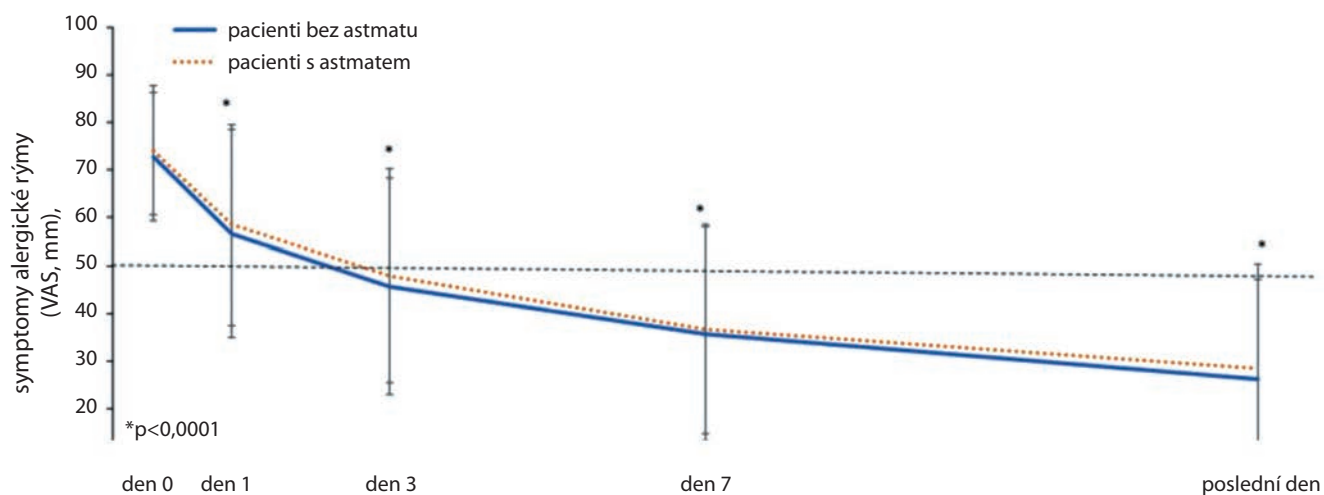
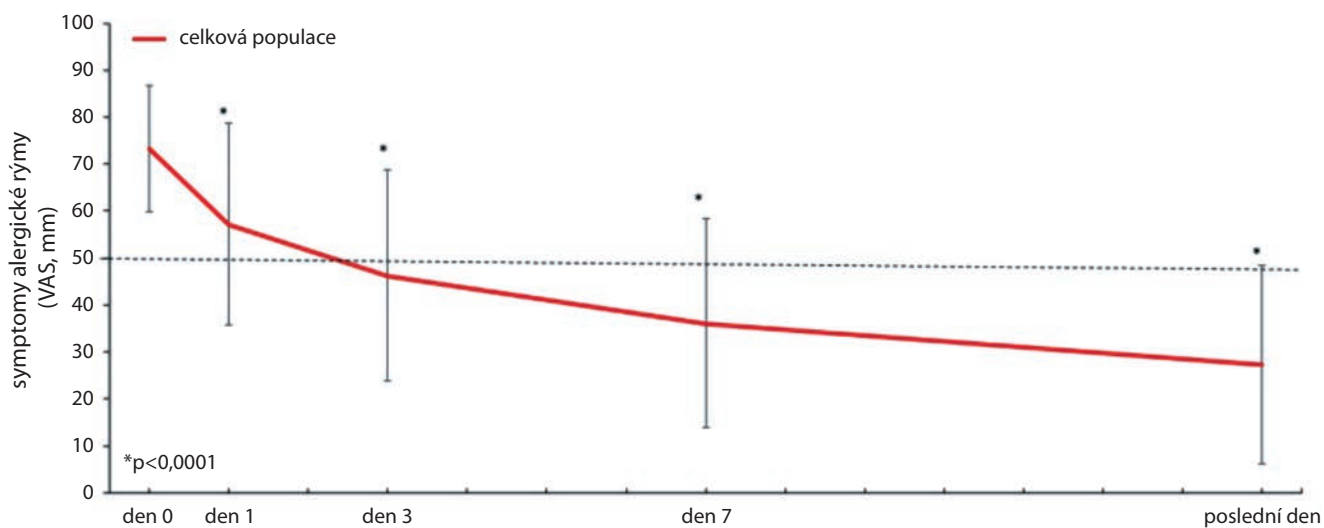
Jednalo se o 1 154 pacientů s alergickou rinitidou, z nichž 267 mělo současně asthma bronchiale. Z těchto 267 pacientů 5,6 % bylo ve věku 12–17 let, 84,6 % ve věku 18–65 let a 9,7 % nad 65 let. 9,7 % mělo potvrzenou senzibilizaci na 1 alergen, 53,2 % na 2–5 alergenů, 30 % více než 5 alergenů a u 7,1 % tento údaj nebyl znám. 6,7 % pacientů s alergií a astmatem mělo celoroční, 30,3 % sezónní, 59,6 % sezónní i alergickou rýmu. U 13,9 % z těchto pacientů byla jako komorbidita potvrzena dermatitida/ekzém, u 10,5 % potravinová alergie. Vstupní VAS skóre alergické rýmy činilo 74,1 mm (pro celou studijní populaci to bylo 73,2 mm).⁵

Při kontrolní návštěvě byly zaznamenány demografické údaje pacientů, příznaky rinitidy a předchozí léčba alergické rinitidy a na VAS škále příznaky rinitidy za posledních 24 hodin (0 mm zcela neobtěžující po 100 extrémně obtěžující). Pacient poté na kartě dokumentoval své denní alergické příznaky pomocí VAS škály, ve dnech 0, 7 a 14 hodnotil také kvalitu spánku a vliv onemocnění na denní aktivity. U pacientů s astmatem byla hodnocena změna ve frekvenci a dávkování úlevové antiastmatické medikace (významně snižena, snižena, stejná, zvýšená, významně zvýšená).⁵

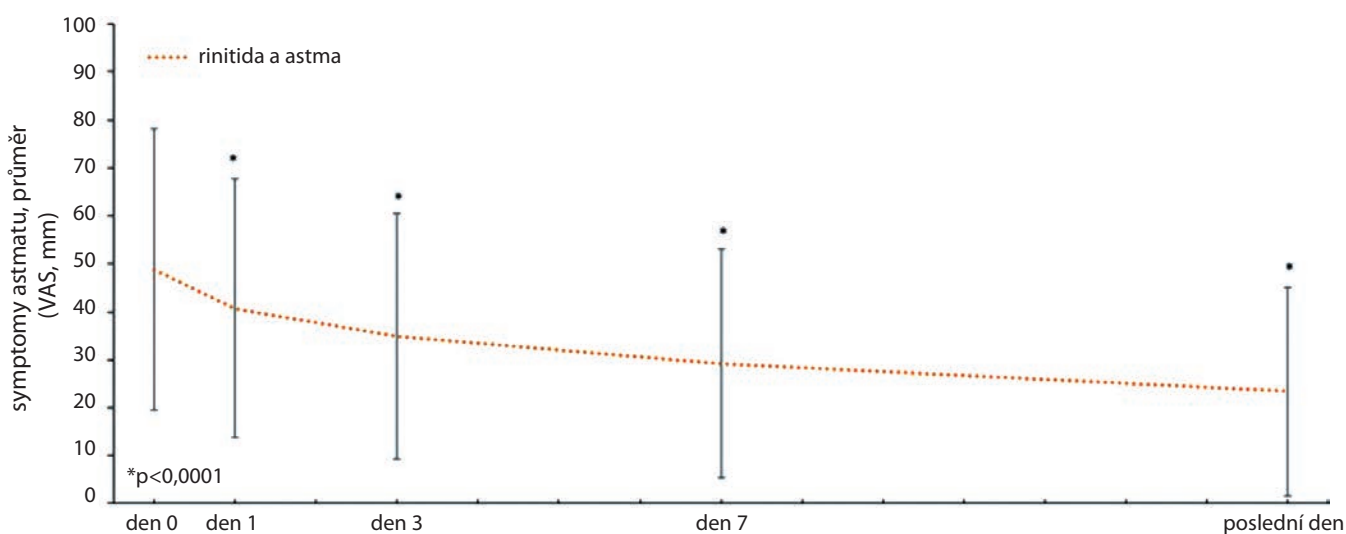
Z celé studijní populace mohly být vyhodnoceny výsledky od 1 103 osob. 915 pacientů používalo nějakou medikaci na rýmu již před vstupem do studie, nejčastěji se jednalo o p.o. nesedativní antihistaminika (45,9 %), inhalační kortikosteroidy (42,7 %), nosní dekonstence (17,3 %), nazální antihistaminika (16 %), antihistaminika 1. generace (14,7 %) a oční antihistaminika (12,1 %). Odpověď na léčbu byla definována hodnotou VAS skóre pro rinitidu pod 50 mm (hodnoceno každý den).⁵

944 pacientů (86,6 %, 95% CI 84,5–88,5 %) naplnilo kritéria pro odpověď na léčbu, tedy dosažení kontroly nad příznaky alergické rinitidy reprezentované hodnotou pod 50 mm VAS škály. Jednalo se o 728 pacientů bez astmatu (88,1 %) a 216 pa-

Obr. 1: Pokles příznaků alergické rýmy⁵



Obr. 2: Pokles příznaků astmatu⁵



cientů s astmatem (81,8 %). Průměrný pokles VAS škály příznaků činil v případě pacientů bez astmatu $46,4 \pm 22,9$ mm a u pacientů s astmatem pak poklesl o $45,3 \pm 25,2$ mm. V obou případech se jednalo o statisticky vysoce signifikantní výsledek ($p < 0,0001$).⁵

Pacienti s astmatem krom toho také hodnotili na 100mm VAS škále své příznaky astmatu. Průměrné VAS skóre astmatu se snížilo z $48,9 \pm 29,3$ mm na počátku na $24,1 \pm 21,9$ mm na konci studie. Bylo tedy dosaženo poklesu příznaků o $25,7 \pm 26,0$ mm škály VAS ($p < 0,0001$).⁵

Během posledního týdne před vstupem do studie užívali pacienti s astmatem úlevovou léčbu v průměru 5,1krát týdně. Údaje o frekvenci této léčby byly k dispozici od 241 pacientů (85 %). Celkem 139 pacientů (57,6 %) referovalo výrazné snížení nebo snížení frekvence úlevové léčby v průběhu studie, 38,6 % pacientů nezaznamenalo žádnou změnu a 3,7 % udalo zvýšenou frekvenci užívání úlevové léčby astmatu.⁵

V celé studijní populaci bylo zaznamenáno zlepšení kvality spánku (o $33,7 \pm 28,1$ mm VAS škály, $p < 0,0001$). Stejně tak poklesly obtíže s vykonáváním pracovních nebo školních aktivit (pokles o $35,2 \pm 25,6$ mm VAS škály, $p < 0,0001$). Výsledky byly konzistentní u pacientů s astmatem i bez něj.⁵

Ve studii bylo hlášeno 20 nezávažných nežádoucích účinků u 14 pacientů (1,3 %). Nejčastěji se jednalo o epistaxii, dysgeuzii, bolesti hlavy a dušnost. Závažné nežádoucí účinky nebyly hlášeny.⁵

