

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání



Číslo 2

Ročník 16

2019



Bretschneiderům odzvonilo

Vždy, když mi do datové schránky přijde nová zpráva (tam chodí vlastně jen zprávy od různých státních orgánů a vždy to znamená nějakou nepříjemnost), vzpomenu si na Josefa II. Myslím, že tomuto osvícenskému panovníkovi by se současný stát líbil. Jeho ambicí bylo stát (jehož byl absolutistickým vládcem) zmodernizovat, demontovat stará práva šlechty i svobodných sedláků, zmapovat, ovládnout a reformovat chod celé společnosti. K tomuto účelu konstituoval rozsáhlý byrokratický aparát, na který následně potřeboval vybrat vysoké daně. Efektivní, moderní a na profesionální byrokracii založené řízení státu mu vysoké daně pomohlo vybrat.

Josef toho jména druhý změnil od základu strukturu fungování společnosti. Od reformy Josefa II. patříme my poddaní centralizovanému státu a stát nás ovládá pomocí rozsáhlé byrokracie ve všech oblastech našeho života.

Možná Vám ve škole tvrdili něco jiného (obsah se jistě lišil podle doby, kdy jste do školy chodili), ale realita vždy mluví sama za sebe. Období (od časů Josefa II. po současnost), kdy tomu tak nebylo, byla krátká a nepřiliš četná.

Pokud žijete v iluzi, že tomu tak není, vzpomeňte si, jak finanční úřady pod hrozbou obřích pokut šikanují novomanžele, aby zjistily, kde si nechali uspořádat svatební hostinu, co na ní jedli a kolik měli hostů. Za mého mládí se tomu říkalo fízlování a provozovala to ve velkém hlavně státní bezpečnost.

Možnosti fízlování se však s rozvojem moderních technologií dostaly na úroveň, se kterou za dob mého mládí nepočítali ani autoři vědecko-fantastické literatury a o které nemohl Josef II. ani snít, když zrovna spal. Udávajícím domovním důvěrníkem a Bretschneiderům, naslouchajícím v hospodě, už odzvonilo. Stát s moderními technologiemi dostal do ruky neuvěřitelně silnou zbraň. Je schopen v reálném čase online evidovat každou vydanou účtenku, analyzovat kompletně telefonní i internetovou komunikaci, rozlišit obličej ve statisícových davech a evidovat pohyb téměř kohokoliv, kdekoliv a kdykoliv (pokud vlastní mobilní telefon, chytré hodinky, automobil či jakoukoliv podobnou vymoženost). Soukromí přestalo existovat, nebo spíše je tím nejluxusnějším zbožím.

A v čele celého toho aparátu stojí dva mocní mužové, jeden je nemravný a druhý nepoctivý. Chápu motivaci celé té skvadry nenajedených podržtašků, kteří jim umetají cestičky, likvidují odpůrce, ohýbají pravidla tak, aby platila jen pro nás ostatní, a vysvětlují, že nikdo nekrade a není ve střetu zájmů. Jde jim o peníze a prebendy. Ale je mi líto, že taková spousta mých spoluobčanů věří, že tito dva mocní mužové pracují v jejich prospěch.

Obdivuji lidi, kteří nepřestali věřit tomuto státu, stále jej berou za svůj a aktivně se pokoušejí jej změnit do lidštější podoby. Osobně nevidím možnost, že by se tato situace v nejbližší době změnila. Ale já už se ve svých odhadech vývoje společnosti tolikrát mýlil, že máte myslím slušnou naději, že se to změní.



S přáním krásného léta
Karel Vízner

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Časopis pro alergology, pneumology, lékaře
ORL, praktické lékaře a pediatri

Ročník 16.
Číslo 2
ISSN 1802-0518
registrační číslo MK E 15473

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.
prim. MUDr. Jarmila Fišerová
doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.
MUDr. Pavel Jansa
prim. MUDr. Viktor Kašák
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
MUDr. Jindřich Pohl
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
prof. MUDr. Ružena Tkáčková, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.

Šéfredaktorka:
Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

Redakce:
Mgr. Karel Vizner
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Bělková
e-mail: overovani@geum.org

Vydavatel – poštovní kontakt:
(autorské příspěvky a předplatné)
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
e-mail: geum@geum.org
tel.: +420 721 639 079

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
slukova@geum.org

Redakční zpracování, ilustrační fotografie:
GEUM – Karel Vizner
e-mail: geum@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Fotografie na obálce
Shutterstock
(Leukocytes attack the virus. Immunity
of the body.)

Editorial 1

Petra Gáciková

Sarkoidóza – nemoc mnoha tváří 7

Aktualita z klinických studií

Dymistin efektivně potlačuje nazální hyperreaktivitu 13

Daniel Krejčí, Norbert Pauk

**Multioborový přístup k léčbě adenokarcinomu plic
u mladé pacientky** 15

Aktualita z klinických studií

Benralizumab (Fasenra) ve studii SIROCCO 18

Zpráva z akce

**XXIV. setkání pneumologů a VIII. setkání pneumologů
a pneumochirurgů** 19

Aktualita z klinických studií

Bezpečnost bilastinu u dětí ve věku 2–11 let 21

Zpráva z akce

**Konference České společnosti dětské pneumologie
již po osmnácté** 22

Jan Mizera, Samuel Genzor, Vladimíra Lošťáková, Vítězslav Kolek

**„Pink amyloid“: vzácný případ fokální
laryngotracheobronchiální amyloidózy** 23

Aktualita z klinických studií

**Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního
astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů** 27

Jaromír Bystron

Isoprinosine – co je nového?	32
---	----

Aktualita z klinických studií

ACARIZAX a alergické astma – výsledky klinických studií	35
--	----

Eva Kašáková

Příběhy našich pacientů	37
--------------------------------------	----

Aktualita z klinických studií

Studie FULFIL

Účinnost a bezpečnost triple terapie u pacientů s CHOPN	40
--	----

Kapitoly z historie

Josef Švejnoha

John Scott Haldane a John Burdon Sanderson Haldane	42
---	----

XXIII. Hradecké pneumologické dny	44
--	----

Sarkoidóza – nemoc mnoha tváří

Petra Gáciková

Plicní oddělení, Nemocnice Kyjov

Souhrn

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění s dosud neobjasněnou etiologií. Může postihovat různé orgánové systémy, mezi jinými se ve vzácných případech projevuje i postižením nervového systému (neurosarkoidóza). Bez včasného zahájení adekvátní léčby má tento typ postižení nepříznivou prognózu a může skončit až úmrtím pacienta. Následující text pojednává o raritním případě neurosarkoidózy u pacienta s polymorfními klinickými příznaky. Poukazuje na náročnou cestu k diagnostice tohoto onemocnění, která byla komplikována také nedostatečnou diferenciální diagnostikou. Dále jsou popsány nejčastější klinické projevy neurosarkoidózy, včetně diferenciální rozvahy nad pravděpodobností výskytu dalších onemocnění s podobnou manifestací. Následně je uveden doporučený postup léčby a samotná kazuistika.

Summary

Sarcoidosis—a disease of many faces

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unclear aetiology. It can afflict various organ systems, in rare cases also including the nervous system (neurosarcoidosis). Without an early onset of the adequate treatment, this type of sarcoidosis has an unfavourable prognosis and may end with the patient's death. The following text discusses a rare case of neurosarcoidosis in a patient with polymorphic clinical symptoms and shows the challenging way of diagnosing this disease, which was also complicated by insufficient differential diagnostics. Then the most often clinical symptoms of neurosarcoidosis are described, including a differential balance sheet on the probability of occurrence of other diseases with a similar manifestation. Finally, it contains recommended treatment guidelines and the case report itself.

Gáciková, P. Sarkoidóza – nemoc mnoha tváří. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 7–11, 2019.

Klíčová slova

- sarkoidóza
- neurosarkoidóza
- periferní neuropatie
- imunosupresní léčba

Keywords

- sarcoidosis
- neurosarcoidosis
- peripheral neuropathy
- immunosuppressive therapy

Úvod

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie. Postihuje obvykle dospělé pacienty mladého nebo středního věku. Nemoc může být asymptomatická, nebo manifestní. Pokud je nemoc manifestovaná, její typické příznaky jsou buď akutní, nebo chronické. Nejčastější projevy postižení u sarkoidózy jsou oboustranná hilová lymfadenopatie, plicní infiltrace, dále oční a kožní léze. Mohou být postižena také játra, lymfatické uzliny, slinné žlázy, slezina, srdce, nervový systém, svaly, kosti a jiné orgány. Diagnózu sarkoidózy lze stanovit na základě kombinace klinického a radiologického nálezu, které jsou podpořeny průkazem histologicky ověřeného epitelioidního granulomu. V současnosti se při diagnostice a léčbě pacientů se sarkoidózou řídíme klinickým doporučením Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Světové asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí (WASOG) z roku 1999. Sarkoidóza postihuje častěji ženy než muže, přičemž převažují nekuřáci. Nejvyšší výskyt je ve věku od 30 do 50 let. Z geografického hlediska se nejčastěji

vyskytuje ve Skandinávii, méně často v tropických zemích. V České republice je incidence 3,1/100 000/rok. Prevalence je ovlivněna způsobem dispenzarizace, v České republice je přes 70/100 000 obyvatel při trvalé dispenzarizaci nemocných.¹

Z hlediska vysvětlení etiopatogeneze existuje několik teorií, od genetické predispozice až po vliv toxických látek ze zevního prostředí. Patogeneze nemoci je dána imunologickým podkladem onemocnění, na kterém se podílí všechny složky humorální a buněčné imunity. Z histologického hlediska je pro sarkoidózu charakteristická přítomnost epitelioidního granulomu, který představuje shluk imunokompetentních buněk. Tyto buňky jsou dále distribuované v celém imunitním systému. V periferní krvi jsou obvykle T-lymfocyty, zvláště CD4⁺, snižené. U dospělého jedince nastává vlivem Th1 cytokinů oligoklonální buněčná odpověď, při které se aktivované makrofágy mění na epitelioidní a obrovské mnohojaderné buňky. V centru granulomu se akumuluje aktivované pomocné CD4⁺ T-lymfocyty, zatímco lymfocyty, které spolu s fibroblasty tvoří okraj granulomu, jsou cytotoxické CD8⁺ buňky. Ústředním cytokinem při tvorbě granulomu je zřejmě TNF- α (tumor necrosis

factor alfa). Pro sarkoidózu je charakteristická přítomnost lymfocytární alveolitis s převahou CD4⁺ lymfocytů, imunoregulační index v bronchoalveolární laváži proto bývá zvýšený.¹ Neurosarkoidóza představuje neurologické klinické postižení v rámci sarkoidózy. V České republice se vyskytuje v méně než 1 % postižených systémovou sarkoidózou.

Diagnostika neurosarkoidózy je vzhledem k rozmanitým příznakům obtížná. Z hlediska diferenciální diagnostiky je nutné vzít v úvahu několik dalších nemocí postihujících nervový systém. Z klinického hlediska se nejčastěji setkáváme s postižením kraniálních nervů. Další klinické projevy neurosarkoidózy uvádí tabulka 1.²

Tab. 1: Typy postižení neurosarkoidózou a její symptomy^{2,8}

- kraniální neuropatie – nejčastější paréza *n. facialis* a neuropatie *n. opticus*, ostatní méně časté
- aseptická lymfocytární meningitida – akutní, chronická
- hydrocefalus
- intrakraniální léze – imituje tumor, výskyt kdekoli – nejčastěji hypotalamus, hypofýza (s endokrinními poruchami)
- myelopatie – nejčastěji cervikální a hrudní část míchy
- cerebrovaskulární postižení – granulomatózní vaskulitida → tranzitorní ischemická ataka (TIA), centrální mozková příhoda (CMP) – typ ischemická CMP, hemoragická CMP
- psychiatrická symptomatologie – deprese, demence, psychózy
- epileptické záchvaty
- periferní neuropatie
- neuropatie tenkých vláken („small fiber neuropathy“)

V rámci projevu kraniální neuropatie nejčastěji postihuje *nervus facialis*, následně *nervus opticus* a *nervus trigeminus*. Paralýza je často unilaterální, ale může být současně i bilaterální. Postižení *nervus opticus* se projevuje rozmazaným viděním. Bi-

laterální optická neuritida má z hlediska obnovení zhoršeného vidění ve srovnání s unilaterálním postižením *nervus opticus* velmi nepříznivou prognózu. Ztráta sluchu v rámci systémové sarkoidózy představuje zřídka komplikaci, která se vyskytuje jen u 1–7 % pacientů s neurosarkoidózou.³ Klinicky se ztráta sluchu projevuje náhle a progresivně. Pokud existuje radiologický korelát přítomnosti retrokochleární léze ve smyslu zánětlivé infiltrace způsobující kompresi nervu, pravděpodobnost obnovení sluchu je vyšší. V tomto případě se totiž předpokládá účinek kortikoterapie na zánětlivé postižení *nervus vestibularis*, a tím obnova jeho funkce.²

V případě diagnostických rozpaků je možné provést i biopsii mening a mozku, senzitivního periferního nervu nebo také epidermální biopsii s kvantitativní analýzou k potvrzení neuropatie malých vláken.²

Léčbu neurosarkoidózy je nutné zahájit ve včasných stádiích. Současná protizánětlivá, případně imunosupresivní léčba je empirická a vyžaduje důkladné zvážení klinických symptomů, postižení dalších orgánů, aktivity onemocnění a dalších klinických a paraklinických parametrů. Určitou naději v současnosti představuje i biologická léčba. Doporučenou léčbu neurosarkoidózy prezentuje tabulka 2.²

Dosavadní literatura uvádí, že i když se systémové kortikoidy jeví jako první volba při léčbě neurosarkoidózy, ve srovnání s pacienty, kteří jsou léčeni monoterapií systémovými kortikoidy a pacienty s plicní formou sarkoidózy, je účinnost systémových kortikoidů u neurosarkoidózy menší.⁵

Na základě toho, že sarkoidóza se může projevit postižením prakticky kteréhokoliv systému v lidském těle, lze předpokládat důležitost mezioborové lékařské spolupráce při její diagnostice a následné léčbě. V následujícím sdělení bude popsán případ pacienta, u kterého bylo prvním příznakem systémové sarkoidózy neurologické postižení.

Tab. 2: Doporučená léčba sarkoidózy²

léčba 1. linie	dávkování
systémové kortikoidy	vyšší iniciální dávky: 1. p.o. systémových kortikoidů (až 0,5–1,5 mg/kg/denně) po dobu 2–4 týdnů, nebo 2. pulzní kortikoterapie methylprednisolonom 1 000 mg/denně po dobu 3–5 dní, poté následuje přechod na léčbu p.o. (0,5–1 mg/kg/denně) se sestupnou tendencí po dobu min. 1 roku
léčba 2. linie	dávkování
kombinace systémové kortikoidy + imunosupresivní/imunomodulační terapie	k systémovým kortikoidům dávkovaným dle schématu viz výše přidáváme kortikoidy-šetřící lék: 1. methotrexát – 15–35 mg/týden po dobu min. 1 roku v případě netolerance nebo selhání léčby na kombinaci kortikoidy plus methotrexát je možno k systémovým kortikoidům přidávat, a to po dobu min. 1 roku; 2. cyklofosfamid – pulzní terapie cyklofosfamid 500–1 000 mg i.v. à 2–4 týdny, pak přechod na p.o. individuální dávkování; 3. azathioprin – účinnost u neurosarkoidózy není jednoznačně prokázána; 4. mykofenolát mofetil – 1–2 g/denně; 5. cyklosporin – 1–3 mg/kg/denně; 6. antimalarika – hydroxychlorochin 200–400 mg/denně; 7. antipsychotika; 8. přistoupit k radioterapii CNS; 9. operativní léčba
biologická anticytokinová léčba	infliximab, adalimumab, etanercept

Kazuistika

Pacient, muž ve věku 45 let, nekuřák, bez dalších komorbidit, byl v říjnu 2017 odeslán ambulantním neurologem pro vznik pravostranné parézy *nervus facialis* k provedení lumbální punkce. Subjektivně dominovaly bolesti hlavy, hrudní páteře a celková únava. Dále bylo doplněno ambulantní CT vyšetření mozku s kontrastní látkou, které bylo bez patologie.

Cytologické vyšetření mozkomíšního moku ukázalo přítomnost lymfocytární pleiocytosis a vzhledem k suspekci na probíhající akutní meningitidu byla pacientovi podána antibiotika (ampicilin i.v.). Po 24 hodinách od podání první dávky antibiotika došlo k rozvoji alergické reakce s dušností a rozvojem generalizovaného exantému. Po podání systémových kortikoidů, antihistaminika a symptomatické léčbě se klinický stav stabilizoval. V mezidobí byly obdrženy i negativní výsledky sérologického vyšetření na přítomnost boreliózy, neurotrovních virů a klíšťové encefalitidy. I přes vysazení antibiotické terapie došlo u pacienta k postupnému ústupu potíží a následně byl propuštěn do ambulantní péče jenom se symptomatickou analgetapií na bolesti zad (ibuprofen) a doporučením rehabilitačních cvičení.

V mezidobí byl pacient opakovaně vyšetřen v neurologické ambulanci pro progredující bolesti zad, kdy analgetapie na úrovni nesteroidních antiflogistik a neopioidních analgetik již nebyla dostačující. Léčba bolesti byla tedy rozšířena až na opiátová analgetika, subjektivně jenom s částečným efektem.

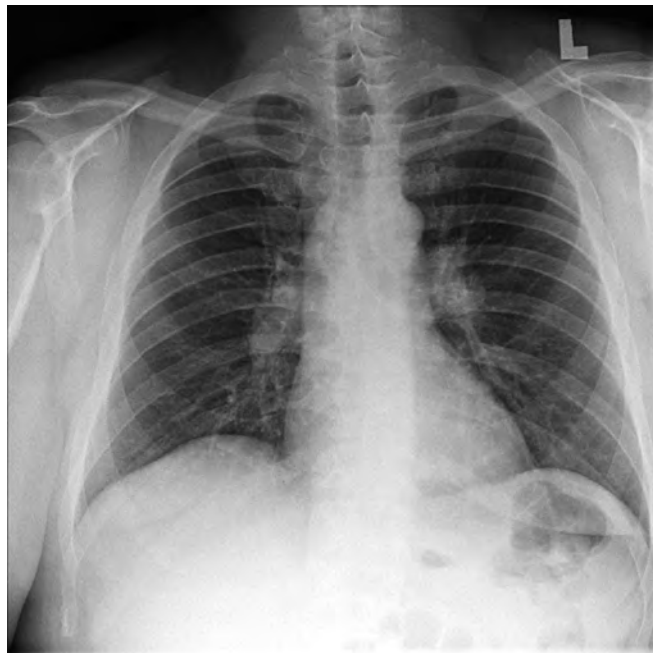
V listopadu 2017 byl pacient akutně hospitalizován na infekčním oddělení pro další progresi bolestí zad v oblasti hrudní páteře a nově vzniklou suspektní parézu *nervus facialis*, tentokrát vlevo.

Vzhledem k podezření na recidivu neuroinfekce bylo cestou neurologického vyšetření opakovaně provedeno vyšetření mozkomíšního moku. Na základě jeho výsledku byla zjištěna přítomnost serózního zánětu svědčícího pro virovou etiologii neuroinfekce. Na doporučení neurologa byla pacientovi nasazena antiedematózní (dexamethason i.v., manitol i.v.) a antivirotická (aciclovir – Herpesin i.v.) léčba. V rámci diferenciální diagnostiky bolestí zad byl proveden ultrazvuk břicha a skiagram hrudníku (obrázek 1). Na skiagramu hrudníku byla patrná akcentace plicních hilů, vpravo až ložiskového vzhledu. Nad tímto nálezem proběhla konzultace s pneumologem, který doporučil provedení CT plic s kontrastní látkou.

Po zavedení terapie došlo u pacienta objektivně k ústupu levostranné parézy *nervus facialis*, subjektivně cítil výraznou úlevu i stran dorzalgií v oblasti hrudní páteře. Dosavadní parenterální léčba antivirotiky v kombinaci se systémovými kortikoidy byla vysazena. Vzhledem k ústupu potíží pacient odmítl pokračování v hospitalizaci. Při dimisi byla objektivně přítomna reziduální levostranná paréza *nervus facialis* a v dolním hrudním úseku míchy ještě reziduální projevy myelitis se senzitivně iritačně-zánikovou symptomatologií.

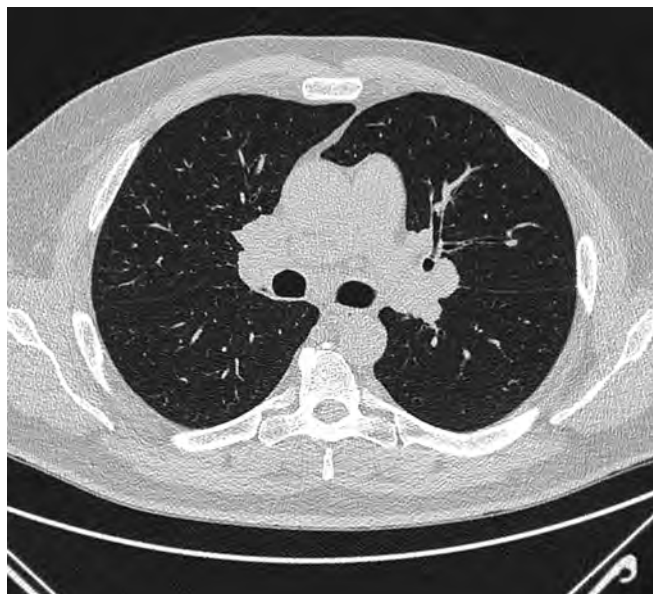
K došetření reziduálních neurologických příznaků pacient v ambulantním režimu absolvoval MR hrudní páteře, která neprokázala akutní poškození nervových struktur, vedlejším nálezem však byla lymfadenopatie v mediastinu. Radiolog tedy

Obr. 1: Skiagram hrudníku



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: CT plic a mediastina



Zdroj obrázku: archiv autorů

stejně jak dříve pneumolog doporučil CT plic s kontrastní látkou (obrázek 2).

Na CT plic a mediastina se podél trachey a v obou plicních hilách i pod bifurkací trachey vyskytovaly hypodenzní lymfatické uzliny velikosti až 30 mm, v pravém plicním hilu až paket uzlin 40×30 mm. Jinak byl plicní parenchym volně vzdušný s normální bronchovaskulární kresbou.

V rámci diferenciální diagnostiky mediastinální lymfadenopatie vznikla suspekce na přítomnost hematologické malignity, jako nejpravděpodobnější se uvažovala diagnóza lymfomu. Při ambulantní kontrole tedy neurolog doporučil hematologické vyšetření.

Začátkem prosince 2017 byl pacient opět akutně hospitalizován na neurologickém oddělení pro progresi bolestí zad, tentokrát již bez přítomnosti periferní neuropatie. Pacient dosud neabsolvoval hematologické vyšetření, a bylo tedy doplněno konziliárně. Hematoložka doporučila histologizaci zvětšených mediastinálních lymfatických uzlin pomocí hrudní mediastinoskopie. Pacient byl po absolvování mediastinoskopie propuštěn s maximální tolerovanou dávkou opioanalgoterapie (fentanyl 50 µg), při které pořád bolesti zad trvaly.

Za týden od propuštění bylo nutné pacienta opět hospitalizovat pro trvající subjektivně již nesnesitelné bolesti v oblasti hrudní páteře. Opiátové náplasti v kombinaci s koanalgetiky byly nedostačující. Výsledek histologie z mediastinoskopie ještě nebyl k dispozici. Proto byl stav pacienta opět konzultován s hematoložkou, která doporučila nasazení systémové kortikoterapie v dávce dexamethason 8 mg i.v. 3× denně. Po nově zavedené terapii došlo k ústupu potíží a pacient byl propuštěn s terapií: prednison 10 mg pro die a fentanyl 50 µg à 3 dny.

Při hematologické ambulantní kontrole byla na základě výsledku histologie z mediastinoskopie diagnostikována sarkoidóza mediastinálních lymfatických uzlin. S tímto výsledkem hematoložka odeslala pacienta k plicnímu došetření stavu.

V této fázi se pacient dostal ke kompletnímu plicnímu došetření přítomnosti systémové sarkoidózy. Funkční vyšetření plic neprokázalo patologii, porucha difuze také nebyla přítomna. Sběr moči na odpad vápníku byl také ve fyziologickém rozmezí. Dále bylo provedeno bronchoskopické vyšetření, které neprokázalo přítomnost endoskopické patologie. Dle výsledku bronchoalveolární laváže byla dle zastoupení jednotlivých buněk v diferenciálním rozpočtu endobronchiální tekutiny přítomna lymfocytárně prevalentní alveolitida; výsledek poměru CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytů byl 2,8, tedy nízký. Výsledek histologie lymfatických uzlin z mediastina potvrdil diagnózu sarkoidózy.

Na základě dostupných výsledků vyšetření a klinického stavu pacienta byl stav uzavřen jako subklinická forma plicní sarkoidosis, s klinicky manifestní neurosarkoidózou. Pneumolog v úvodu nasadil systémové kortikoidy – methylprednisolon (Medrol) v dávce 32 mg pro die.

Začátkem ledna 2018 při plicní kontrole pacient udával minimální bolesti zad, nově však sledoval postupné zhoršování sluchu. Vzhledem k tomu bylo doplněno ORL a audiometrické vyšetření, kdy se potvrdila parciální nedoslýchavost bilaterálně, predilekčně vpravo. V rámci screeningového vyšetření postižení dalších orgánových systémů sarkoidózou bylo doplněno i oční vyšetření. Oftalmolog potvrdil bilaterální edém papil *nervus opticus* a doporučil magnetickou rezonanci mozku.

Na základě výsledků specializovaných ambulantních vyšetření pneumolog doporučil řešení klinického stavu pacienta na vyšším neurologickém pracovišti a úpravu medikace. Dosavadní dávku systémové kortikoterapie neurolog ponechal a doporučil další ambulantní dispenzarizaci.

V polovině ledna 2018 proběhla plánovaná plicní kontrola, pacient užíval Medrol 32 mg pro die.

Subjektivně však pozoroval další zhoršení zraku a sluchu. V této fázi byl proto akutně hospitalizován tentokrát na našem

plícním oddělení. Zde byla provedena akutní magnetická rezonance mozku, kde byla popsána ojedinělá drobná nespecifická ložiska oboustranně frontálně subkortikálně, neostře ohraničený okrsek vpravo temporálně kortiko-subkortikálně. Pravděpodobně na základě nedostatku pacientů s podobným postižením centrální nervové soustavy radiolog vyslovil suspекci na nález připomínající postkontuzní změny. Po konzultaci výsledku magnetické rezonance mozku s neurologem byla diagnostikována neurosarkoidóza. V této fázi již byla zahájena terapie dle dosavadních doporučení léčby tohoto onemocnění, tj. bolusy systémových kortikoidů – methylprednisolon (Solu-Medrol) v úvodní dávce 0,5 mg/kg pro die i.v. Progrese stavu ve smyslu postižení zraku a sluchu dále vyžadovala současně nasazení kombinované imunosuprese v podobě methotrexátu 30 mg pro die v sestupném dávkování. Na recentně zavedené kombinované imunosupresivní terapii došlo v průběhu několika dní k regresi bolestí zad a částečnému zlepšení zraku a sluchu. Pacient byl propuštěn s medikací: prednison 60 mg pro die a methotrexát 20 mg pro die, v plánu s postupnou redukcí dávkování dle klinického stavu.

V dalším ambulantním řešení stavu pacient opakovaně podstupoval kontroly v plicní, oční, ORL a neurologické ambulanci. Po čtyřech měsících kombinované imunosupresivní léčby došlo opět ke zhoršení zraku. Oftalmolog diagnostikoval incipientní kataraktu, jako nežádoucí účinek dlouhodobé systémové kortikoterapie. Na základě tohoto nálezu musela být dávka systémové kortikoterapie snížena a místo prednisonu byl nasazen methylprednisolon (Medrol) v dávce 16 mg pro die.

Při plicní kontrole v polovině listopadu 2019 se u pacienta vyskytovaly jenom reziduální bolesti zad a objektivní i subjektivní vnímání poškození zraku a sluchu již neprogredovalo. Současná doporučení léčby neurosarkoidózy uvádějí, že kombinovaná imunosupresivní terapie by měla trvat minimálně po dobu jednoho roku. Vzhledem ke stabilizovanému klinickému stavu a zvážení dalších možných nežádoucích účinků medikamentózně navozené těžké imunosuprese však byl methotrexát vysazen o 6 týdnů dříve, než je doporučováno. I přes časnější ukončení imunosupresivní terapie je dosud klinický stav pacienta stabilní, ve smyslu již trvajícího poškození zraku a sluchu bez tendence k další progresi.

Diskuse

Jelikož se neurosarkoidóza vyskytuje v různých klinických podobách, její existence nebývá na prvních příčkách v rámci výčtu jednotlivých onemocnění s podobnými projevy. Celosvětově je udáván výskyt klinicky rozpoznatelného postižení nervové soustavy sarkoidózou v 5 % všech případů a její výskyt v České republice je velmi raritní.²

U našeho pacienta byla v úvodu vzhledem k opakované manifestní periferní neuropatii uvažována na prvním místě jenom infekční etiologie postižení nervového systému. Dále však měla být v rámci diferenciální diagnostiky vyloučena další onemocnění, jako je autoimunitní postižení centrální a periferní, postižení nervové soustavy demyelinizačního charakteru (roztroušená skleróza mozkomíšní, chronická zánětlivá demyeli-

nizační polyneuropatie), izolovaná vaskulitida centrální nervové soustavy nebo syndrom získané imunodeficience.² Prvním projevem v podobě izolovaného neurologického postižení se neurosarkoidóza projevuje jenom v 30–50 % případů.⁶ V případě výše popisovaného pacienta se jednalo o současné postižení několika hlavových nervů, které je podle dostupné literatury dosud popsáno jenom u několika pacientů.⁷

I když se jedná o raritní onemocnění, které se častěji diagnostikuje na vyšším odborném pracovišti, i nemocniční zařízení prvního kontaktu by měla za každých okolností provést širokou diferenciální diagnostiku daného klinického stavu a pomýšlet také na možnost záchytu vzácného typu onemocnění.

Závěr

Neurosarkoidóza je vzácné onemocnění, které se nejčastěji projevuje formou periferní neuropatie. Diagnostika tohoto onemocnění je komplikovaná vzhledem k různorodosti klinických příznaků. Její včasné rozpoznání a diagnostika je však nezbytná k zamezení dalšího progresu potíží. Základem léčby je podání systémové kortikoterapie, podle odpovědi na kortikoidy a klinického stavu pacienta se přidávají imunosupresiva do dvojkombinace. V současnosti se předpokládá také účinnost biologické léčby.

Neurosarkoidóza má vzhledem k časté refrakternosti vůči systémové kortikoterapii ve většině případů spíše nepříznivou prognózu. Jelikož se jedná o systémové postižení, bývá současně postiženo několik dalších orgánových systémů, což může správnou diagnostiku a léčbu tohoto závažného onemocnění oddálit. Na základě tohoto případu je zřejmé, jak důležitá je přítomnost adekvátně fungující mezioborové spolupráce v rámci diferenciální diagnostiky, následné samotné diagnostiky, a nakonec i léčby daného onemocnění.

Borrel Amédée (1867–1936) – francouzský biolog. Studoval přírodní vědy na Univerzitě v Montpellier. V letech 1892–1895 pracoval v laboratoři Ilji Mečnikova v Pasteurově institutu v Paříži (studium tuberkulózy). V letech 1900–1914 jako přednášel bakteriologii a věnoval se výzkumu virového původu zhoubných nádorů. Za 1. sv. války údajně vyvinul jednu z prvních známých plynových masek. Později (1919) se stal vedoucím bakteriologického pracoviště lékařské fakulty Univerzity ve Štrasburku. Je spoluautorem (spolu s Yersinem a Calmettem) vakcíny proti dýmějovému moru.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2014.
2. Žurková, M., Otruba, P., Lošťáková, V. et al. Neurosarkoidóza u muže středního věku – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 112, 2: 225–230, 2016.
3. Taous, A., Berri, M. A., Sinaa, M. et al. An unusual presentation of neurosarcoidosis with progressive hearing loss. *Pan Afr Med J* 28: 213, 2017.
4. Rose, O., Ahmad, Z., Snow, B. Multiple cranial nerve palsies as the first presentation of sarcoidosis. *Case Rep Otolaryngol* 2014: 1–3, 2014.
5. Tanyildiz, B., Doğan, G., Zorlutuna Kaymak, N. et al. Optic neuropathy and macular ischemia associated with neurosarcoidosis: a case report. *Turk J Ophthalmol* 48, 4: 202–205, 2018.
6. Shimizu, K., Yuki, K., Sadatomo, T., Kurisu, K. Isolated neurosarcoidosis presenting with multiple cranial nerve palsies. *Surg Neurol Int* 7: 44, 2016.
7. Loo, R. G., van Tongeren, J., Derks, W. Multiple cranial nerve dysfunction caused by neurosarcoidosis. *Am J Otolaryngol* 33, 4: 484–486, 2012.
8. Agnihotri, S. P., Singhal, T., Stern, B. J., Cho, T. A. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol* 34, 4: 386–394, 2014.

MUDr. Petra Gáciková
Plicní oddělení, Nemocnice Kyjov
Strážovská 1247/22
697 01 Kyjov

Dymistin efektivně potlačuje nazální hyperreaktivitu

Další výsledky klinického sledování

V listopadu 2017 se v Bruselu uskutečnilo 2nd European Rhinology Research Forum, v jehož rámci bylo uspořádáno sympozium EUFOREA zaměřené na novinky v patofyziologii a léčbě alergické rinitidy.¹ Výsledky sympozia shrnula publikace v časopise Clinical and Translational Allergy.²

Dnes již je dobře známo, že alergická rinitida je častým počátečním krokem tzv. alergického pochodu a že její léčba má širší dosah než jen potlačení symptomů. Současně je známa řada bariér, které brání dosažení kontroly nad onemocněním. Onemocnění je poddiagnostikováno a také v řadě případů nedostatečně léčeno. Reálná praxe ukazuje celou řadu příčin, patří mezi ně i nedostatečná compliance pacientů s léčbou.

Studie z reálné praxe³ ukazují, že více než třetina pacientů (36,5 %) má alergickou rinitidu nedostatečně kontrolovanou (skóre VAS 5 a více), a to bez ohledu na typ užití terapie (nazální kortikosteroidy, antihistaminika, kombinace). Bariérou pro dlouhodobou kontrolu onemocnění může být i nízká compliance s dlouhodobou terapií alergické rinitidy. Správné užívání předepsané medikace může být ohroženo nedostatečnou účinností nasazené medikace, která vede k častému střídání či opouštění léčby. Rizikem pro dlouhodobou compliance je pochopitelně i snaha pacientů při dosažení kontroly symptomů léčbu opustit nebo ji nahradit méně účinnou terapií. Průzkumy ukazují, že pacienti vyžadují léčbu, která zajistí kompletní a dlouhodobé potlačení symptomů a současně rychlý nástup účinku.

Nazální hyperreaktivita patří mezi klinické aspekty alergické rinitidy, které prokazujeme až u dvou třetin nemocných s alergickou rinitidou a může být zodpovědná za často hlášené průlomové příznaky, jejichž nedostatečná kontrola může vést k nespokojenosti s léčbou.

Nazální hyperreaktivita je definována jako zvýšená citlivost nosní sliznice na environmentální, nespecifické podněty (např. změny teploty/vlhkosti, kouř, silné pachy, fyzická námaha nebo emoční stres), a způsobuje tak nosní příznaky.

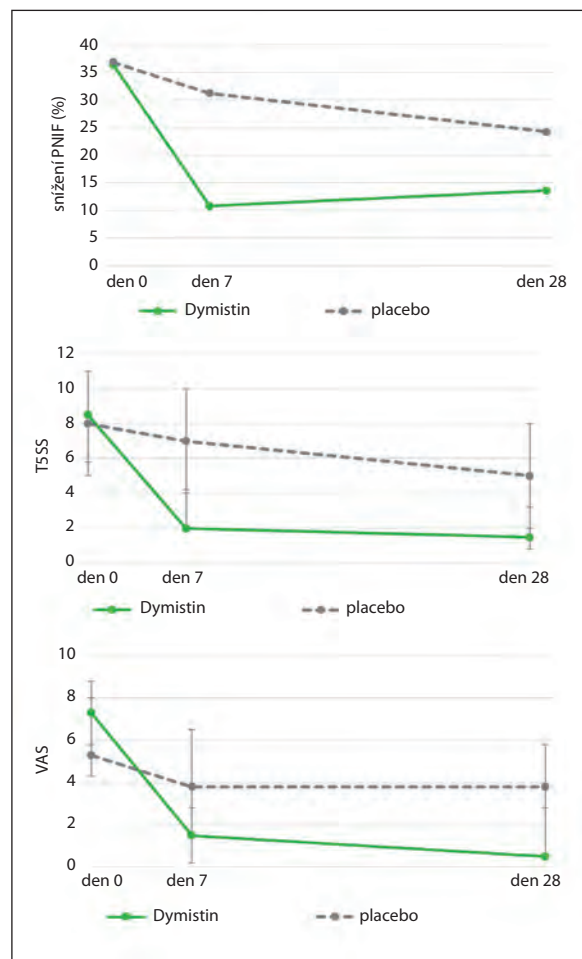
Zajímavé výsledky přinesla dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila účinek Dymistinu (azelastin/flutikason propionát) na nazální hyperreaktivitu u pacientů s přecitlivělostí na roztoče domácího prachu a se středně závažnou až závažnou perzistující alergickou rinitidou.⁴

Nazální hyperreaktivita byla definována jako redukce maximálního nosního inspiračního průtoku (PNIF) o více než 20 % po provokaci studeným suchým vzduchem. Celkem 28 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě Dymistinem nebo placebem. Účinek léčby byl hodnocen podle snížení PNIF po provokaci a podle vlivu na závažnost nazálních příznaků dle T5SS a VAS.⁴

Výsledky ukázaly, že Dymistin statisticky významně ($p < 0,0001$) redukoval nazální hyperreaktivitu, což korelovalo se signifikantní redukcí nosních příznaků (během 28denní léčby – o 80 % podle T5SS, o 90 % dle VAS).⁴

Zdá se, že koncept nazální hyperreaktivita a terapie zaměřená nejen na tradiční oční a nazální příznaky, ale i na potlačení nazální hyperreaktivita, může pomoci dosáhnout většímu počtu pacientů dlouhodobé kontroly alergické rinitidy.