Autoři hodnotí výsledky studie tak, že užívání azelastinu + flutikason propionátu v jednom dávkovači vedlo u pacientů s alergickou rinitidou a astmatem ke snížení nejen příznaků alergické rýmy, ale i snížení příznaků astmatu a zlepšení kvality života.⁵

Literatura

1. Brožek, J. L., Bousquet, J., Agache, I. et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 140, 4: 950–958, 2017.
2. Bachert, C., Fokkens, W. J., Haahtela, T. et al. (Seberová, E.) ARIA 2019: Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice. *Alergie* 22, Suppl. 1: 5–18, 2020.
3. Crystal-Peters, J., Neslusan, Ch., Crown, W. H., Torres, A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 109, 1: 57–62, 2002.
4. Turzíkova, J. Novinky v přístupu k dětskému pacientovi s alergickou rýmou a asthma bronchiale. *Pediatr praxi* 13, 2: 88–94, 2012.
5. Price, D., Klimek, L., Gálffy, G. et al. Allergic rhinitis and asthma symptoms in a real-life study of MP-AzeFlu to treat multimorbid allergic rhinitis and asthma. *Clin Mol Allergy* 18: 15, 2020.
6. De Jong, H. J., Voorham, J., Scadding, G. K. et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J* 13, 12: 100490, 2020.

anotace



David Peřan, Patrik Christian Cmorej, Marcel Nesvadba

Dušnost v prvním kontaktu

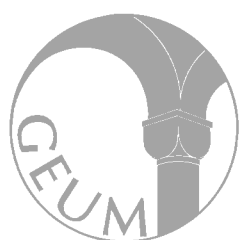
Dušnost patří mezi časté důvody pro návštěvu praktického lékaře nebo volání na tísňovou linku zdravotnické záchranné služby. Kniha kromě popisu nejčastějších příčin dušnosti u dospělých i dětí obsahuje postupy fyzikálního vyšetření, návrh léčby podle mezinárodních doporučených postupů, včetně základní farmakoterapie. Monografii doplňují kazuistiky z praxe praktického lékaře i zdravotnické záchranné služby.

Čtenář se seznámí s patofyziologií, klinickým obrazem a postupem u pacientů s astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí, záněty hrtanu, srdečním selháváním, alergickou a anafylaktickou reakcí, pneumotoraxem nebo dušností na podkladě metabolických změn. Zajímavostí je doplnění monografie o postup při

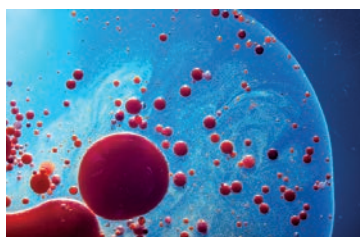
sonografickém vyšetření plic, které se v rámci point-of-care ultrasonografie dostává i do prostředí primární péče. Užitečné jsou i modelové kazuistiky a přehled léků.

Monografie je určena všem zdravotnickým pracovníkům primární péče, tedy praktickým lékařům, zdravotnickým záchranářům pracujícím v terénu i na urgentních příjmech, všeobecným sestrám, ale i studentům zdravotnických oborů.

*Grada Publishing, 2020, 176 stran, formát 144×207, ISBN 978-80-271-1682-9, 289 Kč
(k objednání na www.grada.cz)*



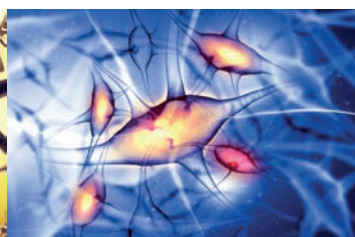
NAKLADATELSTVÍ GEUM KAZUISTIKY



DIABETOLOGIE



ALERGOLOGIE, PNEUMOLOGIE A ORL



ANGIOLOGIE

Oralair a zámecký zahradník

Jarmila Křikavová

Ordinace pro alergologii a klinickou imunologii, Český Krumlov

Souhrn

Tato kazuistika dokládá efekt sublinguální tabletové alergenové imunoterapie u dospělého alergika profesně exponovaného pylovým alergenům.

Summary

Oralair and the castle gardener

This case report demonstrates the efficacy of sublingual immunotherapy allergy tablets in an adult patient with allergy who is occupationally exposed to pollen allergens.

Klíčová slova

- alergie
- pyly trav
- Oralair tablety
- alergenová imunoterapie
- pracovní expozice

Keywords

- allergy
- grass pollen
- Oralair tablets
- allergen immunotherapy
- occupational allergy

Úvod

Velkou skupinou pacientů v alergologicko-imunologické ordinaci jsou ti s pylovou alergií. Některým osobám toto alergické onemocnění významně komplikuje i jejich profesní život. Pro alergiky s přecitlivělostí na pyly trav máme k dispozici perorální tabletovou vakcínu Oralair, se kterou i já mám velmi dobré zkušenosti. Uvádím krátkou kazuistiku pacienta středního věku, který se profesně věnuje úpravám vegetace v našem městě i v zámecké zahradě.

Kazuistika

Z rodinné anamnézy

Pacientův syn (32 let) od předškolního věku trpěl očními a nosními projevy polinózy. Ve školním věku se u něj vyskytovaly také intermitentní astmatické potíže v pylové sezóně. Čtyři roky užíval sublinguální vakcínu Staloral 300 – směs 5 trav. Přiznával, že ale na užívání vakcíny zapomíná. Potíže v pylové sezóně přetrvávaly. Souhlasil s užíváním tablet Oralair. Pochvaloval si, že každodenní užívání mu lépe vyhovuje, nezapomíná. Již následnou pylovou sezónu měl podstatně mírnější oční a nosní projevy, bez nočního buzení, bez kašle, bez dechových potíží. Po čtyřech letech užívání přípravku Oralair potřebuje během posledních tří let v pylové sezóně 5 až 7 tablet levocetirizinu (Xyzal). Když tento mladý muž užíval Oralair třetí rok (v roce 2013), objednal se na vyšetření jeho jednapadesátiletý otec.

Osobní anamnéza

Pacient měl od mládí mírné nosní projevy polinózy, za poslední tři roky, kdy začali upravovat a zatravňovat zámeckou

zahradu a svahy k Vltavě, se stav výrazně zhoršil. Od konce dubna do druhé poloviny července měl výrazné slzení, svědění, zarudnutí spojivek, otoky očních víček, ztížení dýchání nosem, stále měl kapesník u nosu, dráždivě pokašlával, pro ztížené dýchání nosem se kolem čtvrté hodiny ranní budil. Mimo ucpaného nosu dechové potíže neměl. Během pracovní doby často telefonoval s kolegy pracujícími na odlehlých místech a oni mu někdy nerozuměli, jak huhlal. Když viděl, jak se synovy potíže zmírnily při užívání tablet Oralair, rozhodl se pro léčbu také. Jinak se cítil zdravý, žádné léky dlouhodobě neužíval.

Z provedených vyšetření

V kožních prick testech inhalačními alergeny – pozitivní reakce na pyly trav, břízy a jasanu. Z laboratorních vyšetření – IgA, IgM, IgG v normě, revmatoidní faktor nezvýšený, ANA screening negativní, TSH v normě, antiTPO nezvýšená, antiTG nezvýšený, IgA vůči tkáňové transglutamináze negativní. Klidová spirometrie v zimních měsících i v pylové sezóně: fyziologické hodnoty, fyziologické křivky. Bronchodilatační test v červnu 2013 – podány 4 dávky salbutamolu (Ventolin) – test byl negativní, beze změn proti klidovým parametrům.

Průběh léčby

Od října 2013 do července 2017 pacient užíval Oralair 1 tabletu denně. Vakcínu snášel dobře a stejně jako u syna došlo k výraznému ústupu potíží. Poslední tři roky v pylové sezóně využívá nejvýše 10 tablet levocetirizinu (Xyzal), i když se v pylovém období po celou pracovní dobu pohybuje v přírodě. Přestože v kožních prick testech byla pozitivní reakce i na další pylové alergeny, podle období potíží i klinického průběhu jsem zvolila

Oralair tablety. Zmírnění potíží již první rok užívání též potvrdilo, že hlavním alergenem byly pyly trav. A zvelebování zámecké zahrady úspěšně pokračuje.

Diskuse a závěr

Alergenová imunoterapie je kauzální léčbou alergického onemocnění s přecitlivělostí 1. typu na inhalační alergeny, zejména pylové. S touto léčbou jsou bohaté zkušenosti u monosenzitizovaných i polysenzitizovaných osob. Tabletová sublinguální forma vakcíny je pacienty vítána pro jednoduché užití a dobrou snášenlivost. Řada pacientů udává podstatné zmírnění potíží v pylové sezoně už po prvním roce užívání. Alergenová imunoterapie ve formě sublinguálních tablet významně rozšiřuje léčebné možnosti u alergie na pylové a roztočové alergeny. Je vítána i pacienty pubertálního věku a workoholiky.

Literatura

1. Devillier, P., Demoly, P., Ansolabehere, X. et al. Impact of grass pollen sublingual immunotherapy tablets on allergic rhinitis and asthma: Methodological aspects of a real-life, retrospective database analysis performed in France. EAACI media library, 2018. (online: www.eaaci.org)
2. Roberts, G., Pfaar, O., Akdis, C. A. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 73, 4: 765–798, 2018.
3. Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Roberts, G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy, Pediatr Allergy Immunol 28, 8: 728–745, 2017.

MUDR. JARMILA KŘIKAVOVÁ
Ordinace pro alergologii a klinickou imunologii
T. G. Masaryka 212
381 01 Český Krumlov

anotace



Otomar Kittnar a kolektiv

Přehled lékařské fyziologie

Přehled lékařské fyziologie by měl sloužit jako zdroj opakování základních znalostí fyziologie člověka pro všeobecné lékaře, ale také pro studenty lékařských a nelékařských zdravotnických oborů.

V sedmnácti hlavních kapitolách autoři přibližují fyziologické procesy základních životních pochodů a systémů lidského těla – svalstva, krve, krevního oběhu, dýchání, vylučování, trávení a vstřebávání, kůže, termoregulace, acidobazické rovnováhy, žláz s vnitřní sekrecí, reprodukčního systému, CNS, senzorického, motorického i autonomního nervového systému.

Sympatické je, že autoři každou kapitolu začínají od základních pojmů a opakování bazálních principů, které dále rozvíjejí až po specializovanou problematiku.

Většinu hlavních fyziologických procesů zdravotnický odborník, ať již všeobecný lékař nebo specialista, důvěrně zná z časů studia medicíny. V řadě případů naše znalosti fyziologických procesů lidského těla přesáhnou – díky vlastní praxi v oboru – hranice základní učebnice fyziologie a díky stálému vzdělávání – nezbytnému pro všechny lékaře – udržují se na hraně aktuálního poznání. Ve všech ostatních případech se hodí mít v knihovničce aktuální přehled fyziologie, kam se lze obrátit k zopakování a doplnění svých znalostí.

*Grada Publishing, 1. vydání, 2021, 332 stran, A5, ISBN 978-80-271-1025-4, doporučená cena 699 Kč
(k objednání na www.grada.cz)*

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale

Výsledky a závěry studií DRI12544 a LIBERTY ASTHMA QUEST

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti alfa podjednotce receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která inhibuje signální dráhu IL-4/IL-13.¹ Ty hrají významnou roli v patogenezi zánětlivých onemocnění typu 2, např. atopické dermatitidy, asthma bronchiale a chronické rinosinusitidy s nosní polypózou. Zablokování těchto drah vede k poklesu zánětlivých mediátorů typu 2 a zlepšení klinických příznaků.