Kombinace azelastinu a flutikason propionátu působí na snížení nazální hyperreaktivita několika mechanismy. Zahrnují snížení koncentrace substance P a beta-hexosaminidázy v nosním sekretu, inhibici degranulace mastocytů, obnovení a ochranu nosní sliznice, potlačení zánětu dýchacích cest a desenzitizaci senzorických neuronů.²



Literatura

1. EUFOREA Forum (online: www.rhinologyresearch.eu)
2. Bachert, C., Bousquet, J., Hellings, P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperactivity: new targets in allergic rhinitis management. Clin Transl Allergy 8, 25, 2018.
3. Droessaert, V., Timmermans, M., Dekimpe, E. et al. Real-life study showing better control allergic rhinitis by immunotherapy than regular pharmacotherapy. Rhinology 54, 3: 214–220, 2016.
4. Kortekaas Krohn, I., Callebaut, I., Alpizar, Y. A. et al. MP29-02 reduces nasal hyperactivity and nasal mediators in patients with house dust mite allergic rhinitis. Allergy 73, 5: 1084–1093, 2018.

Multioborový přístup k léčbě adenokarcinomu plic u mladé pacientky

Daniel Krejčí, Norbert Pauk

Klinika pneumologie, 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Tumory plic patří mezi nejčastější zhoubná onkologická onemocnění s vysokou mortalitou jak u mužů, tak u žen.¹ Naše kazuistika popisuje případ pacientky s adenokarcinomem plic, kdy i přes vstupně příznivý staging a indikaci k resekci nádoru došlo peroperačně k up-stagingu tumoru a kontraindikaci radikálního chirurgického výkonu. V dalším postupu hrála významnou roli rozhodnutí mezioborového indikačního semináře a celkově přetrvávající výborný výkonnostní i psychický stav pacientky. Absolvovala první linii standardní chemoterapie a poté celkové ozáření mozku pro mnohočetné metastázy. Vzhledem k průkazu mutace v genu ALK a již dostupnosti adekvátní terapie byla poté léčena nejdříve rok krizotinibem a po neurochirurgické extirpaci nově vzniklé intramedulární metastázy v oblasti hrudní páteře dále alektinibem bez významných nežádoucích účinků s přetrvávajícím efektem.

Summary

Multidisciplinary approach to the lung adenocarcinoma treatment in a young patient

Lung tumours are among the most common malignancies with high mortality rates in both males and females.¹ This case report discusses a female patient suffering from adenocarcinoma with an initial favourable staging and an indication for resection. Regardless, the tumour was up-staged per-operatively and radical surgical treatment was contraindicated. Multidisciplinary team of specialists, and an outstanding clinical and psychological state of the patient played major roles in the decision-making process regarding treatment. The patient completed the first line of standard chemotherapy followed by total brain irradiation for multiple metastases. Following the detection of the mutation in the ALK gene and newly available adequate therapies, the patient completed her first year of treatment with crizotinib. After a neurosurgical extirpation of newly developed intramedullary metastases in the thoracic spine, treatment with alectinib was initiated, having a persistent effect without any significant side effects.

Krejčí, D., Pauk, N. Multioborový přístup k léčbě adenokarcinomu plic u mladé pacientky. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 16, 2: 15–17, 2019.

Klíčová slova

- multidisciplinární tým
- rakovina plic

Keywords

- multidisciplinary team
- lung cancer

Úvod

Rakovina plic je ve světovém měřítku na prvním místě žebříčků incidence a mortality zhoubných novotvarů u mužů a na třetím u žen. Jen v roce 2018 je záznam o téměř dvou milionech nových případů tumoru plic.¹ V České republice v době sepsání článku není organizován žádný screeningový program, a proto hlavním primárně preventivním opatřením je zamezení kontaktu s rizikovými faktory, zejména nekouřit. Diagnóza karcinomu plic bývá v řadě případů náhodná a většinou v pokročilém stadiu onemocnění, kdy se projeví jako nespecifické symptomy postižení plic či na základě metastáz (kašel, hemoptýza, chraptot, únava, ztráty hmotnosti, bolesti skeletu, pneumonie apod.). S takovým pacientem se proto mohou setkat specialisté napříč medicínskými obory. Při vstupní diagnostice je potřebné důkladné stagingové vyšetření, dostatečně výtěžná biopsie a zhod-

nocení celkového výkonnostního stavu pacienta.² Pozitronová emisní a počítačová tomografie (PET/CT) je doporučovanou radiologickou modalitou ke stanovení stagingu tumoru zejména zvažujeme-li radikální chirurgický výkon. Hraje významnou roli zejména v detekci metastatických lymfatických uzlin, nicméně jeho senzitivita se pohybuje kolem 71–80 % a specifická 79–90 %.³ Na základě interdisciplinárního konsensu z prosince 2016 je k základní mikromorfologické verifikaci u adenokarcinomu přiřazeno i reflexní testování mutací genu pro epidermální růstový faktor a genu anaplastické lymfomové kinázy pro predikci lepší odpovědi na cílenou léčbu.⁴ Mutace genu ALK se vyskytuje u 4–8 % pacientů s nemalobuněčným karcinomem – zejména u mladých nekuřáček.² S rozvojem celé řady nových diagnostických metod a terapeutických postupů se stal multioborový indikační tým jednotkou komplexní léčby nemocného s karcinomem plic, shrnuje všechny

nabyté poznatky o stavu pacienta a jeho onemocnění, doporučuje správný algoritmus evidence-based léčby.⁶

Kazuistika

V létě 2015 se třicetiosmiletá úřednice, kuřačka (10 balíčko-roků) bez významnějšího předchorobí dostavila k ambulantnímu otorinolaryngologovi pro náhle vzniklý chrapot. Nachlazená se necítila, jiné obtíže negovala. Stroboskopickým vyšetřením byla prokázána paréza levé hlasivky. K zjištění možné příčiny parézy byl doplněn skiagram hrudníku s nálezem zastínění v levém horním plicním poli a poprvé bylo vysloveno podezření na malignitu i s ohledem na rodinnou onkologickou zátěž – matka zemřela na karcinom pankreatu a bratr prodělal karcinom varlete.

Nemocná byla odeslána do spádové plicní ambulance k zjištění dalšího postupu. Výpočetní tomografie potvrdila suspekci na tumor plic horního laloku levé plice a po dokončení stagingu byl nádor hodnocen vzhledem k mediastinální a hilové lymfadenopatii dle 7. edice klasifikace TNM jako cT1N2M0 – III.A klinické stadium. Biopsie proběhla bronchoskopicky za pomoci endobronchiální ultrasonografie punkcí lymfatické uzliny v regiu 4L. Histologický nálezn odpovídal středně diferencovanému adenokarcinomu. Mutace EGFR a ALK vstupně vyšetřeny nebyly.

Pacientka byla s výsledky odeslána do pneumoonkologického centra Nemocnice Na Bulovce ve výborném výkonostním stavu – PS 0 (performance status). Případ byl vstupně poprvé konzultován na našem mezioborovém semináři za přítomnosti pneumoonkologa, radiologa, radiačního onkologa a chirurga s cílem zvolit nejlepší terapeutickou modalitu vzhledem k věku a stavu nemocné. Chirurgická léčba byla z prognostického hlediska nejlepším řešením, toto rozhodnutí podpořilo i kontrolní PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie), kde známky zvýšené akumulace izotopem značené glukózy korelovaly se vstupním stagingem. Před operací pacientka ještě absolvovala dva cykly neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem a vinorelbinem ve standardním dávkovacím schématu (cisplatina 80 mg/m²; vinorelbin 30 mg/m²).

V prosinci 2015 byla nemocná hospitalizována k operaci na Chirurgické klinice Nemocnice Na Bulovce. Během operace se však tumor ukázal jako inoperabilní, zejména pro výraznou nodulární diseminaci na pleuře a adhezím tumoru k hrudní stěně – došlo tedy k tzv. „up-stagingu“ a operace byla ukončena jako explorativní neradikální zákrok s rebiopsií.

Případ byl následně opět konzultován na mezioborovém indikačním semináři, v té době již se známou pozitivitou mutace genu ALK potvrzenou fluorescenční in situ hybridizací z preoperační biopsie. V čase zjištění výsledku však nebyl k dispozici žádný hrazený inhibitor ALK tyrozinkinázy v první linii léčby, a proto bylo rozhodnuto o rozšíření vstupní neoadjuvantní terapie o bevacizumab a dokončení kompletní 1. linie chemoterapie s případnou navazující maintenance s bevacizumabem (cisplatina 80 mg/m², vinorelbin 30 mg/m², bevacizumab 7,5 mg/kg). Nemocná léčbu zvládala velmi dobře, chrapot

ustoupil a kontrolní snímky potvrdily částečnou regresi po šesti cyklech. Proto jsme v terapii dále pokračovali jako maintenance kombinace bevacizumabu s vinorelbinem.

Šest měsíců poté v září 2016 si paní začala stěžovat na občasné, ale narůstající nevolnosti a bolesti hlavy. CT potvrdilo mnohočetný metastatický rozsev v centrálním nervovém systému, ale obraz tumorózního postižení plic zůstal stacionární. Cestou mezioborového semináře jsme indikovali celkovou radioterapii neurokrania a do druhé linie léčby pak krizotinib v dávce 240 mg perorálně dvakrát denně, který nově získal úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Na zavedení terapie došlo k další parciální regresi tumorózního postižení plic, snížení počtu i velikost metastáz v CNS a zároveň byla léčba velmi dobře tolerována – pouze s občasným průjemem. Přibližně za rok od zahájení druholiniové léčby v říjnu 2017 si pacientka začala stěžovat na docela náhlý vznik a progresi nestability chůze s bolestmi v zádech. Vzhledem k tomu, že trvale bydlela mimo Prahu, jsme doporučili akutní kontrolu ve spádové neurologické ambulanci, kde diagnostikovali spastickou parézu a poruchu čítí dolních končetin s dominancí vlevo a dále indikovali neurochirurgické vyšetření. Ve spolupráci s naším pneumoonkologickým centrem jsme domluvili kompletní restaging na spádovém pracovišti. Snímky hrudníku a hlavy byly bez známek progresu, ale na magnetické rezonanci páteře byla zjištěna intramedulární metastáza v oblasti Th8–Th9 s výrazným intramedulárním edémem (obr. 1 a 2). Po důkladné edukaci o rizicích a možných komplikacích podstoupila nemocná neurochirurgickou mikroexstirpaci metastatického ložiska.

I přes rozvoj paraparézy byla operace úspěšná, pacientka začala s intenzivní rehabilitací, došlo k ústupu subjektivních obtíží a kvalita života se jí výrazně zlepšila, i když byla upoutána na invalidní vozík.

Případ jsme opět konzultovali na mezioborovém semináři, kde bylo přihlédnuto zejména k celkově lepšícímu se výkonostnímu stavu, dobré vůli pacientky a opětovnému potvrzení positivity mutace genu ALK z operované intramedulární metastázy. Závěrem byla doporučena terapie ve třetí linii s alektinibem v režimu specifického léčebného programu v dávce 600 mg dvakrát denně, kterou jsme iniciovali v lednu 2018.

Obr. 1: MR, metastáza Th8–Th10, intramedulární edém



Obr. 2: MR, metastáza Th8–Th10, útlak míchy



Zdroj obrázků: archiv autora

Od té doby došlo k téměř kompletní radiologické remisi metastáz v CNS a další regresi do té doby stacionárního karcinomu plic.

Diskuse

Výše uvedená kazuistika dokumentuje limity diagnostických vyšetření a nutnost dynamiky vyšetřovacího a terapeutického postupu, přičemž informovanost pacienta hraje významnou roli. Terapie vedená multidisciplinárním týmem umožnila rychlejší a komplexnější náhled na případ a zároveň takto podpořená rozhodnutí vedla zřejmě k větší adherenci nemocné k diagnosticko-léčebnému postupu. Kazuistika také potvrzuje různorodost a nízkou specificitu symptomů karcinomu plic, kdy lucidní otorinolaryngolog zvážil možnost širší diferenciální diagnostiky u náhle vzniklého chrapotu. Zjištěná pozitivita mutace genu ALK byla navzdory očekávanému typickému profilu pacienta, neboť pacientka byla několikaletá kuřačka. I přes to výrazně profitovala z léčby krizotinibem ve druhé linii léčby. Je sporné, zda popisovaný relativně dlouhodobý terapeutický efekt v CNS nebyl spíše důsledkem celkového ozáření mozku, než terapie krizotinibem, který má oproti alektinibu nízké koncentrace v mozkomíšním moku, protože je z něj aktivně transportován efluxními mechanismy zpět do krve.⁶ Tomu také odpovídá vznik intramedulární metastázy v oblasti hrudní páteře, jejíž neurochirurgické řešení je hezkým příkladem toho, že pacient s generalizovaným onkologickým onemocněním je schopen operačního výkonu s uspokojivým výsledkem s cílem udržení kvality života a výkonnostního stavu pacienta. Díky úspěšné exstirpaci metastatického fokusu pak byla nemocná schopna další terapie s alektinibem, což je molekula s prokázaným efektem i v CNS, jež výrazně snižuje riziko progresse onemocnění, což se ukázalo i u naší pacientky, která se v době sepsání článku těší celkově dobrému výkonnostnímu stavu. I s handicapem na kolečkovém křesle je schopna zvládat běžné denní úkony.

Závěr

Péče o pacienta s karcinomem plic vyžaduje komplexní terapeuticko-diagnostický přístup s účastí celé řady lékařských i ne lékařských specialistů.

Literatura

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 6: 394–424, 2018.
2. Skříčková, J., Kolek, V. et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. Praha: Maxdorf, 2017.
3. Minami, D., Takigawa, N., Oda, N. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes detected on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Jpn J Clin Oncol* 46, 6: 529–533, 2016.
4. Vyzula, R. et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018. (s. 50)
5. Ellis, P. M. The importance of multidisciplinary team management of patients with non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 19, Supl. 1: S7–S15, 2012.
6. Souhrn údajů o přípravku Alecensa (online https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_cs.pdf)

Poděkování

Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.

MUDr. Daniel Krejčí
Klinika pneumologie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail: daniel.krejci@bulovka.cz

upoutávka

5. den lékové alergie

12. října 2019

Galerie středočeského kraje
Kutná Hora



Program:

návrhy doporučených postupů pro problematiku kontrastních látek, lokálních anestetik, celkové anestezie, inhibitorů cyklooxygenázy, betalaktamových antibiotik, možnosti indukce lékové tolerance, kazuistiky.

Akce se koná pod záštitou České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP.

Více informací, program a možnost přihlášení:

www.nemocnicekolin.cz/den-lekove-alergie/d-1228/p1=1326

Benralizumab (Fasenra) ve studii SIROCCO

Účinnost a bezpečnost u pacientů s těžkým nekontrolovaným eozinofilním astmatem

Eozinofilie je spojena se zhoršením závažnosti astmatu, zvýšenou frekvencí exacerbací a snížením funkce plic. Studie SIROCCO hodnotila bezpečnost a účinnost benralizumabu u pacientů s těžkým nekontrolovaným eozinofilním astmatem.^{1,2}

Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti řetězci alfa receptoru pro IL-5, který se nachází na eozinofilech a bazofilech. Blokáda tohoto receptoru vede k apoptóze eozinofilů a bazofilů a tím i snížení počtu eozinofilů v cirkulaci a tkáních.³ Pod názvem Fasenra je benralizumab schválen EMA k užití jako přídatná udržovací léčba dospělých pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, kteří nejsou adekvátně kontrolováni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů.⁴

SIROCCO byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická a mezinárodní (374 pracovišť v 17 zemích) klinická studie fáze III. Zahrnula pacienty ve věku 12–75 let s astmatem trvajícím minimálně rok, dvěma exacerbacemi v posledním roce navzdory léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouze působících beta₂-agonistů (IKS + LABA). Benralizumab byl přidán ke stávající terapii astmatu, pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě benralizumabem v dávce 30 mg každé 4 týdny (Q4W) nebo každých 8 týdnů (první tři dávky po 4 týdnech) (Q8W) nebo placebem v délce 48 týdnů.^{1,2}

Testovaní pacienti (1 205) byli stratifikováni podle hladiny eozinofilů v krvi na dvě skupiny – do 300/μl a nad 300/μl. Za primární populaci byli určeni pacienti s vyšší z uvedených hladin eozinofilie, jednalo se o 267 pacientů na placebo, 275 na benralizumabu Q4W a 267 osob na benralizumabu Q8W.^{1,2}

Primárním endpointem studie byl počet exacerbací astmatu za rok pro pacienty s eozinofilií nad 300/μl. Exacerbace byla ve studii definována jako zhoršení astmatu, které vedlo k užití systémových kortikosteroidů nebo zvýšení jejich dávky po dobu tří dnů, potřeba návštěvy pohotovosti nebo centra urgentní péče (kratší 24 hodin) pro astma s potřebou systémových kortikosteroidů nebo pobyt v nemocnici delší než 24 hodin pro zhoršení astmatu.

Za sekundární cíle studie byl určen počet exacerbací u pacientů s eozinofilií do 300/μl, potřeba hospitalizace nebo urgentní pomoci, změna FEV₁, změna asthma symptom skóre a řada dalších.^{1,2}

Níže prezentované výsledky se týkají primární populace, tedy osob s počtem eozinofilů vyšším než 300/μl.

Benralizumab byl v průběhu 48 týdnů studie schopen snížit roční riziko exacerbací astmatu (až o 45 %, resp. 51 %), a to jak v případě dávky Q4W (RR 0,55; 95% CI 0,42–0,71; p<0,0001), tak i dávky Q8W (RR 0,49; CI 0,37–0,64; p<0,0001).

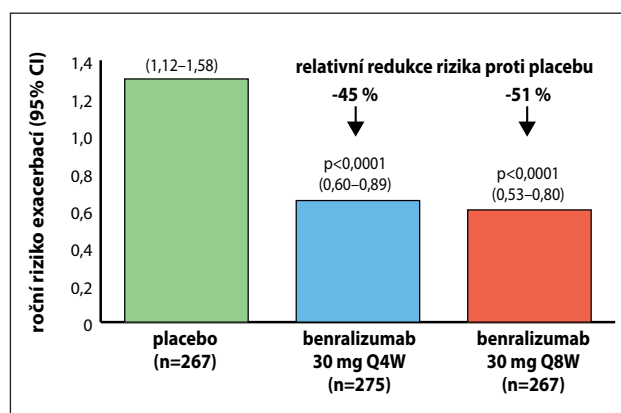
Obě dávky benralizumabu po 48 týdnech signifikantně zlepšovaly hodnotu prebronchodilatačního FEV₁. Ve skupině s benralizumabem Q4W o 0,106 l (95% CI 0,16–0,196; p=0,215) a Q8W o 0,159 l (95% CI 0,068–0,249; p=0,0006).