Dupilumab je v předplněné injekční stříkačce a předplněném peru dostupný jako přípravek Dupixent pro tři terapeutické indikace – 1. k léčbě atopické dermatitidy u dospělých a dětí od 6 let; 2. jako udržovací léčba astmatu u dospělých a dětí od 12 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšením počtu eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství FENO, jejichž nemoc není dostatečně kontrolována IKS ve vysokých dávkách + dalším léčivým přípravkem; 3. jako přídatná terapie intranazálními kortikosteroidy pro léčbu dospělých s těžkou chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění.^{1,11}

Schéma 1: Přehled významných základních klinických studií s dupilumabem

Dermatitida

SOLO 1
NCT02277743
dospělí
671 pacientů
16 týdnů
dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo
extenze SOLO CONTINUE

SOLO 2
NCT02277769
dospělí
708 pacientů
16 týdnů
dupilumab 300 mg Q2W, dupilumab 300 mg QW vs. placebo
extenze SOLO CONTINUE

CHRONOS
NCT02260986
dospělí
740 pacientů
52 týdnů
placebo + TCS vs. dupilumab 300 mg Q2W + TCS, dupilumab 300 mg QW + TCS

AD-1526
NCT03054428
dospívající 12–17 let
251 pacientů
16 týdnů
dupilumab v různé dávce (v závislosti na hmotnosti) Q2W, dupilumab 300 mg Q4W vs. placebo

AD u dětí
NCT03345914
děti 6–11 let
367 pacientů
16 týdnů
dupilumab 300 mg Q4W + TCS, dupilumab 200 mg Q2W + TCS vs. placebo + TCS

Vysvětlivky
TCS topické kortikosteroidy
LABA dlouze působící beta₂-agonisté
IKS inhalační kortikosteroidy
p.o. KS perorální kortikosteroidy

Asthma bronchiale

DRI12544
NCT01854047
dospělí
776 pacientů
24 týdnů
dupilumab vs. placebo
středně těžké až těžké astma, střední až vysoká dávka IKS + LABA, cíl: FEV ₁ , exacerbace
extenze TRAVERSE (NCT02134028)

LIBERTY ASTHMA QUEST
NCT02414854
dospělí a děti od 12 let
1 902 pacientů
52 týdnů
dupilumab 200 mg nebo 300 mg Q2W
perzistující astma, střední nebo vysoké dávky IKS + další přípravek, cíl: těžké exacerbace, FEV ₁
extenze TRAVERSE (NCT02134028)

LIBERTY ASTHMA VENTURE
NCT02528214
dospělí a děti od 12 let
210 pacientů
24 týdnů
dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo
astma, IKS ve vysokých dávkách + další přípravek, p.o. KS (postupně snižován), cíl: pokles dávky p.o. KS
extenze TRAVERSE (NCT02134028)

Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP)

SINUS-24
NCT02912468
dospělí
276 pacientů
24 týdnů
dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo
těžká CRSwNP navzdory chirurgické léčbě nebo p.o. KS ev. nezpůsobilost p.o. KS, cíl: změna bilaterálního endoskopického skóre nosních polypů

SINUS-52
NCT02898454
dospělí
448 pacientů
52 týdnů
dupilumab 300 mg Q2W 52 týdnů, dupilumab 300 mg Q2W 26 týdnů, poté Q4W vs. placebo
těžká CRSwNP navzdory chirurgické léčbě nebo p.o. KS ev. nezpůsobilost p.o. KS, cíl: změna bilaterálního endoskopického skóre nosních polypů

Vzhledem k šíři terapeutických indikací zahrnul program klinického zkoušení dupilumabu velké množství klinických studií (viz schéma 1). Současně je aktuálně v mnoha odborných periodikách a na lékařských konferencích publikována řada navazujících poregistračních studií a dílčích analýz. Studie SINUS-24 a SINUS-52 jsme představili již v loňském roce v samostatném článku.^{12–16} Postupně se pokusíme přinést i ostatní výsledky jak základního programu klinického sledování, tak nejaktuálnější výsledky posledních analýz.

DRI12544

Cílem studie DRI12544 bylo posoudit účinnost a bezpečnost léčby dupilumabem a vhodné nastavení dávky u pacientů s nekontrolovaným perzistujícím astmatem na středně vysokých až vysokých dávkách inhalačních kortikosteroidů + LABA. Zařazení do studie nebylo vázáno na minimální výchozí hodnotu eozinofilů v krvi nebo jiného biomarkeru zánětu typu 2 (např. FENO nebo IgE).

DRI12544 byla multicentrická a mezinárodní (174 center 16 zemí) randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie fáze IIb klinického zkoušení. Zahrnula 776 dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem léčených středními nebo vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (IKS) + dlouze působícím beta-mimetikem (LABA).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k užívání:

- 200 mg každé dva týdny (200 mg Q2W)
- 300 mg každé dva týdny (300 mg Q2W)
- 200 mg každé čtyři týdny (200 mg Q4W)
- 300 mg každé čtyři týdny (300 mg Q4W)
- placebo

Primárním cílovým parametrem studie byla změna FEV₁ (v l) za 12 týdnů od počátku studie u pacientů s výchozí hodnotou eozinofilie přinejmenším 300 eozinofilů/μl. Rovněž byla stanovena roční míra incidence závažných exacerbací astmatu během 24týdenního placebem kontrolovaného léčebného období. Výsledky byly hodnoceny u celkové populace (bez omezení minimální výchozí hladinou eozinofilů či jiných biomarkerů zánětu typu 2) a u podskupin podle výchozího počtu eozinofilů v krvi.

Ve skupině pacientů s výchozí hodnotou eozinofilie nad 300 eozinofilů/μl bylo po 12 týdnech studie nejvyššího efektu na FEV₁ dosaženo u pacientů užívajících 300 mg každé 2 týdny (průměrná změna 0,39 l, průměrný rozdíl 0,21 l, p=0,0063) a užívajících 200 mg každé 2 týdny (průměrná změna 0,43 l, průměrný rozdíl 0,26 l, p=0,0008) vůči placebo (0,18 l). Podobné výsledky byly dosaženy také pro celou populaci a u podskupiny s výchozí hodnotou eozinofilů nižší než 300 eozinofilů/μl (viz tab. 2).

Dupilumab podávaný každé dva týdny vedl k nejvyššímu snížení roční míry exacerbací (pro celou populaci 70–70,5 %, pro podskupinu s výchozí eozinofilií vyšší než 300 eo/μl 71,2–80,7 %, pro podskupinu s výchozí eozinofilií pod 300 eo/μl 59,9–67,6 %).

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce horních cest dýchacích (33–41 % vs. 35 %) a reakce v místě vpichu (13–26 % vs. 13 %).^{1,2,3}

LIBERTY ASTHMA QUEST

LIBERTY ASTHMA QUEST byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie, jejímž cílem bylo v rámci fáze III klinického zkoumání vyhodnotit efektivitu

Tab. 1: Změna FEV₁ ve 12. týdnu ve studii DRI12544

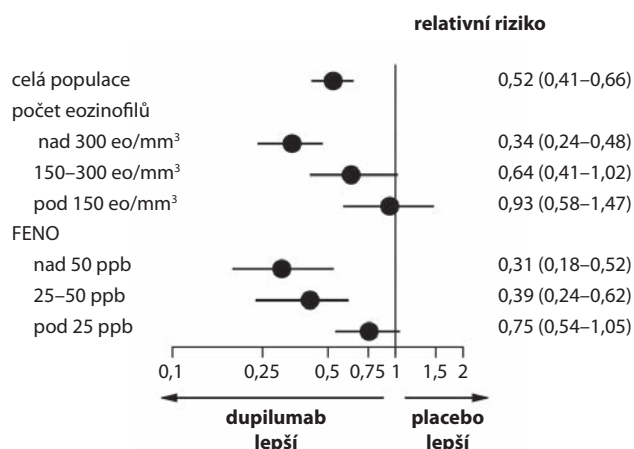
výchozí eozinofily	nad 150 eo/mikrolitr		nad 300 eo/mikrolitr	
změna FEV ₁ (l)	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebo	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebo
dupilumab 200 mg Q2W	0,32	0,23	0,43	0,26
dupilumab 300 mg Q2W	0,26	0,18	0,39	0,21
placebo	0,09		0,18	

Tab. 2: Výskyt těžkých exacerbací ve studii DRI12544 (dle výchozí eozinofilie)

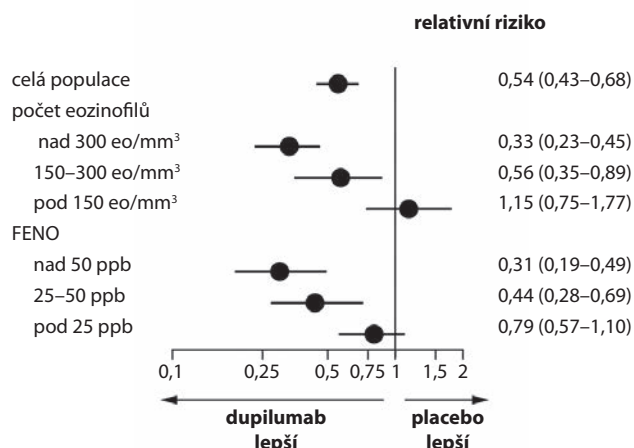
výchozí eozinofily	nad 150 eo/mikrolitr			nad 300 eo/mikrolitr		
těžké exacerbace/rok	výskyt	poměr výskytu	% snížení	výskyt	poměr výskytu	% snížení
dupilumab 200 mg Q2W	0,29	0,28	72	0,3	0,29	71
dupilumab 300 mg Q2W	0,28	0,27	73	0,2	0,19	81
placebo	1,05			1,04		

Obr. 1: Studie LIBERTY ASTHMA QUEST QUEST – roční míra těžkých exacerbací, relativní riziko

dupilumab 200 mg Q2W vs. placebo



dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo



subkutánně podávaného dupilumabu v dávce 200 nebo 300 mg každé dva týdny na četnost závažných exacerbací a změnu FEV₁ u pacientů s nekontrolovaným astmatem léčeným kombinací střední nebo vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů s dalším přípravkem/ky.

Do 52týdenní studie bylo zařazeno 1 902 pacientů ve věku 12 let a starších (107 dospívajících a 1 795 dospělých).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 2 : 1 : 1 k podávání (přidanému k dosavadní léčbě astmatu):

- 200 mg dupilumabu jednou za dva týdny (200 mg Q2W) s počáteční dávkou 400 mg (n=631)
- 300 mg dupilumabu jednou za dva týdny (300 mg Q2W) s počáteční dávkou 600 mg (n=633)
- nebo placebo v objemu 1,14 ml (n=317) a 2 ml (n=321)

Nemocní byli stratifikováni podle věku, hodnoty eozinofilie při vstupu do studie (do 300 a nad 300 eozinofilů/mm³) a dávky inhalačních kortikosteroidů (střední, vysoká). Původní antiastmatická terapie byla zachována, povoleno bylo užití LABA, LAMA, xantinů a po celou dobu studie také SABA jako zá-

chraná medikace. Sledovány byly biomarkery zánětu 2, a to eozinofilie, FENO, sérové IgE, TARC, ECP ad.

Primárním cílem studie byla roční míra těžkých exacerbací (počet závažných exacerbací na pacienta a rok) během 52týdenní intervence a také absolutní změna v hodnotě prebronchodilatační FEV₁ ve 12. týdnu studie u celé sledované populace. V sekundárních cílech pak bylo zahrnuto vyhodnocení změny FEV₁ samostatně pro kohorty pacientů s výchozí hodnotou eozinofilů nad a pod 300 eozinofilů/mm³.

Roční míra těžkých exacerbací činila u pacientů léčených dupilumabem 200 mg Q2W (bez rozlišení vstupní hladiny eozinofilů) 0,46 (95% CI 0,39–0,53) a u placebové skupiny pak 0,87 (95% CI 0,72–1,05), tedy o 47,7 % nižší u aktivně léčené skupiny (p<0,001). V případě pacientů léčených dupilumabem 300 mg Q2W byl rozdíl oproti placebo podobný (0,52 vs. 0,97).

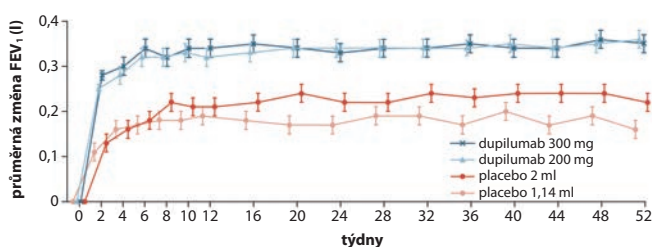
Podskupina pacientů, která měla na vstupu do studie hodnotu eozinofilů v krvi nad 300 eo/mm³, měla roční míru těžkých exacerbací 0,37 (95% CI 0,29–0,48) pro dupilumab 200 mg Q2W a 1,08 (95% CI 0,85–1,38) u pacientů na placebo. V aktivně léčené větvi tak v této podskupině došlo k poklesu roční míry těžkých exacerbací o 65,8 %. V predefinované podskupině se vstupní hladinou eozinofilů 150–300 eo/mm³ došlo u aktivně léčené skupiny ke snížení těžkých exacerbací o 35,6 % (dupilumab 300 mg Q2W), resp. o 44,3 % (dupilumab 200 mg Q2W). U pacientů s počáteční hodnotou eozinofilů pod 150 eo/mm³ byla míra těžkých exacerbací podobná u placebo i aktivně léčené skupiny.

Stejně tak předem definované skupiny pacientů se vstupní hodnotou FENO nad 25, resp. 50 ppb vykázaly větší přínos, pokud jde o roční míru těžkých exacerbací, při léčbě dupilumabem než skupina s hodnotou FENO nižší. Blíže viz obr. 1.

U skupiny pacientů (pro celou populaci bez rozlišení dle hodnoty eozinofilů při vstupu do studie) léčených dupilumabem 200 mg Q2W činil ve 12. týdnu studie nárůst FEV₁ 0,32 l (rozdíl proti placebo 0,14 l, p<0,001), podobné výsledky byly dosaženy i pro dávku 300 mg Q2W (0,34 l vs. 0,21 l, rozdíl 0,13 l, p<0,001).

Podle očekávání byl benefit pro vzestup FEV₁ u pacientů léčených dupilumabem nejvyšší ve skupině pacientů se vstupní hodnotou krevních eozinofilů nad 300 eo/mm³. V případě dávky 200 mg Q2W byl u této skupiny vzestup FEV₁ ve 12. týdnu studie 0,43 l oproti 0,21 l v placebové větvi (rozdíl 0,21 l, 95% CI 0,13–0,29). V případě dávky 300 mg Q2W činil rozdíl vůči placebo 0,24 l. Rozdíl přetrvával po celou dobu 52 týdnů sledování (viz obr. 2).^{9,10}

Obr. 2: Studie LIBERTY ASTHMA QUEST QUEST – průměrná změna FEV₁ (l) v průběhu studie



Tab. 3: Změna FEV₁ ve 12. týdnu ve studii LIBERTY ASTHMA QUEST (dle výchozí hladiny eozinofilie)

výchozí eozinofily	nad 150 eo/mikrolitr		nad 300 eo/mikrolitr	
změna FEV ₁ (l)	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebu	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebu
dupilumab 200 mg Q2W	0,36	0,17	0,43	0,21
placebo	0,18		0,21	
dupilumab 300 mg Q2W	0,37	0,15	0,47	0,24
placebo	0,22		0,22	

Tab. 4: Změna FEV₁ ve studii LIBERTY ASTHMA QUEST (dle výchozí hladiny FENO) v 52. týdnu studie

výchozí FENO	FENO od 25 ppb		FENO od 50 ppb	
změna FEV ₁ (l)	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebu	průměrná změna proti výchozím hodnotám (l)	průměrný rozdíl vůči placebu
dupilumab 200 mg Q2W	0,44	0,23	0,53	0,3
placebo	0,21		0,23	
dupilumab 300 mg Q2W	0,45	0,24	0,59	0,39
placebo	0,21		0,19	

Tab. 5: Výskyt těžkých exacerbací ve studii LIBERTY ASTHMA QUEST (dle výchozí eozinofilie)

výchozí eozinofily	nad 150 eo/mikrolitr			nad 300 eo/mikrolitr		
těžké exacerbace/rok	výskyt	poměr výskytu	% snížení	výskyt	poměr výskytu	% snížení
dupilumab 200 mg Q2W	0,45	0,44	56	0,37	0,34	66
placebo	1,01			1,08		
dupilumab 300 mg Q2W	0,43	0,4	60	0,4	0,33	67
placebo	1,08			1,24		

Studie DRI12544 i LIBERTY ASTHMA QUEST ukázaly u pacientů s nedostatečně kontrolovaným astmatem léčeným středními nebo vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a další medikací, že přidání dupilumabu v dávce 200 mg nebo 300 mg jednou za dva týdny do léčby snižuje významně roční míru těžkých exacerbací astmatu a zlepšuje plicní funkce i kontrolu astmatu. Vyšší přínos byl pozorován u pacientů se vstupně zvýšenými hodnotami počtu eozinofilů v krvi nebo zvýšenou vstupní hodnotou exhalovaného oxidu dusnatého (FENO).

Literatura

1. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 26. 3. 2021]
2. An evaluation of dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma. NCT01854047. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 26. 3. 2021]
3. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised

double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388, 10039: 31–44, 2016.

4. Bourdin, A., Papi, A. A., Corren, J. et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy* 76, 1: 269–280, 2021.
5. Maspero, J. F., Katelaris, C. H., Busse, W. W. et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 2: 527–539, 2019.
6. Corren, J., Castro, M., Ford, L. B. et al. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123, 2: 222–224, 2019.
7. Corren, J., Castro, M., Chanez, P. et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 122, 1: 41–49, 2019.
8. Weinstein, S. F., Katiao, R., Jayawardena, S. et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 142, 1: 171–177, 2018.
9. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 378, 26: 2486–2496, 2018.
10. Evaluation of dupilumab in patients with persistent asthma (Liberty Asthma Quest). NCT02414854. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 26. 3. 2021]

11. Pomocník alergologa a pneumologa 2021. Semily: GEUM, 2021.
12. Dupilumab a chronická rinosinusitida s nosními polypy. Studie SINUS-24 a SINUS-52. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 1: 38–39, 2020.
13. Bachert, C. Dupilumab efficacy in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 studies. Přednáška na Annual Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Lisabon, 1.–5. 6. 2019. EAACI Media Library (online: www.eaaci.org) [cit. 17. 3. 2020]
14. A controlled clinical study of dupilumab in patients with bilateral nasal polyps (SINUS-24). NCT02912468. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 17. 3. 2020]
15. Controlled clinical study of dupilumab in patients with nasal polyps (SINUS-52). NCT02898454. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 17. 3. 2020]
16. Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-5): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 394, 10209: 1638–1650, 2019.



Univerzita Palackého
v Olomouci



Lékařská
fakulta

ČESKÁ ORL AKADEMIE

1.–2. 10. 2021
Velká posluchárna
Teoretických ústavů LF UPOL
Olomouc
www.orlakademie.cz

Organizuje

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku,
Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Témata České ORL akademie

- **Chirurgie nedoslýchavosti**
V. Chrobok, J. Skřivan
- **Dušnost, dušení, zajištění dýchacích cest**
P. Komínek, K. Zeleník
- **Poruchy spánku v ORL**
J. Klozar, J. Betka ml.
- **Onemocnění slinných žláz**
I. Stárek, M. Zábrodský

Aktivní účast bude probíhat formou e-posterů.

Všechny zaslané e-postery budou vyvěšeny na webových stránkách od **1. 9. 2021** a prezentovány v průběhu České ORL akademie.

Více informací naleznete na www.orlakademie.cz

Účinná terapie alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané alergenem ambrosie

Výsledky klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost léčby

Ambrosie peřenolistá (*Ambrosia artemisiifolia*) je jednoletá bylina z čeledi *Asteriaceae*. V České republice a na Slovensku je nepůvodním druhem, byla k nám zavlečena ze Severní Ameriky a v posledních desetiletích se expanzivně šíří. Jedná se o druh, který osidluje ruderalní, člověkem zanedbávaná nepřírodní stanoviště, jako jsou železniční náspy, skládky, silniční příkopy či neobdělávané okraje polí. Příbuznou rostlinou s podobnou ekologií je *Ambrosia trifida*.

Z alergologického hlediska se jedná o významnou rostlinu. Má lehká menší pylová zrna, která jsou dobře přenášena dálkovým transportem. Pylová složka ambrosie se uplatňuje v pozdně letním a podzimním období. Zkřížené reakce zaznamenáváme s pelyňkem, zlatobýlem, jitrocelem, heřmánkem. Melouny a banány mohou u některých jedinců alergických na ambrosii vyvolat orální alergický syndrom nebo rýmu.

Nově je pro terapii alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané alergií na ambrosii dostupná také SLIT terapie. První v Evropě ji měla k dispozici Slovenská republika, kde ji lékaři mohli v praxi použít již v roce 2019. Časné zkušenosti ze Slovenska publikoval doc. Hrubisko na Sjezdu slovenských alergologů v loňském roce.⁶ V České republice je přípravek dostupný pod názvem RAGWIZAX.⁵

Indikován je k léčbě alergické rinitidy (s/bez konjunktivitidy) vyvolané pylem ambrosie u dospělých. Diagnóza alergie na