Asthma symptom skóre (ACQ-6) bylo signifikantně zlepšeno v případě Q8W dávkování o 0,25 (95% CI 0,45–0,06; p=0,0118), nikoli však ve skupině Q4W.

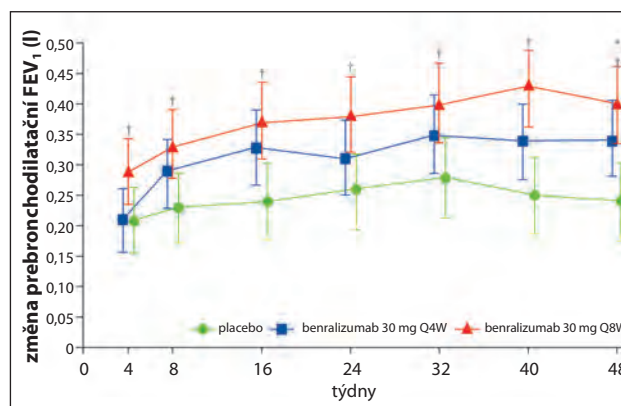
Stav pacientů s hladinou eozinofilů do 300/μl se zlepšil z hlediska počtu exacerbací po dávce Q4W a z hlediska skóre symptomů astmatu po dávce Q8W, ostatní sekundární endpointy neukázaly signifikantní rozdíly, nicméně autoři konstatují, že efektivita působení u této skupiny pacientů nebyla primárním cílem této studie.

Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem bylo zhoršení astmatu (13 % na benralizumabu, 19 % na placebo) a nasofaryngitida (shodně 12 % pro benralizumab i placebo). Reakce

Obr. 1: Studie SIROCCO: dosažení primárního cíle studie – redukce exacerbací astmatu¹



Obr. 2: Studie SIROCCO: změna prebronchodilatační FEV₁ v průběhu studie¹



v místě vpichu byla zaznamenána u 4 % pacientů s Q4W dávkováním a u 2 % pacientů s dávkováním Q8W. Snášenlivost benralizumabu byla velmi dobrá, pouze 2 % pacientů ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky.

Benralizumab prokázal vysokou efektivitu ve sledovaných parametrech (počet exacerbací, FEV₁ ad.). Efektivnějším se ukázalo dávkování, které je současně cost-benefit výhodnější, protože zahrnuje méně dávek léčiva.

Pacienti s eozinofily do 300/μl vykazovali podle očekávání nižší efekt.

Efekt léčby benralizumabem je pozorovatelný časně, již po čtyřech týdnech léčby. Současně výsledky studie naznačují, že by benralizumab mohl být efektivní i u dalších nemocí s eozinofilní složkou, jako je CHOPN, chronická rinosinusitida a hypereozinofilní syndrom.

Literatura

1. Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Chanez, P. et al., SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting (beta)₂-agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 388, 10056: 2115–2127, 2016.
2. Efficacy and safety of benralizumab added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. NCT01928771. Databáze ClinicalTrials.gov. (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928771?term=benralizumab&rank=21>)
3. Krčmová, I., Novosad, J., Sedlák, V. Biomarkery a biologická léčba bronchiálního astmatu. *Acta Medicinæ* 6, 7: 73–79, 2018.
4. Fasenra 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku.

Karel Vízner

zpráva z akce

XXIV. setkání pneumologů a VIII. setkání pneumologů a pneumochirurgů

6. června 2019, Emauzský klášter

Klášter Na Slovanech v Praze, známý jako Emauzy, hostil opět tradiční setkání pneumologů a pneumochirurgů. Předsedové kongresu, prof. Martina Vašáková a doc. Vladislav Hytych spolu s programovým výborem (dr. Luděk Stehlík a dr. Alice Tašková) připravili opět atraktivní program, o čemž svědčil stále plný sál posluchačů. Pro naše čtenáře jsme již tradičně připravili sborník abstrakt přednášek, který rozesíláme zároveň s tímto číslem časopisu.

Doplňme tedy jen informaci, kterou ve sborníku nenajdete – o slavnostním předání ocenění. **Doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.** převzal čestnou medaili ČLS JEP, která je udělována za výrazný přínos české a světové medicíně. Stýblova cena putovala do rukou **MUDr. Jaroslava Poláka, DrSc.** Čestné členství České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP získaly **doc. MUDr. Václava Bártů, Ph.D.** a **prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.** Všem oceněným srdečně blahopřejeme.



Doc. Vladislav Hytych a prof. Martina Vašáková

Bezpečnost bilastinu u dětí ve věku 2–11 let

Výsledky mezinárodní randomizované klinické studie

Alergická rinokonjunktivitida a chronická kopřivka jsou častými symptomy u dětí do 12 let věku. Symptomy alergie mohou negativně ovlivňovat schopnost dětí aktivně se účastnit běžných denních aktivit, narušovat jejich spánek, vyvolávat emocionální stres a narušovat učení. Symptomy alergie významně zasahují do kvality života alergických dětí.

Lékem volby alergické rinokonjunktivitidy a chronické kopřivky u dětí jsou antihistaminika druhé generace. U dětí ve věku 1–12 let lze z této generace antihistaminik užít při vhodné volbě dávky a lékové formy hned několik přípravků.^{1,2} Bilastin (Xados) je ve formě 20mg tablet indikován k léčbě symptomatické alergické rinokonjunktivitidy a kopřivky u dospělých a dětí ve věku od 12 let a ve formě perorálního roztoku 2,5 mg/ml nebo 10mg dispergovatelných tablet pak k téže indikaci i u dětí ve věku 6–11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.^{2,3} V dávkování 20 mg prokázal bilastin výbornou efektivitu podobnou ostatním antihistaminikům 2. generace při excelentním bezpečnostním profilu. V registračních a postmarketingových studiích nebyly prokázány žádné sedativní nebo kardiotoxické účinky bilastinu.¹ To jistě může být výhodou bilastinu oproti ostatním antihistaminikům druhé generace.

Farmakokinetické studie u dětí prokázaly, že u dětí ve věku 2–12 let dávka 10 mg bilastinu odpovídá dávce 20 mg u dospělých. Právě proto byla dávka 10 mg zvolena jako studijní dávka pro studii užití u dětských pacientů, která měla prokázat, jaká je bezpečnost a tolerance tohoto přípravku u dětí.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie byla realizována ve 20 lékařských centrech šesti zemí. Do studie byly přijaty děti – chlapci i děvčata, ve věku 2–11 let s prokázanou alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou a přítomnými symptomy. Ze studie byly vyloučeny děti s přecitlivělostí na antihistaminika, ledvinnými, jaterními, gastrointestinálními, kardiovaskulárními, respiračními, hematologickými, endokrinními, neurologickými onemocněními nebo s abnormalitou laboratorních vyšetření, která by mohla indikovat nemoc. V dostatečném předstihu (v závislosti na molekule) byla vysazena další antialergická a jiná terapie, která by mohla ovlivnit výsledek studie (jako např. ostatní antihistaminika, kortikosteroidy, antileukotrieny, makrolidová antibiotika ad.).

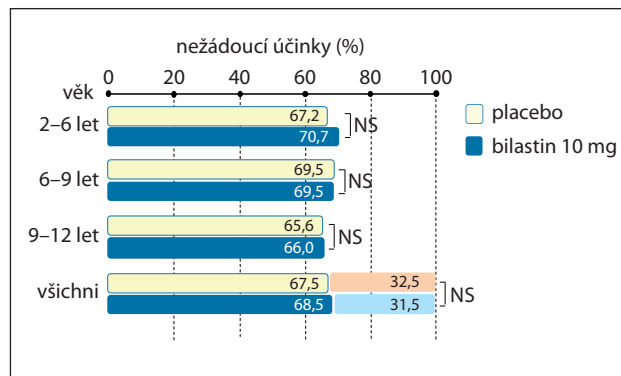
Děti byly randomizovány k užití 10mg dispergovatelných tablet (u malých dětí rozpuštěných ve vodě) nebo placebo jednou denně ráno nalačno po dobu 12 týdnů. Bylo povoleno dočasné a krátkodobé použití úlevové medikace nazálními nebo očními dekonstivativy, lokálními kortikosteroidy nebo lokálními antihistaminiky pro rinokonjunktivitidu nebo krátkodobé užití lokálních kortikosteroidů pro kopřivku.

Primárně byl v každé skupině vyhodnocen poměr dětí, které neměly žádné s léčbou spojené nežádoucí účinky. Sekundárními cíli k vyhodnocení byl poměr dětí s léčbou spojenými nežádoucími účinky léčby během studie, jejich incidence, vyhodnocení laboratorních testů na počátku a konci studie, vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti pomocí EKG vyšetření při každé návštěvě, vyhodnocení sedativních účinků pomocí Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ).

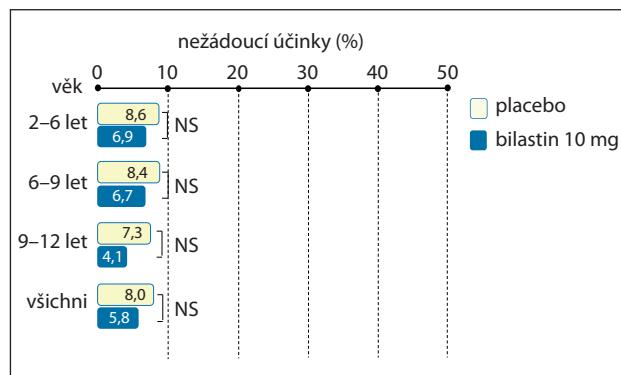
Do studie bylo zařazeno celkem 509 dětí, 260 užívalo bilastin, 249 placebo. V každé skupině nedokončilo studii 12 pacientů, z toho pro nežádoucí účinky dva ve skupině s bilastinem a jeden ve skupině s placebem. Průměrný věk pacientů činil $7,5 \pm 2,4$ roku, 62,5 % byli chlapci, 98,5 % kavkazská populace. Průměrná doba od diagnózy činila 3,5 roku, většina pacientů měla alergickou rinokonjunktivitidu. Potřeba užití úlevové topické medikace byla v průběhu studie podobná v obou skupinách.

V průběhu celé studie nebyl zaznamenán žádný s léčbou spojený nežádoucí účinek u 31,5 % pacientů léčených bilasti-

Obr. 1: Podíl dětí s nežádoucími účinky (podle věkových skupin)¹



Obr. 2: Podíl dětí s léčbou spojenými nežádoucími účinky (podle věkových skupin)¹



nem a u 32,5 % pacientů na placebo. Nebyl tak prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami, a to ani při analýze podle jednotlivých věkových skupin.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v obou skupinách (s frekvencí nad 5 %) byla bolest hlavy, kašel, faryngitida, alergická konjunktivitida, nazofaryngitida a pyrexie. S léčbou spojené nežádoucí účinky zaznamenané u více než jednoho pacienta byly (bilastin vs. placebo) alergická konjunktivitida (5 vs. 6 případů), bolest horní části břicha (1 vs. 3 případy), zvracení (0 vs. 2 případy), rinitida (3 vs. 4 případy), bolest hlavy (6 vs. 6 případů), somnolence (0 vs. 2 případy), nazální kongesce (0 vs. 2 případy), alergická rinitida (0 vs. 8 případů), kýčání (0 vs. 9 případů) a kopřivka (2 vs. 2 případy).

V průběhu studie nedošlo k žádnému úmrtí, zaznamenáno bylo celkem 14 závažných nežádoucích účinků u 11 pacientů (dva případy u dvou pacientů ve skupině s bilastinem a 12 případů u 9 pacientů ve skupině s placebem), žádný z nich nebyl spojen s léčbou.

Nebyly zaznamenány žádné klinické statisticky relevantní rozdíly mezi skupinami z hlediska systolického a diastolického krevního tlaku, srdečního rytmu nebo tělesné teploty, laboratorních hodnot (s výjimkou jednoho pacienta se zvýšenými transaminázami při screeningu) či EKG. Skóre somnolence v PSQ se mírně snížilo mezi počátkem studie a 12. týdnem v obou skupinách a rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky signifikantní.

Studie potvrdila primární hypotézu, že není signifikantní rozdíl v podílu pacientů bez nežádoucích účinků oproti placebo, pokud je bilastin v dávce 10 mg denně užit u dětí s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou. Bilastin v dávce 10 mg prokázal u dětí ve věku 6–11 let vynikající bezpečnostní profil a snášenlivost a je tak vhodnou léčebnou možností pro tyto pacienty.

Literatura

1. Novák, Z., Yáñez, A., Kiss, I. et al.; Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 27, 5: 493–498, 2016.
2. Pomocník alergologa a klinického imunologa. Semily: GEUM, 2019.
3. Xados 20 mg tablety. Xados 2,5 mg/ml perorální roztok. Xados 10 mg tablety dispergovatelné v ústech. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 31. 5. 2019]

zpráva z akce

Konference České společnosti dětské pneumologie již po osmnácté

Letošní 18. konference Dětské pneumologie byla věnována dvěma hlavním tématům – problematice aspirace u dětí a novinkám v zobrazovacích metodách dětského respiračního traktu.

Prezident kongresu a předseda České společnosti dětské pneumologie profesor Petr Pohunek vyzval k přednáškám specialisty z předních pracovišť ČR (a zahraničního hosta z Univerzitní nemocnice v Düsseldorfu) a měli jsme tak možnost podívat se na aspirace z pohledu chronického (jako komplikace extrapulmonálních patologií) i akutního, vč. několika kazuistik. Nechyběly možnosti respirační fyzioterapie u chronických aspirací, problematika aspirace plodové vody u novorozence, pohled ORL specialisty a další.

V druhé části byly představeny možnosti intervenční radiologie v dětské pneumologii, novinky v sonografii a možnosti využití magnetické rezonance u dětí.

Tradičně měla tato konference velmi přátelskou a dělnou atmosféru, takže na rozdíl od řady větších odborných setkání, během přednášek byly výstavní kuloáry zcela prázdné. Lepší vysvědčení si organizátoři a přednášející nemohli přát.



Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc. v kuloárové diskuzi s účastnicemi konference

„Pink amyloid“: vzácný případ fokální laryngotracheobronchiální amyloidózy

Jan Mizera, Samuel Genzor, Vladimíra Lošťáková, Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Amyloidóza je spektrum onemocnění z extracelulárního hromadění patologických fibrilárních proteinů ve tkáních, což vede k narušení mikroarchitektoniky postižených tkání, lokální toxicitě a aktivaci imunitní reakce. Je popsáno přes dvacet různých amyloidotvorných proteinů, nejčastěji však jde o amyloid lehkých řetězců (AL), nebo amyloid A (AA) v rámci primární, respektive sekundární systémové amyloidózy. Podstatně vzácnější je výskyt fokálních lézí bez systémového postižení. V této kazuistice předkládáme případ fokální amyloidózy s postižením laryngu, trachey a bronchu.

Summary

“Pink amyloid”: a rare case of focal laryngotracheobronchial amyloidosis

Amyloidosis is a spectrum of diseases caused by extracellular accumulation of pathological fibrillar proteins in the tissues, which leads to a disruption of tissue microarchitecture, local toxicity and activation of immune reaction. Over twenty different amyloid-forming proteins have been described, the most frequent being the immunoglobulin light-chain amyloid (AL) or amyloid A (AA) in primary or secondary systemic amyloidosis, respectively. Focal lesions without systemic involvement are a much rarer occurrence. In this case report we present a case of focal amyloidosis involving the larynx, trachea and bronchus.

Mizera, J., Genzor, S., Lošťáková, V., Kolek, V. „Pink amyloid“: vzácný případ fokální laryngotracheobronchiální amyloidózy. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 16, 2: 23–26, 2019.

Klíčová slova

- fokální amyloidóza
- amyloidóza dýchacích cest
- pseudotumor
- klinický přístup

Keywords

- focal amyloidosis
- amyloidosis of the airways
- pseudotumour
- clinical approach

Úvod

Amyloidóza je spektrum onemocnění spočívajících v extracelulární depozici patologických fibrilárních proteinů ve tkáních.¹ Tyto patologické proteiny zaujímají konformaci převážně beta skládaného listu a vlivem genetické predispozice, kontaktem s extracelulárním mikroprostředím² nebo enzymaticky v lysozomech makrofágů³ nekovalentně polymerují do dlouhých nevětvených fibrilárních řetězců. Tyto řetězce vzájemným propletením vytvářejí prostorové plstovité struktury. Přítomnost těchto proteinů ve tkáních působí jednak narušení mikroarchitektoniky a lokální toxicitu s vyplývajícím funkčním postižením, a dále může vést k aktivaci imunitní odpovědi.⁴

Je popsáno více než 20 různých amyloidotvorných proteinů. Nejčastěji jde o amyloid lehkých řetězců imunoglobulinů (AL, „paraprotein“), produkovaný v rámci primární systémové amyloidózy patologickým klonem plazmatických buněk při monoklonálních gamapatiích. Druhým nejčastějším typem je amyloid A, tvořený z některých proteinů akutní fáze v rámci chronických zánětů, vedoucí ke vzniku sekundární systémové amyloidózy.³ Dále patří mezi hlavní zástupce systémových amyloidóz ATTR amyloid, ať už „wild-type“ (normální transthyretin u starých jedinců), či dědičná forma (mutovaný transthyretin).⁵ Depozice beta₂-mikroglobulinu je příčinou vzniku amyloidózy chronicky dialyzovaných.