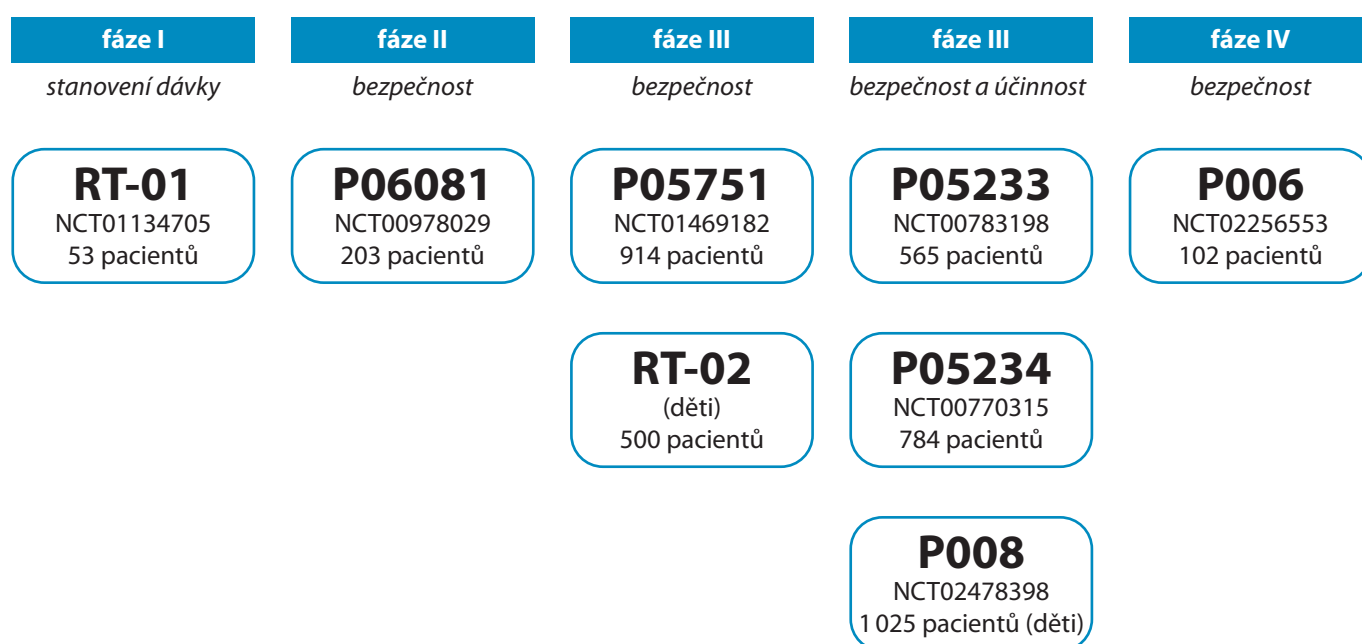
ambrosii musí sestávat z klinické anamnézy a pozitivního testu senzibilizace (ať již kožního prick testu, nebo specifického IgE) na pyl ambrosie. Terapie by měla být zahájena nejméně 12 týdnů před očekávaným začátkem pylové sezóny. Perorální lyofilizát se podává jednou denně pod jazyk.

Přípravek byl testován ve standardní sérii kontrolovaných klinických studií. Schéma programu klinického zkoušení je na obr. 1.

K dispozici je několik analýz klinických studií fáze III hodnotících bezpečnost a účinnost přípravku RAGWIZAX, respektive ambrosiové SLIT (NCT NCT00783198 a NCT 00770315).^{1,5,7} Ve studii označené P05234 (NCT00770315) bylo zařazeno celkem 784 pacientů, z toho 194 užívalo 12 jednotek lyofilizátu alergenu ambrosie (odpovídá přípravku RAGWIZAX) a 198 placebo. Dále byly testovány i dávky 1,5 a 6 jednotek.

Jednalo se o multicentrickou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii. Zahrnula pacienty ve věku 18–50 let s prokázanou a nejméně dva roky trvající alergií na ambrosii s projevy alergické rinitidy, ev. i konjunktivitidy, kteří v předchozí pylové sezóně ambrosie museli užívat medikaci. Ve studii byli jak nemocní s astmatem, tak bez něj. Vylučovacím kritériem byla symptomatická alergická rinitida či konjunktivita nebo astma vyvolané jiným alergenem pro-

Obr. 1: Schéma programu klinických studií^{1,2,3,4,6}



jevujícím se ve stejné části roku/sezóny, užití imunosupresivní terapie v posledních třech měsících (mimo nízké dávky inhačních kortikosteroidů), těžké astma, těžká atopická dermatitida, anafylaxe s kardiorepiračními symptomy v anamnéze, chronická urtikárie a angioedém a další.⁷

Pacienti byli randomizováni k léčbě SLIT jedenkrát denně různými dávkami lyofilizátu alergenů *Ambrosia artemisiifolia* (1,5..6..12 jednotek) nebo placebem. Léčba byla zahájena přibližně 16 týdnů před předpokládaným začátkem pylové sezóny ambrosie a trvala 52 týdnů.⁷

Primárním cílem studie bylo celkové kombinované skóre příznaků (TCS, total combined score), jež bylo složeno z každodenního skóre symptomů (DSS, daily symptom score) a každodenního skóre medikace (DMS, daily medication score), průměrované pro období vrcholu sezóny pylu ambrosie. Další cílové parametry zahrnovaly průměrné DSS během vrcholu sezóny a během celé sezóny pylu ambrosie a průměrné DMS během vrcholu sezóny pylu ambrosie.⁷

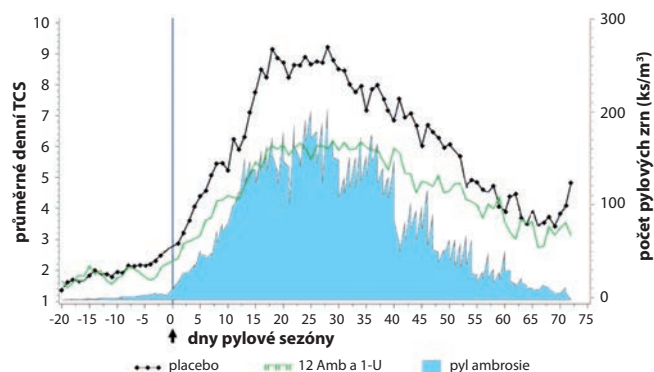
Rozmezí DSS bylo 0–18 a zahrnovalo symptomy rinokonjunktivitidy včetně čtyř nazálních symptomů (rýma, ucpaný nos, kýchání a svědění nosu) a dva oční symptomy (pocit písku/svědění očí a slzení). Každý symptom rinokonjunktivitidy byl hodnocen podle škály od 0 (žádný) do 3 (závažný). Subjekty v klinických studiích mohly používat podle potřeby symptomatickou medikaci (včetně systémových a topických antihistaminik a topických a perorálních kortikosteroidů). Škála DMS byla 0–36 a měřila se míra užití běžných nezáslepených léků na alergii. Předdefinované hodnoty (1,5–6) byly přiřazeny ke každé skupině medikace. Obecně bylo systémovým a topickým antihistaminikům přiřazeno nejnižší skóre, topickým kortikosteroidům střední skóre a perorálním kortikosteroidům nejvyšší skóre.^{5,7}

Za vrcholu pylové sezóny ambrosie, kdy se daly očekávat nejzávažnější příznaky, prokázalo užívání dávky SLIT 12 jednotek redukci TCS o 24 % (-2,04, 95% CI -3,3 až -0,79, $p=0,002$) oproti placebo, pro celou sezónu pak redukci TCS o 27 % (-1,92, 95% CI -2,95 až 0,88, $p<0,001$).^{5,7}

Při analýze hladiny specifického IgG4 bylo zjištěno, že RAGWIZAX navodí za krátkou dobu vzestup IgG4 specifického pro pyl ambrosie a indukuje celkovou protilátkovou odpověď, přičemž dochází ke kompetici s IgE o vazbu na alergeny pylu ambrosie. Tento účinek lze pozorovat již za 4 týdny léčby.⁵

Léčba byla dobře tolerována, nevyskytly se žádné systémové alergické reakce, život ohrožující reakce ani úmrtí. Bezpečnost byla podobná pro pacienty s astmatem i bez něj. Nejčastějšími

Obr. 2: Vývoj průměrného TCS v průběhu pylové sezóny ambrosie ve studii P05234⁷



nežádoucími účinky byly lokální reakce v místě aplikace (orální pruritus, iritace hrdla, opuchnutí jazyka, svědění uší), nejčastěji v prvním týdnu používání s tendencí k postupnému ústupu obtíží.^{6,7}

RAGWIZAX prokázal v klinických studiích efektivitu v léčbě ambrosií vyvolané alergické rinitidy a konjunktivitidy při dobré toleranci léčby. Tato léčba je nově možností i pro pacienty v České republice.

Literatura

1. Kim, H., Waserman, S., Hébert, J. et al. Efficacy and safety of ragweed sublingual immunotherapy in Canadian patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10, 1: 55, 2014.
2. Nolte, H., Hébert, J., Berman, G. et al. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 110, 6: 450–456, 2013.
3. Efficacy and long-term safety of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) sublingual tablet in adults with a history of ragweed-induced rhinoconjunctivitis with or without asthma (Study P05233). NCT00783198. *ClinicalTrials.gov* [cit. 17. 9. 2020]
4. Efficacy and long-term safety of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) sublingual tablet (SCH 39641) in adults with a history of ragweed-induced rhinoconjunctivitis with or without asthma (Study P05234). NCT00770315. *ClinicalTrials.gov* [cit. 17. 9. 2020]
5. RAGWIZAX 12 SQ-Amb perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 17. 9. 2020]
6. Hrubíško, M. Nová tableta na léčbu ambrózievej alergie je tu! Přednáška na: XXXVI. Zjazd slovenských a českých alergológov a klinických imunológov. Horný Smokovec, 2.–5. 10. 2019.
7. Creticos, P. S., Maloney, J., Bernstein, D. I. et al. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 131, 5: 1342–1349, 2013.

Selektivní deficit imunoglobulinu A u dvou sourozenců

Lucie Lepařová¹, Eva Koukalová¹, Michal Dufek², Beáta Hutýrová¹

¹Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

²1. neurologická klinika, FN u svaté Anny, Brno

Souhrn

Selektivní deficit imunoglobulinu A je nejčastější primární imunodeficiencí, se kterou se může setkat klinický alergolog-imunolog. Tato kazuistika popisuje případ dvou sourozenců se selektivním deficitem imunoglobulinu A s rozdílnou klinickou manifestací. Zejména je popisováno významné neurologické postižení s přítomností anti-Hu protilátek a zvažovanou paraneoplastickou etiologií u jednoho z nich.

Summary

Selective IgA deficiency in two siblings

Selective immunoglobulin A deficiency is the most common primary immunodeficiency that a clinical allergist-immunologist may encounter. This case report describes the case of 2 siblings with selective immunoglobulin A deficiency with different clinical manifestations. In particular, a significant neurological impairment with the presence of anti-Hu antibodies and considered paraneoplastic etiology in one of them is described.

Klíčová slova

- selektivní deficit IgA
- anti-IgA protilátky
- paraneoplastický syndrom
- onkoneurální protilátky

Keywords

- selective IgA deficiency
- anti-IgA antibodies
- paraneoplastic syndrome
- onconeural antibodies

Úvod

Selektivní deficit imunoglobulinu A (sIgAD) je nejčastější primární protilátkovou imunodeficiencí, která se v naší zemi vyskytuje s četností 1 : 400.¹ Incidence je však velmi variabilní od 1 : 143 do 1 : 18 500 v závislosti na testované populaci.² Asi u 20 % pacientů se selektivním IgA deficitem pozorujeme rodinný výskyt. Přesná patogenese sIgAD je stále neznámá. Je to heterogenní skupina onemocnění s různým klinickým průběhem. sIgAD bývá asociována s defektem B-lymfocytů, abnormalitami T-lymfocytů nebo poruchou cytokinové sítě.³ Zdá se, že hlavní defekt u pacientů s sIgAD je v procesu izotypového přeměny a terminální diferenciaci IgA+ plazmablastů v plazmatické buňky secernující IgA.³ Dále se předpokládá, že na patogenesi sIgAD se podílí také porucha vnitřních signálních drah B buněk. U sIgAD byl zaznamenán i defekt několika cytokinů zahrnujících interleukin (IL)-4, IL-6, IL-7, IL-10 a nejnověji i IL-21. Na druhou stranu defektní produkce protilátek může být způsobena i poklesem nebo postižením aktivity pomocných T-lymfocytů.³ Absence IgA nemusí u řady pacientů vést ke zvýšené nemocnosti ani žádné další symptomatologii, takže většina pacientů je zdravých a bez recidivujících infekcí. Tato porucha tedy často zůstane neodhalená. Nicméně selektivní deficit IgA predisponuje k různým dalším patologickým stavům. Pacienti daleko častěji trpí alergickými chorobami nežli běžná populace.⁴ Autoimunitní onemocnění se vyskytují čteněji u pa-

cientů s sIgAD s odhadovanou prevalencí 7–36 % ve srovnání s 3–5 % v obecné populaci.⁵ Rovněž se setkáváme s častějším výskytem maligních onemocnění, s frekvencí 1 : 100 ve srovnání s 1 : 600 u obecné populace.⁴ Některé případy sIgAD se mohou v čase rozvinout do běžné variabilní imunodeficiency CVID.⁶

Kazuistika

24letá žena byla odeslána ze spádového neurologického oddělení k hospitalizaci v prosinci 2016 na Neurologickou kliniku Fakultní nemocnice Olomouc pro dva roky trvající potíže. Popisovala ztuhlost dolních končetin, tonické křeče horních končetin, začala pocítovat i nestabilitu chůze, vrávorala, chodila jako opilá, cítila se výrazně unavená a nesoustředěná. Potíže následně progredovaly. Přidaly se psychické problémy – horší soustředění, lehčí porucha novopaměti. Vstupně bylo vysloveno podezření na myastenii gravis či amylotróficou laterální sklerózu. Dále pozorovala poruchy polykání postupně progre-

GILBERT NICOLAS AUGUSTIN (1858–1927) – francouzský lékař. Medicínu absolvoval v r. 1880 na univerzitě v Paříži, později pracoval v Hôtel-Dieu v Paříži (1905 profesorem). S neurologem Villarettem zkoumal portální hypertenzi, věnoval se tuberkulóze u ptáků a zvířat, onemocněními krve i řadou dalších oblastí. Je autorem řady článků a několika přehledových učebnic. Popsal dědičnou příčinu zvýšeného bilirubinu v krvi (Gilbertův syndrom, morbus Gilbert, též Gilbertův-Meulengrachtův syndrom). (zdroj informací: archiv redakce)

dující až do stavu, kdy bez tekutin není schopna polknout, proto bylo následně provedeno gastroenterologické vyšetření. Dle rentgenového vyšetření polykacího aktu bylo vysloveno podezření na achalázii jícnu, což bylo následně potvrzeno i gastroscopy. U pacientky byla provedena dilatace jícnu. Po výkonu bylo polykání zlepšeno jen částečně, proto byla následně provedena ezofagokardiotomie jícnu, po které byla uvolněna průchodnost jícnu. V osobní anamnéze pacientka udávala vitiligo od 11 let, v dětství bradavice, výsev herpes simplex jedenkrát měsíčně. V roce 2015 byla chirurgicky odstraněna condylomata acuminata s následnou recidivou dvou menších condylomat. V dětství byly častější bronchitidy, pneumonii prodělala jednou v raném dětství a následně i v roce 2011, od té doby pacientka prodělala jen běžná nachlazení. Dále byla pacientka sledována pro hypochromní anemii a Gilbertův syndrom. V roce 2012 byla zjištěna autoimunitní hypotyreóza, s pozitivitou protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a proti tyreoglobulinu (anti-Tg). Pro následnou konverzi v tyreotoxikózu byla v březnu 2017 provedena totální tyreoidektomie, kde byl histologicky překvapivě prokázán **mikropapilární karcinom**. V roce 2014 měla pacientka výsevy kopřivky, které se pak v dalších letech neobjevovaly. Pacientka negovala atopický ekzém nebo alergické potíže. Pravidelně užívala levothyroxin 100 µg/den a ferrosi sulfas týden v měsíci.

V objektivním nálezů byl popisován oboustranný neocerebelární a paleocerebelární syndrom, pozitivní iritační pyramidové jevy na dolních končetinách. Na magnetické rezonanci mozku radiolog popisoval mírnou atrofii mozečku. Postupně bylo vyloučeno poškození periferního motoneuronu a porucha nervosvalového přenosu na postsynaptické úrovni. Vyšetření likvoru prokázalo intratékální oligoklonální syntézu IgM, IgG a volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa. Paraneoplastické protilátky v likvoru nebyly prokázány. Markery neurodegenerace byly v normě. Etiopatogeneticky pacientka nesplňovala kritéria diagnózy demyelinizačního onemocnění typu sclerosis multiplex. Nebyla prokázána borelióza ani klíšťová encefalitida v likvoru. DNA analýzou, při genetickém vyšetření, byla vyloučena spinocerebelární ataxie. Laboratorně v séru byla prokázána pozitivita **anti-Hu protilátek**. Z imunologických parametrů byl zachycen pokles IgA protilátek. V séru byla přítomna pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) – zrnitý typ (reakce střední intenzity), protilátky proti nativní dvouvláknové DNA (anti dsDNA) a proti nukleotidovým bázím molekuly DNA (anti ssDNA) byly negativní, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) hraniční, protilátky proti myeloperoxidáze lehce zvýšené 5,7 kU/l, protilátky proti proteináze 3 byly negativní, protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA) hraniční, protilátky proti topoizomeráze (anti-ScL-70) se blížily hraničnímu nálezů, anti-centromerové protilátky hraniční. Následně bylo realizováno revmatologické vyšetření, dle kterého anamnéza a klinický nález nesvědčily pro zánětlivé nebo systémové revmatologické onemocnění pojiva. Pro laboratorní známky antifosfolipidového syndromu (pozitivní lupus antikoagulans), avšak bez typické klinické manifestace, byla doporučena profylaxe tromboembolické nemoci v rizikových situacích.

HUNTINGTON GEORGE (1850–1916) – americký lékař. Lékařský titul získal na Columbia University v New Yorku. Již ve svých 22 letech přednesl příspěvek, který později publikoval v Medical and Surgical Reporter of Philadelphia. Popsal klinické příznaky nemoci, která nyní nese jeho jméno – Huntingtonova choroba (chorea). Jedná se o neurodegenerativní autozomálně dominantně dědičné onemocnění. Mezi příznaky dominuje porucha motoriky, změny osobnosti, progredující demence. (zdroj informací: archiv redakce)

FRIEDREICH NIKOLAUS (1825–1882) – německý internista, neurolog a patolog, žák Virchowův. Působil ve Würzburgu a v Heidelbergu. Podílel se na stanovení klinicko-patologických souvislostí, zejména v oblasti mozkových nádorů, svalové dystrofie a spinálních ataxií. F. ataxie je autozomálně-recesivně dědičné onemocnění míchy a mozečku způsobující těžké poruchy koordinace pohybů, poruchy rovnováhy a řeči. Friedreichovy odborné práce zahrnují 8 hlavních děl a 51 větších i menších pojednání. (zdroj informací: archiv redakce)

Etiologie potíží zůstávala nejednoznačná, byl zvažován paraneoplastický podklad. Vzhledem k velmi pravděpodobnému autoimunitnímu původu potíží bylo neurologem indikováno podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 20 g (celkem 8×), po premedikaci hydrokortisonem. Pacientka terapii snášela dobře, ale subjektivně vnímala jen mírné zlepšení vertiga, potíže s chůzí přetrvávaly, proto další podávání IVIG nebylo indikováno. Na kontrolní magnetické rezonanci mozku byla popisována dvě drobná nespécifická ložiska mozečku vpravo a vzhledem k věku výrazná atrofie mozečku. V únoru 2018 pacientka byla převzata do péče 1. neurologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, kde proběhlo další genetické vyšetření se zaměřením na Huntingtonovu choreu, Friedreichovu ataxii, ataxia teleangiectasia, které však neobjasnilo příčinu klinických projevů. Byla vyloučena infekce John Cunningham virem (JCV). Předpokládala se spíše autoimunitní etiologie obtíží při přetrvávající pozitivitě anti-Hu protilátek. Karcinom štítné žlázy není typicky spojený s tvorbou anti-Hu protilátek a po tyreoidektomii nedocházelo k ovlivnění cerebrální symptomatiky, ale naopak k progresi neurologických obtíží (na MRI kontrolách další atrofizace mozečku i po odstranění štítné žlázy). Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) nezjistilo jiné ložisko akumulace radiofarmaka podezřelého z malignity. Pacientka byla následně indikována k provedení série šesti plazmaferéz, po kterých však byla hladina anti-Hu protilátek v séru nadále silně pozitivní. Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jiná etiologie onemocnění (degenerativní, genetická, metabolická) a vysokému riziku dalšího podávání IVIG (při pozitivitě anti-IgA protilátek), tak po schválení terapie revizním lékařem byla zahájena biologická léčba anti CD-20. U pacientky byl podán rituximab 2×1 g v odstupu dvou týdnů, s premedikací methylprednisolonu a paracetamolu. Kontrolní laboratorní odběry byly nadále bez poklesu anti-Hu protilátek, přítomen pokles CD 19 lymfocytů k nulovým hodnotám, s nástupem tvorby po několika týdnech, klinický stav pacientky zůstával stacionární.

Vývoj z hlediska alergologa-imunologa

Pacientka byla imunologem prvně vyšetřena až v roce 2017 na našem pracovišti. Laboratorně byl zachycen pokles **IgA protilátek pod 0,02 g/l**, při normální hladině IgG 14,20 g/l a vyšší hladině IgM 3,29 g/l. Hladiny podtříd IgG byly v mezích normy.

John Cunningham virus (JC virus, JCV, lidský polyomavirus 2) je typ lidského polyomaviru (dříve známého jako papovavirus). Byl identifikován elektronovou mikroskopií v roce 1965 Zurheinem a Chouem a později byl izolován v kultuře a pojmenován podle pacienta, Johna Cunninghama, s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML). Virus způsobuje PML a další nemoci pouze v případě imunodeficiency nebo během léčby léky určenými k vyvolání stavu imunosuprese. (zdroj informací: archiv redakce)

Dále byly sníženy složky komplementu C3 0,81 g/l, C4 0,08 g/l a zvýšená hladina cirkulujících imunokomplexů 99 jednotek. Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a parametry buněčné imunity byly bez výraznější patologie. Protilátky proti IgA byly pozitivní, 33,35 U/ml. Vzhledem k záživacím obtížím pacientky byl doplněn i odběr protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA a IgG s negativním nálezem. Na základě vyšetření byla **stanovena diagnóza selektivního deficitu IgA**. Vzhledem k častým recidivám herpes simplex labialis byla od roku 2017 zahájena imunomodulační terapie transfer faktorem spolu s pravidelným preventivním podáváním acykloviru 400 mg/den. Během terapie došlo ke snížení četnosti a intenzity výsevu herpes simplex labialis i zmírnění výsevu condylomat.

V březnu 2019 byl na našem oddělení vyšetřen i 22letý nevlastní bratr pacientky. Pacient byl bez projevů alergického nebo systémového onemocnění. V dětství a dospívání měl recidivující infekce dýchacích cest a v šesti letech prodělal pneumonii, následně udával výsevy herpes simplex labialis 1–2× ročně. V 15 letech mu byl spádovou alergologickou ambulancí diagnostikován selektivní deficit IgA. Bylo indikováno nasazení bakteriálního lyzátu v zimních měsících s dobrým efektem. V posledních letech prodělal jen mírné virózy. Při vstupním vyšetření na našem pracovišti byla laboratorně zjištěna snížená hladina IgA pod 0,26 g/l, ostatní třídy imunoglobulinů a parametry buněčné imunity byly v normě. U pacienta nebyla prokázána tvorba autoprotiátek, anti-IgA protiátek, nebyla zjištěna senzibilizace na běžné inhalační alergeny vyšetřením hladin specifických IgE ani metodou skin prick testu. Vzhledem k udávaným výsevům herpes simplex labialis bylo u pacienta doporučeno nasadit acyklovir 400 mg 5×1 tbl při počínajících projevech herpesu.