Při histologickém vyšetření má amyloid v barvení hematoxylinem a eozinem vzhled amorfních, bezbuněčných, růžovo-červených hmot, které dále vážou konžskou červen. Typická je birefringence (dvojlom) a dichroismus (bezbarvá látka se jeví barevnou) při vyšetření v polarizovaném světle. V současnosti se k potvrzení AL amyloidu používá zejména imunofluorescenční vyšetření. Imunohistochemická (IHC) analýza amyloidových proteinů se uplatňuje zejména při typizaci non-AL amyloidu.¹

Postižení dýchacích cest při systémové amyloidóze je vzácné, izolovaná tracheobronchiální amyloidóza je ještě vzácnější. Někteří review uvádějí kolem stovky kazuistik v době publikace.⁸ Pro srovnání, prevalence systémové amyloidózy je kolem 20 případů na milion obyvatel (Spojené království).⁵ První zaznamenaný případ na naší klinice byl roku 1995.⁷ Ženy jsou zřejmě postiženy mírně častěji než muži, avšak publikované soubory pacientů jsou malé. Maximum výskytu je v 5.–6. dekádě (16–85).⁶ Léze v dýchacích cestách mohou být dlouhodobě stacionární, či dokonce spontánně regredovat. Na druhé straně mohou mít tendenci k pomalému, progresivnímu růstu. Až 30 % pacientů umírá během 7–12 let od diagnózy, nejčastější příčinou mortality je respirační insuficience a pneumonie. Prognóza je závažnější při postižení proximální části trachey nebo těžkém postižení střední části dýchacích cest.⁸ Při postižení pouze laryngu je klinický průběh nejčastěji benigní.³

Klinickou manifestací je nejčastěji chrapot při postižení hlasivek, sípot, progredující dušnost, chronický kašel, hemoptýza, dysfagie. Vyskytují se rekurentní infekce včetně pneumonií, může docházet ke vzniku atelektáz.⁶

Ze zobrazovacích metod se při diagnostice uplatní skiagram hrudníku, kde může být patrné nodulární či nepravidelné zúžení průsvitu trachey. Dále mohou být patrné lobární nebo segmentální atelektázy při bronchiální obstrukci.¹¹ Až ve čtvrtině případů je však skiagram hrudníku bez patologického nálezu.⁹ Dále ve vyšetřovacím algoritmu následuje CT vyšetření hrudníku, kde je detekováno ztlustění mukózy a případně kalifikace v oblasti trachey či bronchů. Zúžení lumen dýchacích cest může, ale nemusí být patrné. Při postižení trachey může být zasažena i posteriorní membrána.⁹ Postižení může být fokální či difusní.¹⁰ Při lézi prominující do lumen hovoříme o amyloidomu. CT vyšetření rovněž umožní zhodnotit extraluminální postižení.⁸ Nápomocná může být virtuální bronchoskopie. Při MRI vyšetření připomíná amyloid kosterní svalovinu, což umožní odlišení léze od tumorů.⁶

Funkční vyšetření může být nápomocné při diagnostice, ale zejména při sledování klinického průběhu onemocnění. Při proximálním postižení nacházíme známky fixní proximální obstrukce (snížené FEV_1) a air trappingu (zvýšený reziduální objem – RV a funkční reziduální kapacita – FRC). Obdobný nález je při těžkém postižení středního úseku dýchacích cest. Distální postižení bývá menšího rozsahu, bez známek proximální obstrukce, ale air trapping bývá přítomen. Při sledování vývoje proximálních lézí a těžkých lézí středního úseku dýchacích cest je vývoj funkčních parametrů senzitivnějším ukazatelem než měření anatomických poměrů pomocí CT vyšetření.⁸

Diferenciální diagnostika lézí trachey a bronchů je poměrně široká a zahrnuje některé rovněž vzácné klinické jednotky, jako osteochondroplastickou tracheobronchopatii či postižení chrupavek trachey při relabující polychondritidě. Dále se v trachei či bronších mohou vyskytovat neoplazmata, metastázy, TBC, zánětlivé fibroepiteliální polypy, hlenové zátky. Subglotické postižení může být v rámci systémových chorob (revmatoidní artritida, Wegenerova granulomatóza, sarkoidóza, TBC). Za multifokálním postižením může stát laryngotracheální papilomatóza či multifokální neoplazma.¹¹

Kazuistika

Předkládáme případ 37leté ženy, jejíž jedinou klinickou obtíží byl od podzimu 2017 „pocit tahu v krku“. Tento pocit postupně progredoval asi tři čtvrtě roku, než se mladá žena rozhodla vyhledat lékaře. V rámci otorinolaryngologického vyšetření ve Vojenské nemocnici Olomouc byly v květnu 2018 diagnostikovány dvě cystické léze, jedna na laryngální straně hlasivek, druhá v nosohltanu. Obě léze byly exstirpovány a odeslány k histologickému vyšetření. V obou preparátech byly identifikovány amorfní eozinofilní hmoty charakteru amyloidu, vážící kongo červeň, saturn červeň, s pozitivním dvojlomem a dichroismem při vyšetření v polarizovaném světle. IHC byla detekována nespecifická/nejistá pozitivita kappa, lambda, TTR a parciálně i amyloidu A. Dále bylo doplněno rozšířené IHC

vyšetření, kde nebyla detekována jednoznačná přítomnost MZL MALT typu, ani plasmocytární neoplázie. V preparátu z nosohltanu byla přítomna obvyklá morfologie lymfoidní tkáně v B i T-zóně, včetně proliferační aktivity Ki67, bez detekce monotypie kappa/lambda. Vzhledem k nejistým výsledkům IHC typizace bude následovat experimentální proteomická analýza pomocí laserové mikrodisekce (ÚKMP UPOL) a LC/MS (ÚMTM UPOL).

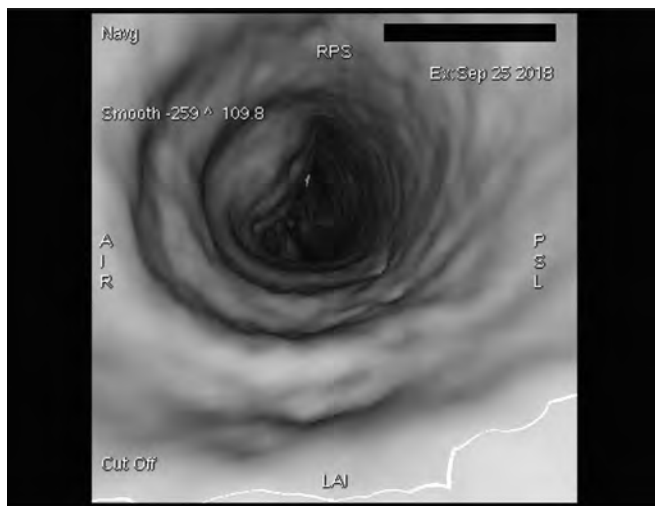
Obr. 1: CT vyšetření hlavy a krku (září 2018) – na sagitálním řezu je endotracheálně široce přisedlá, oválná, parciálně zkalifikovaná formace o velikosti 13×7×17 mm



Zdroj obrázku: archiv autorů

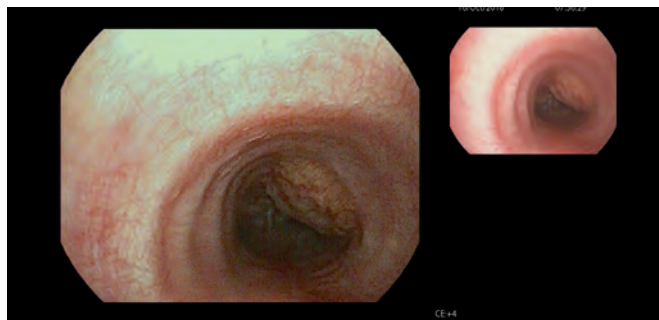
Pacientka byla následně v srpnu 2018 odeslána k došetření na hematologickou kliniku FN Olomouc. Byly provedeny odběry k vyšetření krevního obrazu s manuálním rozpočtem a k biochemickému vyšetření, včetně renálních parametrů, jaterních testů, ukazatelů funkce štítné žlázy, kardiálních markerů a elektroforézy bílkovin séra s imunofixací. V provedených odběrech nebyla zachycena hrubá patologie, paraprotein nebyl prokázán, zastoupení lambda a kappa řetězců Ig bylo fyziolo-

Obr. 2: Virtuální bronchoskopie (září 2018) odhalila mnohočetné útvary v lumen dýchacích cest



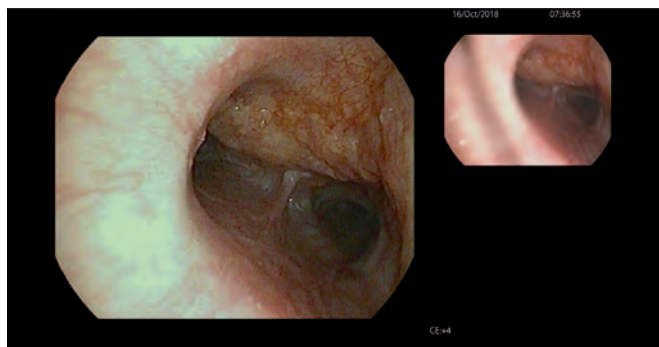
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Bronchoskopie – největší, široce diskoidní útvar nasadající na ventrolaterální stěnu trachey v její distální třetině, stenózující lumen trachey asi o jednu třetinu



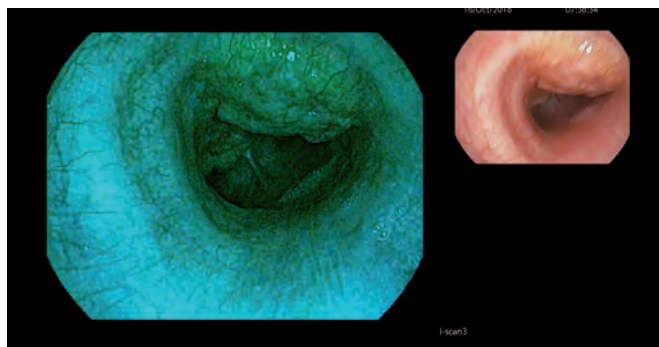
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 4: Bronchoskopie – další podobný útvar na ventrální straně trachey, těsně nad tracheální karinou, končící na levém svahu tracheální kariny



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 5: Bronchoskopie – největší útvar v zobrazení iScan, negativní nález



Zdroj obrázku: archiv autorů

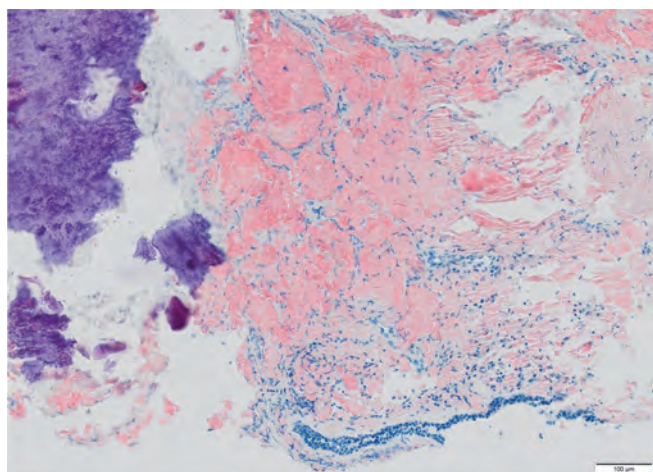
gické. Dále byla 30. srpna 2018 provedena tekutá biopsie tukové tkáně, kde nebyla v barvení kongo červení prokázána amyloidová depozita. CT vyšetření hlavy a krku (obr. 1) s virtuální bronchoskopií (obr. 2) 25. září 2018 prokázalo mírnou asymetrii tonzil ve prospěch pravé strany. V lumen trachey a levého hlavního bronchu byly zachyceny vícečetné formace, které mohou odpovídat amyloidóze. Největší, široce přisedlá, oválná, částečně zkalcifikovaná formace o rozměrech 13×7×17 mm byla na ventrolaterální stěně trachey. Dle těchto výsledků nebylo patrné postižení v rámci systémové AL amyloidózy, jako nejpravděpodobnější byla vyslovena diagnóza fokální amyloidóza oblasti dýchacího stromu, zřejmě AL typu. Toho času nebyla indikována hematologická terapie. Pacientka byla odeslána

k bronchoskopickému vyšetření na Kliniku plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc s tím, že bude nadále pravidelně observována na hematonekologické klinice.

Pacientka byla v říjnu 2018 komplexně vyšetřena na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc. Skiagram hrudníku byl bez pozoruhodností, spirometricky byla ventilace v mezích normy, pouze s hraničními známkami periferní obstrukce. Vyšetření difuzní kapacity plic prokázalo lehké snížení transfer koeficientu bez korekce na hodnotu hemoglobinu, transfer faktor byl v normě. Při bronchoskopickém vyšetření v místním znecitlivění 16. října 2018 bylo detekováno několik plošných útvarů nasadajících na stěnu velkých dýchacích cest. První z těchto útvarů, lokalizovaný těsně pod hlasivkami na ventrální stěně trachey, byl zcela drobný, kapkovitého tvaru. Další, velký, široce diskoidní útvar nasedal na ventrolaterální stěnu trachey v její distální třetině a stenózoval lumen trachey asi o jednu třetinu (obr. 3). V distální části tento útvar přecházel v další podobný útvar na ventrální straně trachey, těsně nad tracheální karinou, který končil na levém svahu tracheální kariny (obr. 4). Poslední viditelný útvar, podobného vzhledu, byl na laterální stěně střední třetiny levého hlavního bronchu. Všechny popsané útvary byly tuhé konzistence a neměly aktivní zobrazení na iScan (obr. 5). Byla provedena excize z útvaru nad tracheální karinou, krvácení po odběru bylo stavěno lokální aplikací terlipresinu (Remestyp). Histologické vyšetření fragmentu bronchiální stěny (obr. 6) prokázalo ve stromatu amorfní eozinofilní hmoty charakteru amyloidu, opět s pozitivitou při speciálních barveních a pozitivitou vyšetření v polarizovaném světle. Dále byla zjištěna ložisková kostní metaplázie. Bylo doplněno biochemické vyšetření moči bez průkazu proteinurie. Záznam EKG byl zcela fyziologický. Případ byl uzavřen jako fokální laryngotracheobronchiální amyloidóza.

Ačkoliv se jednalo o lézi proximálního a středního úseku dýchacích cest, nebyla prozatím indikována endobronchiální intervence, především z důvodu absence symptomů a vzhledem

Obr. 6: Histologický obraz z biopsie z největšího ložiska. Barvení kongo červení. Depozita amyloidu ve slizničním pojivu průdušnice zvýrazněná konžskou červení. Vlevo nahoře modrou barvou kalcifikovaná chrupavka. Při dolním okraji snímku část slizničního epitelu. Amyloid světle červený.



Zdroj obrázku: archiv autorů

k výsledku funkčního vyšetření s průkazem pouze hraniční periferní obstrukce.

Na druhé straně vzhledem k proximální lézi s potenciálně horší prognózou bude nutné pacientku sledovat. Pokud se neobjeví obtíže, proběhne příští kontrola s odstupem jednoho roku od diagnózy, kdy bude provedeno funkční vyšetření plic (křivka průtok-objem (F-V), bodyplety smografie, difusní plicní kapacita). Podle nálezů při funkčním vyšetření bude eventuálně doplněno kontrolní CT vyšetření nebo bronchoskopické vyšetření s případným endobronchiálním výkonem.

Diskuse

Prognóza amyloidózy dýchacích cest je diktována zejména lokalizací, rozsahem, a rychlostí progresu amyloidové léze. Postižení proximálního úseku nebo těžké postižení středního úseku dýchacích cest je klinicky závažnější. Klinický průběh je komplikován respirační insuficiencí plynoucí z obstrukce, vznikem lobárních atelektáz, rekurentními pneumoniemi.⁸

Terapeutické možnosti onemocnění jsou limitované. Na rozdíl od systémové amyloidózy je při lokalizovaném postižení dýchacích cest prakticky neúčinná farmakologická léčba.⁶ Některé studie uvádějí dobrý efekt vnější radioterapie¹², která je nicméně často zatížena nežádoucími účinky, zejména rozvojem postradiační ezofagitidy.⁶

Zlatým standardem jsou endobronchiální intervence, jejichž cílem je zprůchodnění dýchacích cest. K tomuto účelu se nejčastěji s dobrým efektem využívá laserových nebo kryochirurgických endobronchiálních resekcí.⁶ Rozsah výkonů by měl být diktován symptomy, přičemž by měly být preferovány opakované výkony menšího rozsahu, neboť kompletní resekce amyloidových hmot většinou není možná.³ V otázce ideálního načasování endobronchiálních výkonů neexistuje konsensus.⁸ Symptom-free interval po laserovém débridementu u indikovaných pacientů se pohybuje okolo 11 měsíců při proximálních lézích a 48 měsíců u postižení středního úseku dýchacích cest. Postižení distálních úseků dýchacích cest většinou nevyžadují intervenční řešení.⁸ Opakovanými endobronchiálními výkony lze dosáhnout uspokojivé kontroly onemocnění až po dobu 11 let.⁶ Endobronchiální resekční výkony jsou často komplikovány krvácením, které může být mírné difuzní, ale také masivní.³ Jednotlivé kazuistiky uvádějí dobré výsledky ve smyslu dlouhodobějšího udržení průchodnosti dýchacích cest při instalaci endobronchiálních Dumon stentů.^{12,3} U pacientů s těžkým, zejména subglotickým postižením trachey je někdy nutno založit tracheostomii.⁸

Závěr

Fokální amyloidóza dýchacích cest je raritní diagnózou, kterou lze vyslovit na základě histologického průkazu amyloidových hmot, po vyloučení jiného orgánového postižení. Terapeutické možnosti jsou omezené a jako nejvhodnější postup se jeví endobronchiální intervence, případně instalace stentů s cílem úlevy od symptomů. Omezený význam má radioterapie.

Vzhledem k absenci dechových obtíží či výrazné patologie při funkčním vyšetření byla u naší pacientky indikována prozatím observace. Další kontrola byla naplánována za jeden rok. Dle klinických symptomů a výsledků kontrolního funkčního vyšetření bude eventuálně následovat další došetření a endobronchiální intervence.

Zkratky

MZL = marginal zone lymphoma, lymfom z buněk marginální zóny
MALT = „mucosa-associated lymphoid tissue“, slizniční lymfatická tkáň
UPOL = Univerzita Palackého v Olomouci
ÚKMP = Ústav klinické a molekulární patologie
ÚMTM = Ústav molekulární a translační medicíny
LC/MS = „liquid chromatography/mass spectrometry“, kapalná chromatografie s hmotnostní spektrometrií
Ig = imunoglobulin
iScan = bronchoskopická vizualizační technika využívající modifikovaného či zúženého spektra světla k hodnocení změn mikrocirkulace
CT = počítačová tomografie
MRI = „magnetic resonance imaging“, magnetická rezonance
TBC = tuberkulóza

Literatura

1. Povýšil, C., Šteiner, I. Speciální patologie. Praha: Galén, 2007.
2. Merlini, G., Seldin, D. C., Gertz, M. A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29, 14: 1924–1933, 2011.
3. Wang, Q., Chen, H., Wang, S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 7, 10: 7088–7093, 2014.
4. Lopalco, G., Lucherini, O. M., Cantarini, L. et al. AB0041 Serum amyloid a stimulates the induction of inflammatory mediators in monocytes from behçet's disease patients: a proof of concept study. *Anna Rheum Dis* 75, Supl. 2: 911, 2016.
5. Nienhuis, H. L., Bijzet, J., Hazenberg, B. P. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2, 1: 10–19, 2016.
6. Sommer, P., Kumar, G., Lipchik, R. J., Patel, J. J. Tracheobronchial amyloidosis managed with multimodality therapies. *Ther Adv Respir Dis* 8, 2: 48–52, 2014.
7. Gronych, B., Kolek, V. Lokalizovaná laryngotracheobronchiální amyloidóza. *Studia pneumologica et phthiseologica* 55, 1: 41–45, 1995.
8. O'Regan, A., Fenlon, H. M., Beamis Jr., J. F. et al. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)* 79, 2: 69–79, 2000.
9. Prince, J. S., Duhamel, D. R., Levin, D. L. et al. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiographics* 22, Spec No: S215–S230, 2002.
10. Kwong, J. S., Müller, N. L., Miller, R. R. Diseases of the trachea and mainstem bronchi: correlation of CT with pathologic findings. *Radiographics* 12, 4: 645–657, 1992.
11. Smith, H., Gaillard, F. et al. Tracheal masses. *Radiopaedia*, 2018. (online: <https://radiopaedia.org/articles/tracheal-masses>) [cit. 12. 1. 2019]
12. Berraondo, J., Novella, L., Sanz, F. et al. Management of tracheobronchial amyloidosis with therapeutic bronchoscopic techniques. *Arch Bronconeumol* 49, 5: 207–209, 2013.