Pacientka i její bratr zůstávají v naší dispenzární péči. Probíhají laboratorní kontroly imunologických parametrů jedenkrát ročně. U naší pacientky přetrvává stacionární nález deficitu IgA pod 0,26 g/l s normální hladinou IgG a zřejmě kompenzatorní elevací IgM (v rozmezí mezi 2,66–3,65 g/l). C3 a C4 složky komplementu jsou stacionárně sníženy. Vyšetření parametrů buněčné imunity nevykazovalo zjevnou patologii až do zahájení léčby rituximabem, kdy došlo k poklesu NK buněk na $0,068 \times 10^9/l$ a B-lymfocytů k nulovým hodnotám, bez poklesu IgG a přetrvávající elevací IgM 2,64 g/l. Pacientka je nadále sledována endokrinologem i revmatologem pro přetrvávající autoprotiátkovou pozitivitu a je prováděno základní screeningové vyšetření orgánové manifestace asociované s těmito autoprotiátkami.

Selektivní deficit IgA

Současná definice stanovená Panamerickou skupinou pro imunodeficiency a Evropskou společností pro imunodeficiency definuje poruchu jako hladinu IgA v séru menší než 0,07 g/l, s nor-

málními hladinami imunoglobulinu M (IgM) a imunoglobulinu G (IgG) u jedinců ve věku nad 4 roky.⁷ IgA se vyskytuje v organismu ve formě slizniční nebo sérové. Slizniční IgA hraje výraznou úlohu v ochraně sliznic a obraně proti mikroorganismům, zatímco sérový IgA má funkci zejména opsonizační.⁸ Jelikož funkce IgA ve slizniční imunitě může být do jisté míry nahrazena sekrečním IgM nebo IgG, nemusí se sIgAD vždy plně manifestovat. U některých pacientů se sIgAD sdružuje s deficitem podtříd imunoglobulinů G (nejčastěji IgG2 a/nebo IgG4), což vede k daleko větší náchylnosti k infekčním onemocněním. Selektivní deficit IgA se projevuje hlavně opakovanými infekty dýchacího ústrojí (otitidy, sinusitidy, bronchitidy a pneumonie). IgA kromě protinfekční imunity zabraňuje i pronikání alergenů a cizorodých částic do organismu. V případě deficitu IgA se tedy alergeny snáze dostanou do organismu a mohou indukovat nežádoucí imunitní reakci. Podobným principem se vysvětluje i vyšší incidence autoimunitních onemocnění, kdy do organismu snáze vniká látka, která má podobnou strukturu jako vlastní tkáň organismu a imunitní systémem proti ní vyvine reakci. Produkty takové imunitní reakce následně reagují se strukturálně podobnými tkáněmi vlastního těla, což vede k jejich poškození.⁴

U pacientů s poruchou tvorby IgA je vhodné provést vyšetření IgG protiátek proti IgA, neboť v případě jejich přítomnosti a podání krevní transfuze nebo imunoglobulinové substituce může dojít k anafylaktoidní reakci, z důvodu aktivace komplementu po vzniku imunokomplexů. Jsou-li anti-IgA protiátky přítomny, je vhodná autotransfuze nebo transfuze propranými erytrocyty. Anti-IgA protiátky se v naší populaci vyskytují u těchto pacientů přibližně v 10 %.¹ U pacientů se sIgAD a klinickými projevy imunodeficitu je potřeba indikovat racionální antibiotickou terapii v léčbě infekcí. Preparáty imunoglobulinů neobsahují (či obsahují jen v minimálním množství) protiátky třídy IgA. Terapeutická substituce IgA není možná, jelikož protiátky IgA nelze dopravit do místa jejich působení, tedy na sliznice. Proto se imunoglobulinová substituce podává pouze osobám, které kromě deficitu IgA mají i přidružený deficit podtříd IgG. Prognóza pacienta závisí zejména na komplikacích, které se u něj vyskytnou. Je proto velmi obtížné vývoj onemocnění u jednotlivých pacientů předvídat.

Paraneoplastické neurologické postižení

Pojem paraneoplastický je používán pro vzdálené orgánové nebo tkáňové postižení způsobené tumorem, nikoli však jeho přímým růstem nebo metastázami. Paraneoplastické syndromy (PNS) mohou postihovat kteroukoliv část nervového systému.⁹ Antigeny jsou konstitutivní složkou nervového systému. Hu je základní protein, který váže RNA. Vyskytuje se v buněčných jádrech neuronů v periferním a centrálním nervovém systému.¹⁰ V případech paraneoplastického syndromu je takovýto antigen ektopicky exprimován ve tkáni tumoru, což je považováno za předpoklad vzniku autoimunitní reakce. Některé protiátky se mohou vyskytovat jak u karcinomů, tak i non-paraneoplastických syndromů. Anti-Hu protiátky (synonymum

ANNA-1) jsou nejčastější onkoneurální diagnostikovanou protilátkou, většinou asociované se senzitivní neuronopatií, paraneoplastickou limbickou encefalitidou a paraneoplastickou mozečkovou degenerací.⁹ Anti-Hu protilátky mají silnou asociaci s karcinomy, nejčastěji s malobuněčným karcinomem.¹⁰ Subakutní mozečková degenerace patří mezi klasické paraneoplastické syndromy.⁹ Predominantně mozečková porucha chůze může být primárním příznakem, zpravidla však nastane rozvoj těžkého pancerebelárního syndromu s výraznou disabilitou.¹¹ Je nutné dodat, že tyto autoprotilátky někdy nekorelují ani s aktivitou, ani se závažností konkrétního syndromu.¹⁰ Diagnóza PNS je důležitá, protože může vést k časné detekci nádoru. Příznaky PNS se rozvíjejí asi u dvou třetin pacientů před manifestací malignity. Většinou se projeví ve stadiu, kdy je nádor malý a lokalizovaný „in situ“ a potenciálně dobře léčitelný.⁹ V mozkomíšním moku se často nacházejí zánětlivé změny a mohou být pozitivní oligoklonální IgG pásy. V mozkomíšním moku a v séru detekujeme onkoneurální protilátky. V zásadě lze říci, že postačuje vyšetření séra, neboť pokud jsou protilátky přítomny v séru, jsou rovněž přítomny v mozkomíšním moku a naopak.¹¹ Aktivita onkoneurálních protilátek může, ale nemusí být pro diagnózu vyžadovaná.¹⁰ I v případě nepřítomnosti onkoneurálních protilátek je paraneoplastická etiologie pravděpodobná, pokud se typické neurologické symptomy objeví v průběhu čtyř let od diagnózy tumoru.¹¹ Léčba vlastního tumoru je základem i v léčbě, nebo alespoň stabilizaci neurologické poruchy. Velmi často zůstává pacient s paraneoplastickým syndromem výrazně postižen, vzhledem k tomu, že dochází k postižení neuronů a jejich ireverzibilní ztráta způsobuje nevratný neurologický deficit.⁹ U řady pacientů, kteří mají pozitivní Anti-Hu protilátky, ani po dlouhodobém sledování nebyla prokázána malignita. Pokud není nalezen žádný nádor, je v současnosti jedinou možností imunologická terapie.¹² Je možné použít intravenózní imunoglobuliny nebo plazmaferézu. Terapeutický efekt je příznivý u jejich paraneoplastické i neparaneoplastické varianty.¹¹ Nedávné studie prokázaly účinnost rituximabu u některých pacientů s anti-Hu paraneoplastickým syndromem.¹² Rituximab je monoklonální chimérická myši/humánní IgG1 protilátka proti znaku CD20, který se nachází na povrchu B-lymfocytů, ve fázi buněčné maturace od pre-B buněk až po paměťové B buňky. Naopak se nevyskytuje na kmenových hematopoetických buňkách, pro-B buňkách a plazmatických buňkách.¹² Přímá vazba rituximabu na antigen CD20, který kontroluje vápníkový kanál v průběhu buněčného cyklu, vyvolává apoptózu, jejímž konečným výsledkem je smrt B-lymfocytů.¹³

Závěr

Cílem této kazuistiky bylo připomenout, že diagnóza selektivního deficitu IgA protilátek by neměla být podceňována. Klinický obraz je velmi variabilní, od asymptomatického až po rozvoj těžšího imunodeficitu, alergie či autoimunitní onemocnění. Je rovněž spojován s častějším výskytem maligních onemocnění. Opakované laboratorní a klinické kontroly u ošetřujícího lékaře, který průběžně sleduje, zda se neobjevují známky

komplikujícího, hlavně autoimunitního onemocnění nebo progresi imunodeficience, jsou klíčové. Pacientům, kteří z nějakého důvodu potřebují podání krevních derivátů, by měl být vždy proveden test na průkaz protilátek proti IgA, aby se předešlo závažným alergickým reakcím při substitučním podání imunoglobulinů. Domníváme se, že u naší pacientky nedošlo k reakci díky premedikaci systémovými kortikoidy před podáním intravenózních imunoglobulinů.

V případě naší kazuistiky vidíme zcela odlišnou klinickou manifestaci selektivního deficitu IgA u dvou sourozenců. Bratr s minimálními klinickými projevy na rozdíl od sestry, u které jsme se setkali s početnými komplikacemi, ať už se jedná o klinicky manifestní autoimunitní postižení štítné žlázy, neurologické postižení a přetrvávající autoprotilátkové pozitivity, ale i pozitivitu anti-IgA protilátek. Vyhledky pacientky jsou nejasné, nadále probíhají kontroly PET/CT ke screeningu případné malignity. I přesto, že zatím nedošlo k výraznějšímu poklesu anti-Hu protilátek a zlepšení neurologického nálezu, pokračuje se v léčbě rituximabem.

Literatura

1. Thon, V. Dítě s imunodeficientním stavem, možnosti řešení. 1. část: Diagnostické přístupy. *Pediatr Praxi* 15, 3: 138–140, 2014.
2. Yel, L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 30, 1: 10–16, 2010.
3. Yazdani, R., Azizi, G., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol* 85, 1: 3–12, 2017.
4. Shoenfeld, Y., Fučíková, T., Bartůňková, J. Autoimunita – vnitřní nepřítel. Praha: Grada, 2007.
5. Cooper, G. S., Stroehla, B. C. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2, 3: 119–125, 2003.
6. Krejsek, J., Andrýs, C., Krčmová, I. Imunologie člověka. Hradec Králové: Garamon, 2016.
7. Notarangelo, L. D., Fischer, A., Geha, R. S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 124, 6: 1161–1178, 2009.
8. Hořejší, V., Bartůňková, J., Brdička, T. Základy imunologie. 6. aktualizované vydání. Praha: Triton, 2017.
9. Štourač, P., Ambler, Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogeneze a diagnostika. *Neurol Praxi* 14, 1: 8–11, 2013.
10. Popovňáková, M. Paraneoplastické neurologické syndromy a in vitro diagnostika onkoneurálních protilátek. *NewsLab* 7, 1: 45–49, 2016.
11. Bednařík, J., Ambler, Z., Růžička, E. et al. Klinická neurologie – část speciální I. Praha: Triton, 2010.
12. Štourač, P. Anti CD 20 terapie u roztroušené sklerózy. *Neurol Praxi* 19, 1: 49–52, 2018.
13. Srová, D. Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii. *Klin Farmakol Farm* 29, 2: 84–86, 2015.