MUDr. Jan Mizera

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: jan.mizera@fnol.cz

Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, která bloádou tohoto cytokinu reguluje růst, diferenciaci a přežívání eozinofilů.⁵ Mepolizumab (Nucala) je indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od 6 let.¹ Perspektivně se uvažuje o jeho užití i v řadě dalších indikací, kde blokáda IL-5 může přinést terapeutický prospěch, např. u neklonálního hypereozinofilního syndromu, EGPA ad.⁵

Zdravotní pojišťovna stanovila u nás podmínky úhrady tak, že je aktuálně hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/mikrolitr periferní krve a mají dokumentované nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. Léčbu mepolizumabem je třeba vyhodnotit každých 12 měsíců léčby.²

V minulém čísle jsme představili výsledky studie MENSA, která prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací a zlepšit kvalitu života.³

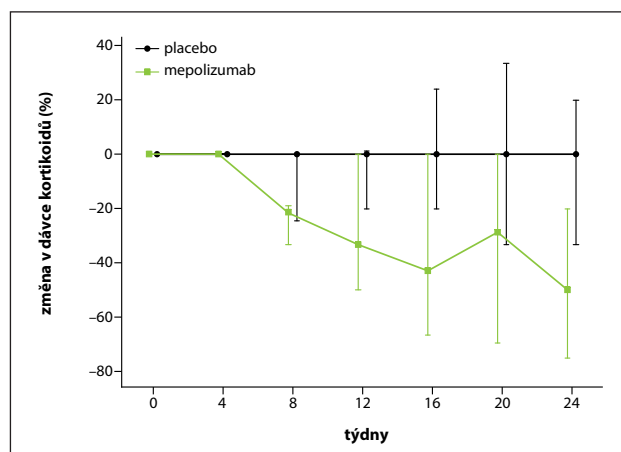
Studie SIRIUS si vzala za cíl otestovat, zda a v jaké míře je užití mepolizumabu u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, které vyžaduje léčbu perorálními kortikosteroidy, schopno snížit potřebu těchto systémových kortikosteroidů.⁶

Studie sledovala 135 pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, jejichž astma vyžadovalo v posledních šesti měsících podávání systémových kortikosteroidů (ekvivalentní dávce 5–35 mg prednisonu denně). Podmínkou zařazení do studie byla hladina 150 eozinofilů/ μ l při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/ μ l v období 12 měsíců před zařazením do studie. Současně byli pacienti pochopitelně léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů.

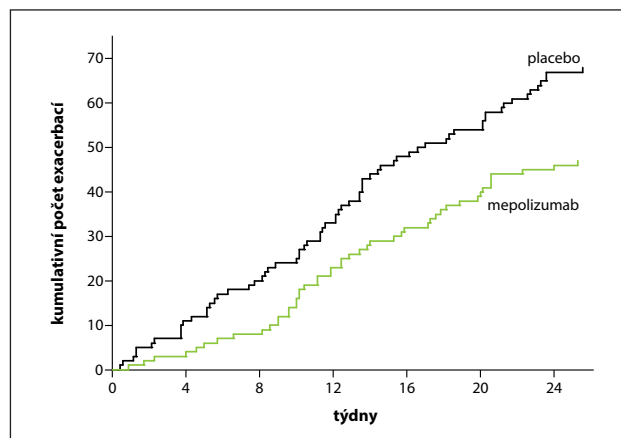
Studie SIRIUS (multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná) měla několik fází. V první, optimalizační, byla pacientům dávka systémových kortikosteroidů snížena na úroveň, která ještě nevedla ke zhoršování astmatu. Následně byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě 100 mg subkutánně podávaného mepolizumabu nebo placebem, a to s dávkováním jednou za 4 týdny. První 4 týdny studie byly považovány za indukční fázi a nebyly v ní redukovány dávky kortikosteroidů. Pro snižování dávek byla vyhrazena fáze redukční (4. až 20. týden studie), ve které byla podávána také sledovaná medikace mepolizumabem, resp. placebem. V pokračovací fázi (20. až 24. týden) již nebyly dávky dále upravovány a závěrečné vyhodnocení proběhlo v 32. týdnu studie.

Primárním sledovaným cílem studie byla redukce denní dávky systémových kortikosteroidů v závěru studie, tedy ve 20.–24. týdně. Redukci dávky orálních kortikosteroidů o 90–100 % dosáhlo 23 % pacientů léčených mepolizumabem a 11 % na placebo, redukci dávky o 75–90 % dosáhlo 17 % pacientů na mepolizumabu a 8 % na placebo, žádná redukce dávky nebyla zaznamenána u 36 % pacientů na mepolizumabu a u 56 % na placebo. To znamenalo celkové OR (poměr šancí) pro redukci dávky glukokortikoidů v případě mepolizumabu 2,39 (95% CI 1,25–4,56, $p=0,008$). Průměrné snížení dávky oproti výchozí hodnotě bylo ve skupině s mepolizumabem 50 %, zatímco ve skupině s placebem 0 %.

Obr. 1: Studie SIRIUS – změna v dávce systémových glukokortikoidů⁶



Obr. 2: Studie SIRIUS – kumulativní počet exacerbací⁶



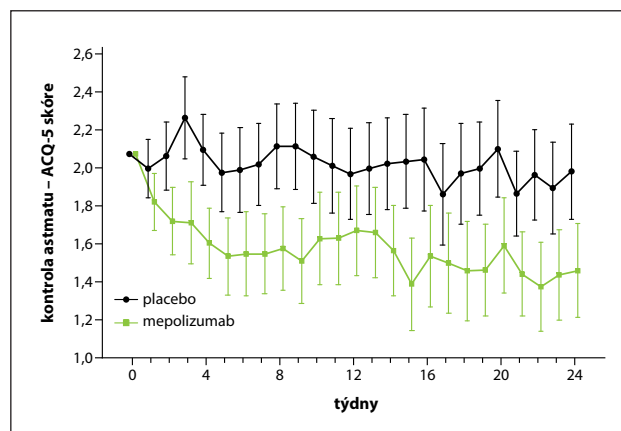
Dále studie ukázala, že navzdory snížení dávky systémových kortikosteroidů ve skupině intervenované mepolizumabem došlo u těchto pacientů ke 32% snížení rizika exacerbací oproti skupině na placebo (1,44 exacerbací/rok versus 2,12 exacerbací/rok, RR 0,68, 95% CI 0,47–0,99, $p=0,04$). Současně došlo u této skupiny pacientů ke zlepšení kontroly astmatu (rozdíl v ACQ-5 o 0,52 bodu mezi skupinou s placebem a mepolizumabem). Kvalita života, reprezentovaná výsledky v SGRQ byla ve 24. týdnu studie zlepšena o 5,8 bodu ve skupině s mepolizumabem oproti placebo (95% CI -10,6 – -1,0, $p=0,02$). Bezpečnostní profil mepolizumabu byl podobný jako v případě placebo.

Mepolizumab tak prokázal, že je schopen u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem významně redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu i kvality života nemocných.

Literatura

1. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku.
2. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices>)
3. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371: 1198–1207, 2014.
4. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.
5. Vašáková, M. Mepolizumab v léčbě plicních eozinofilií. *Remedia* 27, 1: 192–193, 2017.
6. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371, 13: 1189–1197, 2014.

Obr. 3: Studie SIRIUS – kontrola astmatu podle ACQ-5 skóre⁶



Anotace

Imunologie stručně, jasně, přehledně

Petr Jílek

Nejstručnější anotaci své knihy napsal sám autor a vtělil ji do názvu své knihy. Výstižnější být nemohl. Imunologie je velmi složitý obor, který se dynamicky rozvíjí. Každý den přináší v tomto oboru řadu nových poznatků a imunologické objevy zásadně mění terapii řady onemocnění. Čím dále se obor posunuje, tím obtížnější je pro neimunology do něj proniknout. Tato kniha Vám k tomu může pomoci.

Autor se držel základních (zlatých) pravidel (která tak často ke škodě věci vidíme porušovat) edukace a vzdělávání. Jako pedagog ví, že stavba se staví od základů, že schémata a diagramy pomáhají pochopení textu (a mnohdy vydají za celé knihy) a že sebestimovanější student potřebuje čas od času oživit svou pozornost nějakým zpestřením či zajímavostí. Vytvořil moderní a čtivou učebnici základů imunologie, tedy oboru, který je mezi studenty proslulý jako obtížná a nezáživná problematika, a popřel tak v reálné praxi, že by tomu tak muselo být. Za mne má autor „za jednu“.

Pokud i vy chcete vědět, „proč se i kočka ze všeho vyliže“, kupte si Imunologii od PharmDr. Petra Jílky, CSc. Dovíte se spolu s tím také jaké jsou molekuly hlavního histokompatibilního systému, jak funguje protilátková odpověď a další – prostě celé základy fungování imunitního systému. Užitečné to může být v podstatě každému zdravotníkovi – neimunologovi.



Grada Publishing, Praha, 2019, ISBN 978-80-271-0595-3, 2. doplněné vydání, A5, 97 stran, 161 Kč
Publikaci je možné zakoupit na www.grada.cz a je k dispozici i v PDF verzi.

Isoprinosine – co je nového?

Jaromír Bystron

Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

Přípravek Isoprinosine (inosine acedoben dimepranol, methisoprinol, inosine pranobex) je v České republice registrovaný od roku 1971 jako antivirotikum a imunostimulační přípravek.

V příbalové informaci se dozvíme, že se jedná o přípravek zvyšující přirozenou obranyschopnost organismu a posilující jeho imunitní odpověď vůči virovým infekcím. Působí zejména na složky buněčné imunity. Má rovněž protivirový účinek. Přípravek mohou používat dospělí, mladiství i děti od 1 roku. Má i léčebné použití u zvířat. Je indikován k použití u následujících stavů:

- léčba stavů spojených se snížením imunity, zejména poruch buněčné imunity provázených vleklými (protahovanými) nebo opakovanými virovými infekcemi
- opakované (recidivující) opary na rtech nebo zevních pohlavních orgánech (herpes labialis a progeneralis) pásový opar (herpes zoster)
- subakutní sklerotizující panencefalitida (zánět mozku)
- virová onemocnění vyvolaná cytomegalovirem nebo virem Epstein-Barrové
- výrůstky podobné bradavicím virového původu na kůži kolem genitálu a řitě (condylomata acuminata), infekce vyvolané human papilloma virem (HPV) postihující zevní rodidla, pochvu nebo děložní hrdlo

Dávkování je doporučeno dle toho, zda se jedná o akutní onemocnění, nebo rekurentní či dlouhodobé podávání.

Významnější kontrolované studie proběhly v dřívější době, před 30–50 lety, a s přípravkem máme již dlouhodobě dobré zkušenosti. V poslední době se objevila opět snaha o zhodnocení jeho bezpečnosti¹⁴ a ke zhodnocení účinnosti bylo publikováno několik prací o mechanismech jeho účinku v experimentálních studiích, ve tkáňových kulturách^{7,9}, vyhodnocujících klinický efekt u recidivujících, především respiračních onemocnění s pozitivním efektem u dětí i dospělých i bez očekávaného efektu^{1,3,4,8,12}, ale hlavně v léčení kožních virových onemocnění – verrucae vulgares, molluscum contagiosum³ nebo v urologických a gynekologických indikacích^{2,10} nebo i v hypoteticky předpokládaných indikacích¹¹. Praktickým zkušenostem bylo věnováno i jedno celé číslo tohoto časopisu.³ Velmi pěkná přehledná práce vyšla i v naší literatuře.^{5,6} Publikace posledních let jsou vesměs ze střední a východní Evropy a vesměs ve formě kazuistických sdělení.

V roce 2017 však vyšla velmi zajímavá publikace od britských autorů z Univerzity v Birminghamu.¹³ Studie britských autorů byla rozdělena do dvou fází. V 1. fázi provedli odběr periferní krve od 27 zdravých dárců a mononukleární buňky periferní krve kultivovali s PHA (phytohemagglutininem) v přítomnosti či nepřítomnosti inosinu pranobex a fenotypizací bylo vybráno deset nejlépe reagujících dárců zvýšením zastoupení Treg a NKT buněčných subpopulací. Deset nejlépe reagujících zdra-

vých dobrovolníků se podrobilo 2. fázi studie. Tito probandi dostávali po dobu 14 dnů 1 gram Isoprinosine v rozdělených dávkách a podrobili se laboratorním testům před podáním a ve dnech 1, 3, 5, 7, 10 a 14, ve kterých byly imunofenotypizací vyšetřeny podtřídy lymfocytů se zaměřením na Treg a NKT lymfocyty a séra byla vyšetřena i na hladiny imunoglobulinů včetně podtřídy IgG. Před podáním Isoprinosine a 14. den aplikace byla rovněž vyšetřena schopnost produkce perforinů a granzymu a inosinem pranobex ovlivněných lymfocytů.

Výsledky

1. Ve screeningové (1. fázi) byla potvrzena **schopnost léku zvýšit zastoupení Treg a/nebo NKT (CD3⁺56⁺) v kulturách dárcovské krve ovlivněné PHA**. Celkové T-lymfocyty a B-lymfocyty, CD4⁺, CD8⁺ a NK buňky nebyly ovlivněny.
2. Ve 2. fázi studie u 10 vybraných jedinců: hladiny IgM, IgA, IgG, ani podskupiny IgG 1,2,3,4 nebyly ovlivněny, celkové T-lymfocyty ani B-lymfocyty (CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺) rovněž nebyly ovlivněny.

U regulační Treg (FoxP3^H, CD25^H, CD127^L) byl zaznamenán jen krátkodobý vzestup 3. den ($p=0,05$). **NK buňky (CD3⁺56⁺) vzestup první 3 dny s maximem 5. den a více než dvojnásobné zvýšení se drželo až do 14. dne. U NKT buněk (CD3⁺56⁺) podobný vzestup ($p=0,05$) v den 5, 10 a 14.** Nebyl potvrzen statisticky významný vzestup ve vyšetřených skupinách CD3⁺56⁺ NK buňky na produkci granzymu A nebo perforinu.

Diskuse a závěr

Na základě dosud provedených studií a klinických zkušeností jsme používali Isoprinosine k léčbě vybraných virových infekcí především respiračního traktu, ale pozitivní výsledky jsou dokladovány i u některých kožních a slizničních virových infekcí, jako jsou herpetické infekce, verrucae vulgares či condylomata acuminata. Klinická zkušenost nám ukazuje, že užitečné je především včasné nasazení Isoprinosine („nejlépe den před objevením se klinických příznaků“ např. herpetické exacerbace), což může být založeno na antivirové aktivitě blokováním virové transkriptázy. Tento efekt však ve studii Ahmeda¹³ nebyl testován. Jako další efekt Isoprinosine se uvádí aktivace buněčné imunity aktivací oslabené funkce Treg lymfocytů a NKT buněk.

Barrová Yvonne M. (1932) – anglická viroložka. Vystudovala University of London v roce 1966. V rámci své disertační práce (1964) v Middlesex Hospital za přispění svého konzultanta Michaela Anthony Epsteina publikovala objev nového herpetického viru, dnes nesoucího také její jméno (virus Epstein a Barrové; EBV).

(zdroj informací: archiv redakce)

Epstein Michael Anthony (1921) – britský patolog. Spoluobjevitel viru EBV, autor více než 240 statí v odborných časopisech, autor či editor pěti vědeckých knih, nositel řady britských vědeckých ocenění. Studoval na St. Paul's School v Londýně, Trinity College v Cambridge a Middlesex Hospital Medical School, profesor patologie (1968–1985) University v Bristolu.

(zdroj informací: archiv redakce)

Tyto efekty by se pak mohly klinicky uplatnit hlavně u protrahované probíhající infekcí, jako jsou herpetické nebo jiné slizniční a kožní virové infekce zlepšeným rozpoznáváním a odstraňováním viry napadených buněk. Tento efekt sledovaná studie potvrzuje, i když byla provedena u zdravých dobrovolníků. V každém případě je dobré dodržovat klinickou zkušenost, že efekt Isoprinosine u kožních a slizničních papilomavírových afekcí je výrazně lepší, když je spojen i s chemickým či mechanickým odstraněním těchto afekcí. Potřebné by bylo ještě ověřit, zda inosin pranobex působí stejně účinně i u pacientů s oslabenou buněčnou imunitou (u nedonošených, seniorů, u pacientů s některými metabolickými chorobami, po chemoterapii či u jiných sekundárních imunodeficitů).

Literatura

- Beran, J., Šalapová, E., Špajdel, M.; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis* 16, 1: 648, 2016.
- Breusov, A. A., Kulchavenya, E. V., Brizhatyuk, E. V., Filimonov, P. N. Optimal approach to combined treatment of patients with urogenital papillomatosis. *Urologiia* 5: 118–120, 122–123, 2015.
- Isoprinosine – zkušenosti českých lékařů. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 14, MS1, 2017.
- Iakupova, R. S., Skachkova, M. A., Choloian, S. B., Karpova, E. G. Efficacy of immunomodulators in children with respiratory diseases in environmentally poor areas. *Gig Sanit* 3: 33–34, 2012.
- Krejsek, J. Inosin pranobex, klinickou praxí ověřený účinný imunomodulátor; možné mechanismy působení. *Remedia* 28, 4: 396–400, 2018.
- Syntetické imunomodulátory, mechanismus imunomodulačního účinku. In: Krejsek, J. et al. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon, 2016.
- Lasek, W., Janyst, M., Wolny, R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm* 65, 2: 171–180, 2015.
- Litzman, J., Lokaj, J., Krejčí, M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 158, 1: 32–37, 1999.
- Majewska, A., Lasek, W., Janyst, M., Młynarczyk, G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon-α. *Acta Pol Pharm* 73, 3: 637–644, 2016.
- Mihula, M. Možnosti terapie kondylomat formou imunomodulačního preparátu Isoprinosine. *Praktická gynekologie* 19, 2: 101–106, 2015.
- Mishra, A. K., Yabaji, S. M., Dubey, R. K. Evaluation of isoprinosine to be repurposed as an adjunct anti-tuberculosis chemotherapy. *Med Hypotheses* 115: 77–80, 2018.
- Petrova, M., Jelev, D., Ivanova, A., Krastev, Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res* 30, 4: 223–228, 2010.
- Rumel Ahmed, S., Newman, A. S., O'Daly, J. et al. Inosine Acedoben Dimenpranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol* 42: 108–114, 2017.
- Tobólska, S., Terpiłowska, S., Jaroszewski, J., Siwicki, A. K. Genotoxicity and Mutagenicity of Inosine Pranobex. *J Vet Res* 62, 2: 207–213, 2018.
- You, Y., Wang, L., Li, Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol* 42, 6: 596–601, 2015.

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
Oddělení alergologie a klinické imunologie
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 158/6
779 00 Olomouc
e-mail: jaromir.bystron@fnol.cz

upoutávka

X. Halákovy dny

10.–11. říjen 2019,
Hotel Turiec, Martin

Téma: Difúzní parenchymové nemoci plic

Hlavní organizátor: Klinika pneumologie a ftiologie JLF UK a UN Martin

ACARIZAX a alergické astma – výsledky klinických studií

Sublinguální alergenová imunoterapie je v poslední Strategii léčby a prevence astmatu (GINA) uvedena jako možnost léčby pro pacienty s alergickou rýmou a astmatem, kteří mají prokázanu alergickou senzibilizaci na roztoče (za předpokladu FEV_1 nad 70 % NH). V případě HDM-SLIT (tedy SLIT s alergeny roztočů domácího prachu) je deklarováno, že u pacientů s astmatem a alergickou rinitidou může tato terapie snížit potřebu inhalačních kortikosteroidů a snížit riziko exacerbace astmatu.¹

Toto tvrzení je v souladu s výsledky studie MITRA², která sledovala bezpečnost a účinnost sublinguální alergenové imunoterapie pomocí standardizovaného alergenového extraktu z roztočů domácího prachu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *D. farinae* (HDM) v dávce 6 SQ a 12 SQ u pacientů s alergickým astmatem, a studií MT-02³, která hodnotila potenciál této SLIT šetřit potřebu inhalačních kortikosteroidů u pacientů s alergickým astmatem a rinitidou.

Studie MITRA byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie, která zahrнула 834 pacientů léčených ve 109 centrech léčebné péče celkem 13 zemí Evropy.²

Do studie byli zahrnuti dospělí pacienti s alergií na roztoče domácího prachu (HDM) (potvrzeno pomocí vyšetření specifického IgE a prick testů), alergickým astmatem a současně alergickou rinitidou, jejichž astma nebylo dostatečně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy (ekvivalent dávky 400 až 1 200 µg budesonidu). FEV_1 pacientů muselo být v době randomizace minimálně 70 % NH a v období tří měsíců před randomizací nesměli být hospitalizováni pro astma. Přibližně třetina sledované studijní populace byla monosenzibilizována na HDM a třetina pacientů pak měla alergii na tři nebo více alergenů. Průměrná dávka IKS v době randomizace byla 588 µg budesonidu (SD 252 µg). Na počátku studie přibližně 40 % pacientů užívalo IKS ekvivalentní dávce 800–1 200 µg budesonidu/den. V souladu s hodnocením GINA mělo 72 % pacientů astma pod částečnou kontrolou a 28 % nekontrolované.²

Všichni pacienti užívali IKS + salbutamol a byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k přidání každodenní dávky 6 SQ-HDM, 12 SQ-HDM nebo placebo k této léčbě. Po 7–12 měsících této léčby byla redukována dávka IKS o 50 % na tři měsíce a následně po další tři měsíce byly IKS zcela vysazeny.²

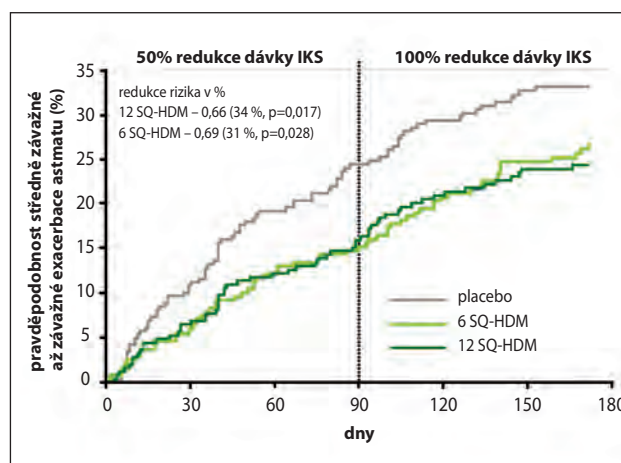
Primárním cílem studie bylo sledovat čas do první středně těžké nebo těžké exacerbace astmatu během období s redukovanou (nebo vysazenou) dávkou IKS. Sekundárními cíli byl ústup symptomů astmatu, změny v alergen-specifickém IgG4, změny v hodnocení kvality života a bezpečnost léčby.²

U pacientů v obou intervenovaných skupinách bylo dosaženo signifikantně významného snížení rizika středně těžké a těžké exacerbace astmatu. Zatímco ve skupině s placebem byl čas do první exacerbace 100 dní, v případě 6 SQ-HDM se jednalo o 170 dní a u 12 SQ-HDM o 180 dní. HR 0,72 (95% CI 0,52–0,99, $p=0,045$) pro 6 SQ-HDM a HR 0,69 (95% CI 0,5–0,96, $p=0,03$) pro 12 SQ-HDM. Dále bylo pro intervenované skupiny prokázáno zvýšení sérové koncentrace alergen-specifické protilátky IgG4, což je znakem pozitivní imunologické odpovědi na léčbu.^{2,3,4}

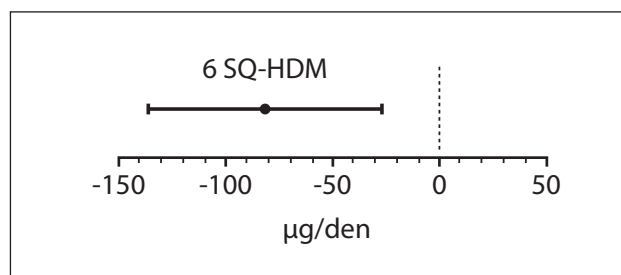
Ve studii nebyla zaznamenána žádná systémová alergická reakce, v aktivně léčených skupinách bylo nejčastěji deklarovaným nežádoucím účinkem přechodné svědění v ústech, edém ústní sliznice a podráždění laryngu.²

Tyto výsledky zcela korespondují se závěry studie MT-02.⁹ V této studii bylo sledováno 604 pacientů (dospělí a adolescenti od 14 let) s lehkým až středně těžkým alergickým astmatem a alergickou rinitidou na léčbě IKS (dávky ekvivalentní 100–800 µg budesonidu denně) senzibilizovaných na HDM. Primárním sledovaným cílem bylo, zda přidání terapie HDM SLIT může snížit potřebnou dávku kortikosteroidů. Léčba IKS byla standardizována tak, aby byly podávány nejnižší dávky, které

Obr. 1: Studie MITRA – redukce rizika exacerbace astmatu



Obr. 2: Studie MT-02 – redukce potřebné denní dávky kortikosteroidů



zajistí kontrolu symptomů astmatu. Kontrola symptomů astmatu byla hodnocena pomocí ACQ (Asthma Control Questionnaire).⁹

Přestože byly ve studii užity relativně nízké dávky HDM SLIT (1, 3 a 6 SQ), bylo pro dávku 6 SQ-HDM prokázáno, že pomohla redukovat denní dávku IKS od počátku studie v průměru o 42 % (placebo o 15 %), tedy průměrně o ekvivalent 81 µg ($p=0,004$). V případě podskupiny pacientů užívajících vyšší dávky IKS byla prokázána redukce potřebné dávky IKS ještě výrazně vyšší (pro výchozí dávky 400–800 µg redukce v průměru o 327 µg, $p=0,0001$).^{2,3}

Sublinguální imunoterapie HDM (Acarizax) pro pacienty s alergií na roztoče domácího prachu, alergickou rýmou a lehkým až středně těžkým astmatem prokázala schopnost snížit nebo až vysadit dávky inhalačních kortikosteroidů potřebné pro udržení příznaků astmatu pod kontrolou a současně pro pacienty s alergickým astmatem prokázala schopnost významně snížit riziko středně těžkých a těžkých exacerbací astmatu.

Literatura

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2018. (online: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>) [cit. 13. 2. 2019]
2. Virchow, J. C., Backer, V., Kuna, P. et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 315, 16: 1715–1725, 2016.
3. Čáp, P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. *Remedia* 27, 1: 78–83, 2017.
4. Petřů, V. Novinky v alergenové imunoterapii. *Interní Med* 19, 2: 78–81, 2018.
5. Panzner, P. Diagnostické a terapeutické alergeny. In: *Pomocník alergologa a pneumologa 2018*. Semily: GEUM, 2018.
6. Panzner, P. SCIT, SLIT – pro a proti. Abstrakt ze XXXV. sjezdu Českých a Slovenských alergologů a klinických imunologů, 10.–13. 10. 2018. *Alergie* 20, Supl. 2: 34–35, 2018.
7. Rybníček, O., Seberová, E. SAIT v ČR – příprava nového doporučeného postupu. Abstrakt ze XXXV. sjezdu Českých a Slovenských alergologů a klinických imunologů, 10.–13. 10. 2018. *Alergie* 20, Supl. 2: 34, 2018.
8. ACARIZAX 12 SQ-HDM perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku.
9. Mosbech, H., Deckelmann, R., de Blay, F. et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 134, 3: 468–575, 2014.

upoutávka

XVI. slovensko-český a XXI. český kongres spánkové medicíny

10.–12. říjen 2019, Senec

Téma:

- Poruchy spánku a neurologická onemocnění
- Spánkové poruchy dýchání a pneumologická onemocnění
- Nové trendy v diagnostice a léčbě poruch spánku a spánkových poruch dýchání

Hlavní organizátor:

Slovenská spoločnosť spánkovej medicíny

Organizačně-technické zabezpečení:

Tajpan, s.r.o.

Informace:

www.SM2019.sk

www.zdravyspanok.sk

Příběhy našich pacientů

Eva Kašáková

XXV. konference pneumologické sekce České asociace sester (ČAS) byly Kazuistiky v pneumologii a alergologii vážné i nevážné s doporučením pro klinickou praxi. Konala se 18. května 2019 v Praze a zúčastnilo se jí téměř 100 sester z celé republiky. Konferenci jsme opět pořádaly ve spolupráci se Sekcí sester České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI).

První blok přednášek zahájil doc. MUDr. V. Koblížek (Plicní klinika FN Hradec Králové) se třemi kazuistikami, které se týkaly závažných projevů abnormálních intratorakálních cév, s názvem *Cyanóza, hemoptýza a mozkový absces*. V první kazuistice byl popisován případ 21letého mladíka, který byl od mládí „namodralý“, neboť měl polyglobulii a centrální cyanózu. Do péče lékařů FN v Hradci Králové se dostal po pádu z kola, kdy si vrazil řídítka do břicha. V pravém dolním laloku mu byly angiograficky prokázány četné PAVM (pulmonální arteriovenózní malformace), což vedlo ke klinicky významnému pravo-levému zkratu, který vyřešila až torakochirurgická intervence, kdy metodou VATS (videoasistovaná torakoskopie) byla provedena pravá dolní lobektomie (PDL). Odstraněním pravo-levého cévního zkratu došlo i k vymizení polyglobulie a cyanózy. Druhá kazuistika popisovala komplikovaný příběh mladé astmatičky, která měla od roku 2006 do roku 2018 recidivující hemoptýzy. V březnu 2017 jí byla provedena pro hemoptýzu a ložisko v levém horním plicím laloku levostranná horní lobektomie (LHL), prokázána s protilátkami ANCA spojená vaskulitida, proto byla zahájena imunosupresivní léčba. Hemoptýzy však neustávaly a objevila se iatrogeně způsobená paréza levé hlasivky. Následující zobrazovací vyšetření prokázala absenci cévního zásobení z *arteria pulmonalis* pro levý dolní lalok a kompenzatorní kolaterální arteriální zásobení, které vedlo k dalším recidivám hemoptýz. Jediným řešením byla lobektomie levého dolního laloku (LDL), což vedlo k okamžitému vymizení hemoptýz, pacientka tak však přišla o celou levou plíci. Třetí kazuistika doc. Koblížka se věnovala problematice HHT (hereditární hemoragická teleangiektázie neboli morbus Osler-Rendu-Weber), což je dědičné onemocnění manifestující se teleangiektáziemi kůže a sliznic a projevující se recidivujícími krváceními. V rodině pacientky měly prokázanou HHT babička, matka a teta. 27letá pacientka měla náma-hovou dušnost, cyanózu, opakované epistaxe, anemii a operaci mozkového abscesu před sedmi lety s následným rozvojem sekundární epilepsie. Pro mnohočetné arterio-venózní zkraty v obou plicních křídlech byla provedena terapeutická embolizace největších ložisek zkratů v dolních lalocích, pacientka však v téže roce zemřela na zástavu oběhu a dechu při epileptickém paroxysmu a následné mozkové smrti. Docent Koblížek svou přednášku uzavíral s tím, že cyanóza a polyglobulie nejsou normou pro mladého člověka, že PAVM mohou, ale nemusejí souviset s HHT a že PAVM mohou člověka ohrozit i na životě.

Následovalo sdělení E. Kašákové (LERYMED Praha) *Dva*

bratři – pohádka o TB a drogách. První bratr, každodenní kuřák marihuany, po roce obtíží, kdy si stěžoval na kašel, únavu, noční pocení a v posledním půl roce hemoptýzu, opakovaně navštívil praktického lékaře, opakovaně dostával antibiotika, byl odeslán na naše oddělení. Na skiagramu hrudníku byla prokázána tuberkulóza (TB) a pacient byl odeslán k urgentnímu příjmu na Pneumologickou kliniku TN Praha-Krč. Druhý bratr, občasný kuřák marihuany, který s bratrem sdílel pokoj, byl vyšetřen následující den jako kontakt a také u něho byla diagnostikována TB a byl odeslán k hospitalizaci za bratrem. Oba bratři dostali léčbu antituberkulotiky, po ukončení hospitalizace se dostavovali na pravidelné kontroly, TB byla vyléčena. První bratr zanechal kouření marihuany, nedostal se na vysokou školu, pracoval v nočním klubu, po dvou letech od ukončení léčby přestal chodit na plánované kontroly. Druhý bratr také zanechal kouření marihuany, dostudoval vysokou školu a na plánované kontroly se dostavuje.

Příběh o astmatu u detašovaného kněze nám vyprávěl doc. MUDr. M. Teřl (Klinika pneumologie a fteziologie FN Plzeň). Nyní asi 73letý duchovní významné diecéze a univerzitní profesor byl díky církevním restitucím v roce 2013 suspendován z významné funkce a stal se knězem malé vesnické farnosti. V okolí farnosti bylo hodně koček, kostel byl malinký a on používal často a hojně kadidlo. Po roce začal při bohoslužbách kašlat a byl dušný. V dětství a mládí neměl žádné projevy alergie. Provedená vyšetření na pneumologické klinice včetně spirometrie s bronchodilatačním testem, vyšetření FENO i alergologického vyšetření byla s normálním nálezem. Byl mu proto proveden bronchoprovokační test s kadidlem, který byl významně pozitivní a odhalil diagnózu astmatu.

Pokračovala Mgr. N. Kempfová s kazuistikou 68letého pacienta s perzistujícím pravostranným parapneumonickým fluidotoraxem. Pacient byl dvakrát hospitalizován, celkem 78 dní, vždy po léčbě nastalo pomalé zlepšování stavu následované prudkým zhoršením stavu i laboratorních a RTG výsledků. Seznámila nás s intrapleurální aplikací antibiotik, která významně přispěla k vyléčení pacienta.

O ohňových rizicích dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT) hovořila M. Macháčková (LERYMED Praha) a doplnila kazuistiku pacienta s názvem *Golem*. Pacient nyní 70letý, je v péči oddělení LERYMED od roku 2002 s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) stadia 4, od roku 2006 na DDOT. Potřeboval nabrousit sekeru, vzal si rozbrusku, a aby vše zvládl, nastavil si průtok kyslíku na 5 litrů. Při broušení



Zdroj obrázku: archiv autorů

došlo od jisker ke vzplanutí kyslíku v nose, pacient zavřel oči, vytrhl brýle z nosu a upustil rozbrusku na zem. Ta přerázla přívodní kabel a vypadl proud a tím přestal proudit kyslík. Vše skončilo spáleninou s kyslíkovými brýlemi „zapečenými“ v nose. Autorka zdůraznila nutnost edukace pacientů s DDOT, upozornit na ohňová rizika, zejména kouření, vaření, svíčky, topení, používání vznětlivých materiálů a elektrické jiskření.

První blok přednášek zakončila J. Fuchsová (Dětské oddělení, Nemocnice Na Bulovce) přednáškou o vyšetření síly dechových svalů u dětí, doplněnou kazuistikou. Nedostatečná síla dechových svalů může vést k dušnosti, neefektivnímu kašli, různým respiračním onemocněním (astma, CHOPN atd.), neuromuskulárním onemocněním nebo gastroezofageální nemoci (GERD). Při vyšetření síly dechových svalů inspiračních i expiračních měříme maximální okluzní ústní tlaky. K tréninku na posílení svalové síly, vytrvalosti nádechových svalů můžeme použít nádechovou rehabilitační pomůcku Threshold IMT a na posílení výdechových svalů, usnadnění expektorace výdechovou rehabilitační pomůcku Threshold PEP. Přednáška byla doplněna kazuistikou dnes 15letého pacienta, který od dětství trpěl dušností, kašlem, bolestmi zad, byla mu stanovena diagnóza astmatu a GERD. I na intenzivní farmakologické léčbě příznaky neustupovaly. Ve 12 letech věku mu byla změřena síla dechových svalů, a především síla nádechových svalů byla velmi nízká (49 % n.h.). Pacient dostal nádechovou pomůcku Threshold IMT, kterou pravidelně používal 2–3× denně, chodil na rehabilitaci se zaměřením na posilování břišních svalů s nácvikem břišního dýchání. Po 9 měsících cvičení nekašle, dušnosti nemá, jen občas ho bolí záda. Síla nádechových svalů se zlepšila na 98 % n.h. a po dalším roce cvičení došlo k vymizení všech obtíží a k redukci farmakologické léčby astmatu, vysazení antirefluxní terapie.

Opolední blok přednášek zahájil odborný garant konference primář MUDr. V. Kašák (LERYMED Praha) přednáškou *Astma jako opakovaný náběh na zápal plic*. Pro stanovení diagnózy astmatu u dětí je důležitá podrobná anamnéza, spirometrie s BDT, event. s bronchokonstrikčním testem. Kazuistika popisuje téměř sedmiletou dívku, která asi dva roky trpí suchým kašlem. Dva měsíce před vyšetřením na našem oddělení, kam ji přivedla zoufalá matka bez doporučení dětského praktického lékaře, měla pneumonii vpravo, užívala 2× antibiotika. Skiagram hrudníku jí nebyl proveden, neměla teplotu, „jen“ neproduktivní kašel. Poslechové bylo dýchání s difúzními pískoty a vrzoty s maximem vpravo bazálně. Byla jí provedena spiro-

metrie s BDT, který byl signifikantně pozitivní, skiagram hrudníku s normálním nálezem a vyšetření FENO, které bylo v normě. Diagnóza byla asthma bronchiale lehké perzistující a pacientce byla nasazena antiastmatická léčba. Po 14 dnech telefonuje nadšená maminka, že dcera po dvou letech nekašle.