MUDr. LUCIE LEPAŘOVÁ
Oddělení alergologie a klinické imunologie
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: Lucie.Leparova@fnol.cz

Bernardino Ramazzini

4. 10. 1633 – 5. 11. 1714

Kapitoly z histórie

Bernardino Ramazzini bol talianskym lekárom pôsobiacim na prelome 17. a 18. storočia. Je považovaný za „otcu pracovného lekárstva“, lebo hoci už pred ním viacerí lekári ako Paracelsus alebo Georg Bauer (Georgius Agricola) vo svojich dielach pojednávali o vzťahu všeobecného zdravia ľudí k ich pracovným podmienkam a iným sociálnym determinantom, až Ramazzini zaviedol základ moderných postupov získavania štatisticky merateľných vedeckých poznatkov o pôsobení kvalít pracovného prostredia na zdravotný stav pracovníkov.

Bernardino Ramazzini sa narodil 5. novembra 1633 v Carpi pri Modene v Taliansku.⁵ Medicínu vyštudoval v Parme v roku 1659. Pracovne pôsobil v Ríme a neskôr ako mestský lekár v menších talianskych mestách menom Canin a Mart. V roku 1674 sa stal v Modene praktickým lekárom a o 11 rokov nato aj univerzitným profesorom. Od roku 1700 prešiel na univerzitu v Padove, kde pôsobil až do konca života.⁴ Zomrel 5. novembra 1714 v Padove.⁵

Už počas štúdia medicíny v Parme sa začal Ramazzini zaujímať o choroby robotníkov súvisiace podľa neho so stereotypnou záťažou alebo nevhodnými podmienkami v pracovnom prostredí. V roku 1682, keď sa stal profesorom modenskej univerzity, začal sa tejto problematike venovať viac systematickým a vedeckým spôsobom, čiže pokladať základy teórie a metód moderného pracovného lekárstva. Ramazzini navštevoval robotníkov manufaktúr v samotnom ich pracovnom prostredí, sledoval ich aktivitu a diskutoval s nimi o zdravotných problémoch, ktorými trpeli. Taktiež Ramazziniho prednášky a lekcie medicíny na univerzite sa týkali hlavne chorôb robotníkov manufaktúr z povolania.²

Ramazzini systematizoval získané a existujúce poznatky do diela *De Morbis Artificum Diatriba* (Choroby robotníkov).⁵ Prvá edícia tohto historicky prvého uceleného textu o pracovnom lekárstve bola vytlačená v roku 1700 v Modene, druhá o 13 rokov neskôr v Padove. Práve na základe vytvorenia tohto diela je celosvetovo považovaný za otca pracovného lekárstva. Každá jedná kapitola celého textu obsahuje popis konkrétnej choroby súvisiacej s istým typom pracovnej aktivity, nasledovaný analýzou, popisom špecifického pracovného prostredia, dotazníkom pre pracovníkov aj terapiou. Klinický obraz popísaných chorôb bol vytvorený výlučne Ramazzinim na základe jeho pozorovaní a dialógov s pacientmi o ich pracovných aktivitách a s nimi súvisiacich následných ťažkostiach. Navrhoval, aby každý lekár po jeho vzore robil vždy dôkladnú pracovnú anamnézu pacienta.²

Bernardino Ramazzini na základe svojich vedeckých metód čoskoro zistil, že nie všetky ochorenia robotníkov je možné prísúdiť chemickým a fyzikálnym faktorom pôsobiacim v pracov-



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

nom prostredí. Pozoroval, že mnoho chorôb z povolania je spôsobených neprimerane často sa opakujúcimi stereotypnými alebo neprirodzenými pohybmi či predĺženými nevhodnými pozíciami tela pri práci. Študoval vzťah týchto opakovaných pohybov, resp. postojov a úkonov s niektorými chronickými poškodeniami pohybového ústrojenstva a snažil sa o zavedenie preventívnych opatrení proti nim.²

Ramazzini v *De Morbis Artificum Diatriba* píše: „...tí, ktorí sú v práci nútení stáť ako tesári, pilčici a kováči; stáť aj po krátku dobu sa ukazuje oveľa únavnejšie než chodiť alebo bežať po dlhší čas. Všeobecne sa predpokladá, že je tak kvôli zvýšenému tonu svalových antagonistov, oboch, flexorov aj extenzorov, ktoré musia byť tým pádom v neustálej akcii, aby umožnili človeku stáť vzpriamene. Takže vždy keď príležitosť dovoľuje prácu prerušiť, odporúčam ľuďom pracujúcim zväčša v stoji, aby sa poprechádzali, či inak precvičili svoje telo.“ Na vyššie uvedenej citovanej pasáži z textu vidíme príklad medicínskej analýzy konkrétneho špecifického problému v pracovnom lekárstve a následne aj jednoduchú preventívnu radu pracovníkom vykonávajúcim danú stereotypnú pohybovú aktivitu. Ďalej sa v texte Ramazzini venuje inému typu opakovanej pracovnej činnosti spôsobujúcej zdravotné problémy: „...nemoci postihujúce úradníkov vyvstávajú z troch príčin. Za prvé, konštantné sedenie, po druhé, neustály pohyb rukou vždy len v jednom smere a po tretie, neustála potreba psychického sústredenia pri práci, aby nezapríčinili oni alebo ich podriadení v úradných dokumentoch chybu.... neustály pohyb perom v ruke po papieri a z toho vyplývajúca kontrakcia svalov a šliach na nej časom vyúsťujú v stratu sily a citu v ruke...“ Na tomto príklade môžeme pre

zmenu vidieť historicky prvý jednoduchý vedecký popis novej etiológie syndrómu karpálneho tunela. Ako samostatná klinická jednotka ešte vo svojej dobe táto choroba samozrejme pomenovaná nebola. Ide však o špecifický zdravotný problém, vyskytujúci sa vo pracovnom lekárstve často aj v modernej dobe.²

V celom diele *De Morbis Artificum Diatriba* Ramazzini dokopy popisuje až 48 rôznych druhov chorôb z povolania, ich príčin a možnej prevencie. Dielo je vystavané systematicky a prehľadne, pričom celkovo sú v ňom lekári vyzývaní, aby kladli väčší dôraz na informácie o pracovnom prostredí a aktivitách pacienta, čím môžu oveľa skôr prísť na príčiny pacientových zdravotných ťažkostí.⁴ Okrem už vyššie uvedených ochorení z povolania opísal aj hypersenzitívnu pneumóniu, vyskytujúcu sa u mlynárov vystavených drobným čiastočkám prachu, vznikajúcej pri preosievaní múky. U mlynárov zaznamenal aj týmto princípom vznikajúcu astmu. Na poli onkológie zase zaznamenal zvýšený výskyt rakoviny prsníka u rádomových sestier, ktorý pripisoval celibátu a s ním spojenými hormonálnymi zmenami.³ Bernardo Ramazzini vedecky pozoroval aj dve epidémie moru, ktoré prebehli v Taliansku počas jeho života, v roku 1691 v Modene a 1712 v Padove, o ktorých následne vydal medicínske správy. Významné je aj jeho dielo *De Principum Valetudine Tuenda Commentatio* (Komentár o princípoch zachovania zdravia, 1710), ktoré je jedným z prvých medicínskych spisov zaoberajúcich sa zásadami verejnej hygieny.⁴ Ramazzini nepochybne prispel k položeniu potrebných teoretických základov k neskoršiemu vzniku systému verejného zdravotníctva a jeho súčastí, ako je pracovné lekárstvo, ale aj hygiena či epidemiológia.

Bernardo Ramazzini považoval prevenciu za lepšie riešenie než terapiu už vzniknutého medicínskeho problému. V spise *Oratio* (1711) píše: „Je oveľa lepšie zabrániť liečeniu a oveľa jednoduchšie predpovedať budúce poškodenie a predísť mu, než sa ho zbaviť, keď už ste sa stali jeho korisťou.“ Mimo iné, vyššie uvedené priekopnícke úspechy v pracovnom lekárstve, bol jedným z prvých lekárov, ktorý odporúčal použitie chinínu na liečbu malárie. Na prelome 17. a 18. storočia ho väčšina lekárov považovala za toxický a neefektívny, Ramazzini však na jeho margo vo svojich dielach napísal: „Chinín urobil pre medicínu to čo pušný prach pre vojnu.“¹ V rámci preventívnej oblasti pracovného lekárstva odporučil ako lekár mnoho opatrení, využívaných dodnes, napríklad využitie mechanických ventilačných systémov v baniach, pre odvetrávanie toxických výparov a dymu z osvetľujúcich lúčov. Navrhol využívanie bavlnených

tampónov do uší u robotníkov pôsobiach na hlučných pracoviskách, prekryvanie dýchacích ciest pri tesárskych prácach alebo skrátenie pracovného času u pracovníkov, vykonávajúcich stereotypnú mechanickú prácu. Propagoval aj zásady zdravého životného štýlu, zákaz fajčenia na uzatvorených pracoviskách alebo potrebu cvičenia a fyzického pohybu u ľudí so sedavým zamestnaním.³ Na svoju dobu bol Bernardino Ramazzini, v oblasti dopadu sociálnych determinantov na úroveň zdravia jednotlivca i spoločnosti, skutočne vysoko pokrokovým vedcom.

Bernardo Ramazzini vniesol do rozvoja medicínskych poznatkov nové profesionálne prvky ako výskum sociálnych determinantov jednotlivých ochorení a je ho možné skutočne považovať za doslovného zakladateľa pracovného lekárstva. Svojim sociálnym a individuálnym prístupom k jednotlivým prípadom a neustálym pridávaním dôrazu na skúmanie pracovných podmienok a zvyklostí pacientov pozmenil aj metódy vyšetrovania pacientov vo všeobecnej rovine čo sa týka doplnenia pracovnej i sociálnej anamnézy, ktorej dovtedy medicína a lekári nevenovali až takú pozornosť. Kultúrny a vedecký pokrok, vznik manufaktúr a v nasledujúcich storočiach prichádzajúca industrializácia spoločnosti začali byť kompenzované aj starostlivosťou o zdravie moderných ľudí žijúcich v novej spoločnosti. Stalo sa tak aj práve vďaka vedeckému príspevku Bernardina Ramazziniho.

Literatúra

1. Bernardino Ramazzini. (online: https://en.wikipedia.org/wiki/Bernardino_Ramazzini) [cit. 16. 12. 2020]
2. Franco, G., Franco, F. *De Morbis Artificum Diatriba* [Diseases of workers]. *Am J Public Health* 91, 9: 1380–1382, 2001.
3. Franco, G. Revisiting the past strengthens the present: Bernardino Ramazzini and new occupational health. *Public Health* 181: 180–181, 2020.
4. Junas, J. *Průkopníci medicíny*. Praha: Avicenum, 1977.
5. Schott, H. et al. *Kronika Medicíny*. Bratislava: Fortuna Print, 1994.

MUDR. PETER VYSEHRADSKÝ

Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Malá Hora 11149/4B

036 01 Martin

e-mail: vysehradsky3@jfmed.uniba.sk