Co vše jsme schopni udělat, abychom se zničili byl název sdělení vrchní sestry Pneumologické kliniky FN Motol Mgr. J. Zelenkové. Uvedla 10 kazuistik pacientů, 10 bizarních příběhů, některé skončily kratší či delší hospitalizací a některé dokonce smrtí, a které si každopádně vyžádaly stovky hodin práce zdravotníků, které by mohly věnovat těm, kteří jsou nemocní ne vlastní vinou. Svou přednášku zakončila příběhem dědečka Michala Horáčka z 1. světové války a jeho citací: „Málem jsem se nedožil 25 let. Žít není samozřejmé. To, co není samozřejmé, je vzácné. A toho, co je vzácné, je dobré si vážit...“ a paní magistra na závěr dodává: „My zdravotníci víme, že život je vzácný“.

Následoval *Příběh jednoho bodyguarda*, který nám prezentovala J. Šimoničková (Synlab Praha). Kazuistika popisuje nyní 58letého pacienta, který od 1. roku života trpí na obstrukční bronchitidu, v alergologické ambulanci je sledován od dvou let věku. V předškolním věku byl 10× hospitalizován pro astma, 4× podstoupil lázeňskou léčbu, celkem strávil mimo domov ve zdravotnickém zařízení 343 dní! Ve školním věku byl hospitalizován ještě 5×. Od 34 let věku byl sledován na alergologii Nemocnice Na Homolce, nyní Synlab Czech s.r.o., s diagnózou středně těžké perzistující astma pod plnou kontrolou. Je nekuřák, s výbornou compliance k léčbě, sportovec. Ve 47 letech změnil zaměstnání, ze spojového technika se změněnou pracovní schopností se stal bodyguard. Podle jeho slov za to, že dobře dýchá, vděčí prof. V. Špičákovi a doc. V. Petru, v jehož péči je dosud.

Odbornou část konference zakončila L. Cesneková (AlergoCentrum Šumperk), která se snažila odpovědět na otázku *Existuje alergie na práci?* Prezentovala příběh 17leté pacientky, s EIA (Exercise Induced Anaphylaxis) – námahou vyvolané anafylaxe. Je to vzácná, potencionálně život ohrožující reakce, jejíž příznaky a léčba jsou stejné jako u jiné anafylaxe. Diagnóza je stanovena na základě anamnézy a klinických příznaků. Pacientka udávala náhle vzniklé kopřivky na horních končetinách a v obličeji, úporné svědění, pocit ztíženého dýchání, pocení, pocit slabosti až mdloby. První reakce byly na brigádě v pekárně, další při hodinách tělocviku a každá další reakce byla intenzivnější a delší. Není to tedy alergie na práci, ale EIA.

Kazuistiky, resp. příběhy našich pacientů jsou vždy pro posluchače zajímavé, stejně tak tomu bylo i na naší konferenci. Svědčily o tom ticho v sále při přednáškách a bohatá diskuse po nich.

Eva Kašáková
Oddělení respiračních nemocí
LERYMED spol. s r.o.
Mašovická 479/17
142 00 Praha 4

Studie FULFIL

Účinnost a bezpečnost triple terapie u pacientů s CHOPN

Současné strategie léčby stabilní CHOPN do značné míry preferují duální bronchodilatační léčbu pomocí LABA/LAMA. Léčba kombinací IKS/LABA je doporučována především pacientům s fenotypem častých exacerbací a překryvem CHOPN a astmatu.^{4,5,6}

V reálné praxi řada pacientů s CHOPN, kteří měli původně předepsány LABA nebo kombinaci LABA/IKS či LAMA/IKS, má po dvou letech terapie nasazenu již trojkombinační (triple) terapii. Podle některých výzkumů se ve Velké Británii jedná o 39–46 % pacientů, v USA o 25 %.^{1,7,8} GOLD strategie 2019 konstatuje, na základě závěrů studií, že triple terapie IKS/LAMA/LABA má potenciál zlepšit plicní funkce, symptomy a snižovat riziko exacerbací ve srovnání s kombinací IKS/LABA, LABA/LAMA nebo monoterapií LAMA.⁹

Srovnáním účinnosti a bezpečnosti jednou denně podávané triple terapie flutikason furoát/umeclidinium/vilanterol v jediném dávkovači (Ellipta) vůči dvakrát denně podávané duální terapii kombinací budesonid/formoterol se zabývala studie FULFIL. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou klinickou studii.

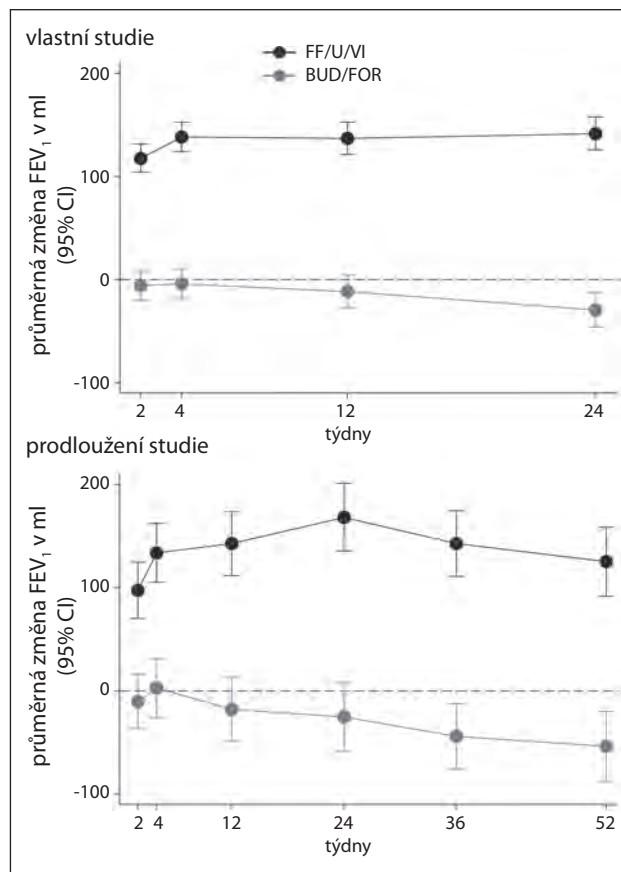
Studie zahrnula pacienty s CHOPN (skupina D) ve věku nad 40 let, kteří měli FEV₁ pod 50 % n.h. a skóre v COPD Assessment Test (CAT) nad 10, nebo pacienty s FEV₁ do 80 % n.h., CAP nad 10 a nejméně dvěma středně závažnými nebo jednou závažnou exacerbací CHOPN v posledním roce. Vyřazeni byli pacienti s astmatem, pneumonií nebo v exacerbaci CHOPN.¹

Nemocní byli randomizováni k 24týdenní léčbě buď jednou denně podávanou triple terapií flutikason furoátu/umeclidiniuma/vilanterolu (FF/U/VI) v dávce 100 µg/62,5 µg/25 µg podávané v inhalátoru Ellipta, nebo k dvakrát denně podávané kombinací budesonid/formoterol (BUD/FOR) v dávce 400 µg/12 µg v dávkovači Turbuhaler, dále pak také k léčbě placebem jednou denně (v inhalátoru Ellipta) a placebem dvakrát denně (v inhalátoru Turbuhaler). Za komparátor byla zvolena kombinace budesonidu s formoterolem pro jeho vysokou četnost užití v léčbě CHOPN. První fáze studie trvala 24 týdnů a absolvovalo ji 1 810 pacientů, extenze studie pokračovala do 52. týdne (430 pacientů).¹

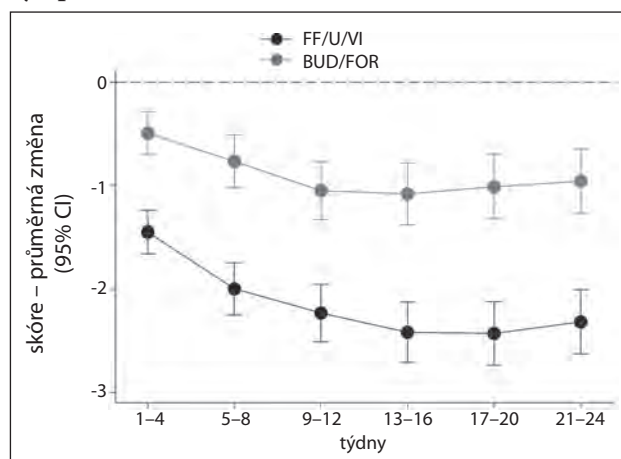
Primárním cílem bylo ověřit efektivitu triple terapie vůči srovnávané terapii na plicní funkci (změna FEV₁ za 24 týdnů studie) a se zdravím spojenou kvalitu života pacientů (St. George Respiratory Questionnaire – SGRQ skóre).¹

Výsledky prokázaly statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) mezi skupinami v parametru FEV₁ i ve skóre SGRQ. Skupina užívající triple terapii měla po 24 týdnech studie FEV₁ vyšší o 142 ml (95% CI 126–158), ve skupině užívající kombinaci IKS/LABA došlo ke snížení průměrného FEV₁ o 29 ml (95% CI -46 – -13). Rozdíl v FEV₁ tak mezi skupinami činil průměrně 171 ml. Obě skupiny pacientů vykázaly snížení skóre SGRQ, v případě triple terapie došlo ke zlepšení tohoto skóre kvality života o 6,6 bodů (95% CI -7,4 – -5,7) a pro terapii kombinací

Obr. 1: Průměrná změna FEV₁ ve 24. a 52. týdnu studie¹



Obr. 2: Průměrná změna v hodnocení Respiratory Symptom Score¹



BUD/FOR pak o zlepšení o 4,3 bodu (95% CI -5,2 – -3,4). Rozdíl mezi skupinami ve prospěch triple terapie (o 2,2 bodu) byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Obdobné výsledky se pak projeví v pokračování studie do 52. týdne.¹

Z vedlejších cílů studie prokázala kombinace FF/U/VI přepočtenou roční míru rizika středně závažné až závažné exacerbace CHOPN 0,22 oproti 0,34 pro kombinaci BUD/FOR. Tato 35% redukce rizika exacerbace byla statisticky signifikantní ($p = 0,002$). Snížení rizika bylo prokázáno také pro všechny stupně závažnosti exacerbací společně a hospitalizaci pro exacerbace.

Bezpečnostní profil kombinovaných preparátů odrážel známý bezpečnostní profil jednotlivých komponent těchto léků.

Trojkombinační (triple) léčba flutikason/umeclidinium/vilanterol v jediném aplikátoru prokázala ve studii FULFIL u pacientů se stabilní CHOPN signifikantně lepší účinnost oproti kombinační léčbě IKS/LABA pomocí budesonidu s formoterolem.

Literatura

1. Lipson, D. A., Barnacle, H., Birk, R. et al. FULFIL trial: Once-daily triple therapy for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 4: 438–446, 2017.
2. A comparison study between the fixed dosed triple combination of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol trifenatate (FF/UMEC/VI) with budesonide/formoterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). NCT02345161. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345161>) [cit. 30. 5. 2019]
3. Tashkin, D. P., Taube, Ch. Triple therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease management. Are our expectations fulfilled? *Am J Respir Crit Care Med* 196, 4: 402–404, 2017.
4. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. (online: <https://goldcopd.org>) [cit. 30. 5. 2019]
5. Bártů, V. Nové guidelines GOLD 2017 pro chronickou obstrukční plicní nemoc. *Medicína pro praxi* 18, 2: 182–185, 2017.
6. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (revize květen 2016). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 30. 5. 2019]
7. Wurst, K. E., Punekar, Y. S., Shukla, A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One* 9: e105296, 2014.
8. Simeone, J. C., Luthra, R., Kaila, S. et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 73–83, 2016.
9. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A guide for health care professionals. 2019 edition. (online: <http://goldcopd.org>) [cit. 30. 5. 2019]

Karel Vízner

upoutávka

11. slovenská konference cystické fibrózy

29.–30. listopad 2019, Dolný Smokovec

Téma:

- Nové terapie pro CF, genetika, preimplantační dg.
- Slovenský CF registr
- Respirační fyzioterapie a CF
- Možnosti ATB terapie u CF
- Význam výživy v léčbě CF
- Různé

Hlavní organizátor:

Slovenská Asociácia Cystickej Fibrózy (CF Asociácia)

Spoluorganizátor:

NUDTaRCH Dolný Smokovec

Organizačně-technické zabezpečení:

Slovenska Asociácia Cystickej Fibrózy (CF Asociácia)



Informace: www.cfkongerencia.sk

John Scott Haldane

3. 5. 1860 – 15. 3. 1936

John Burdon

Sanderson Haldane

5. 11. 1892 – 1. 12. 1964

Tentokrát do našeho seriálu zařazujeme otce a syna – anglický fyziolog John Scott Haldane (na fotografii) se zabýval především problémy dýchání a jeho syn – anglický genetik John Burton Sanderson Haldane – se věnoval zejména možnostem využití statistických metod v biologii, genetice a biometrii.

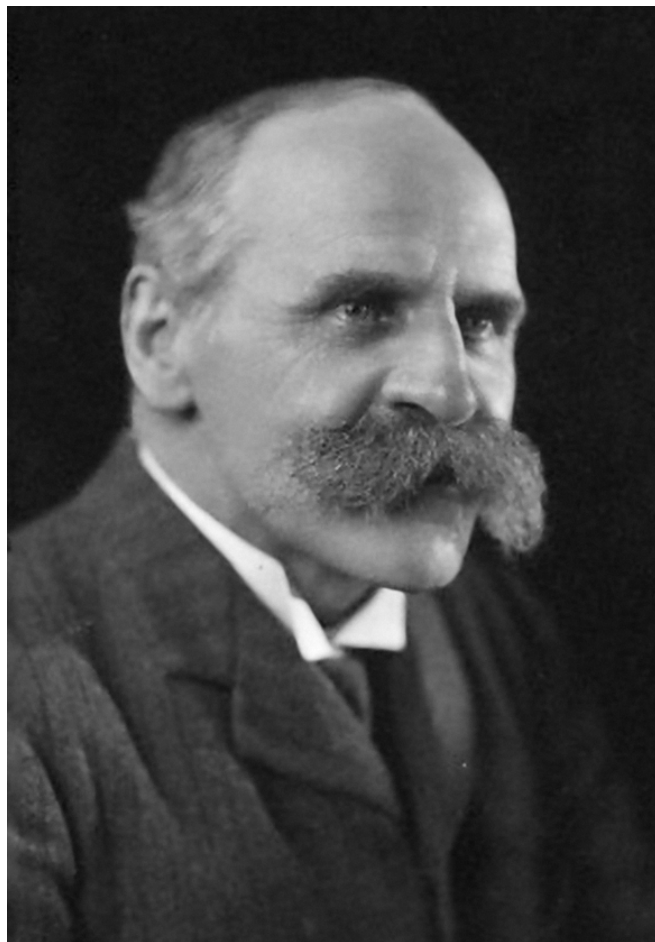
Nancy Duinová a Jenny Sutcliffová ve své publikaci *Historie medicíny* uvádějí, že oba Haldanové v sobě spojovali nejlepší tradice vědy 19. století se změnami a nadějemi, jež s sebou přinášelo 20. století. I když byli specialisty ve značně odlehlých disciplínách, oba se vyznačovali používáním nejlepších vědeckých metod, intelektuální zvědavostí a neobyčejnou odvahou k experimentům na sobě samých. Mottem jejich rodiny ostatně bylo: „*Snášej utrpení*“. Nechme se v dalším vyprávění vést těmito výše uvedenými autorkami.

Věnujme se tedy podle časové posloupnosti nejprve otci. **John Scott Haldane** se narodil v hlavním městě Skotska Edinburghu v bohaté a společensky významné rodině. Úspěšně vystudoval lékařskou fakultu na univerzitě v rodném městě. Již na začátku své lékařské kariéry byl fascinován respirací – zajímalo jej, jakým způsobem lidský organismus dýchá a jaký je osud vdechovaných plynů.

V roce 1893 provedl řadu experimentů na sobě a svých spolupracovnících. Při jednom z těchto pokusů se uzavírali do vzduchotěsné bedny, které říkali „rakev“, až na osm hodin. Dýchali potom dvakrát rychleji než normálně uzavřený vzduch a dělali si poznámky o tělesných reakcích. Podobnými pokusy Haldane zjistil, že dýchání je řízeno především nervovými buňkami v mozkovém respiračním centru, a že tyto buňky jsou citlivé i na malé změny obsahu oxidu uhličitého v krvi.

Potom svou pozornost obrátil na problémy s dýcháním při různých zaměstnáních. V roce 1895 vyšetřoval vážnou nehodu, při které zahynulo pět dělníků v londýnské kanalizaci, když byli téměř okamžitě omámeni jedovatými plyny v hluboké šachtě. Když sestoupil do šachty, aby odebral vzorky vzduchu a splašků, zjistil, že v kanálech za určitých podmínek vzniká velmi jedovatý sirovodík – „kanalizační plyn“ – a doporučil větrání a používání bezpečnostního lana, kterým měl být každý pracovník zajištěn.

Další oblastí jeho zájmu byly uhelné doly, kde zjistil, že oxid uhelnatý v důlním plynu (směsi oxidu uhelnatého, oxidu uhličitého a dusíku) ohrožuje horníky mnohem více než následky výbuchů. Znovu prováděl pokusy sám na sobě. Zjistil následující skutečnosti: „*Při 7 % (kyslíku ve vzduchu) se obvykle objevuje*



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

dušnost spojená s bušením srdce, tvář dostává šedomodrou barvu. V této fázi se myšlení stává zmateným“. Tato duševní pomatenost ho vedla k tomu, že své rodině posílal jeden telegram za druhým, přičemž ve všech byla napsána stále stejná slova: „*Všechno v pořádku*“.

Mezi mnoha doporučeními, která na základě svých pokusů formuloval, mělo jedno okamžitý praktický efekt: „*Vzhledem k obtížnému rozpoznání jedovatých koncentrací tohoto plynu (oxidu uhelnatého) běžnými prostředky navrhuji používat malá teplokrevná zvířata (myš nebo malého ptáčka) jako indikátor CO*“.

Haldane dále zjistil, že oxid uhelnatý je vázán hemoglobinem v krvi 300× silněji než kyslík. Zavedl také důmyslné metody měření krevních plynů a vynalezl i předchůdce hemoglobinometru a analyzátoru krevních plynů, přístrojů nyní rutinně používaných v lékařské praxi. Na základě svých pokusů sestavil přístroj pro měření vlivu koncentrací oxidu uhličitého a kyslíku na dýchání u lidí za různých podmínek. Jeden dobrovolník dýchal do vaku naplněného normálním vzduchem, druhý dýchal do vaku naplněného čistým kyslíkem. Když začali ztrácet vědomí, pokus byl ukončen a byla změřena koncentrace jednotlivých plynů.

Dále zkoumal chorobu z dekomprese (kesonovou nemoc), kterou trpí potápěči pracující ve velké hloubce. Dnes používané kompresní a dekompresní tabulky vycházejí z jeho práce. Navíc

se zabýval účinky vysoké okolní teploty na organismus, a stal se tak „otcem solné tablety“, kterou doporučil k náhradě solí ztracených nadměrným pocením.

Přejdeme nyní plynule od otce k synovi. **John Burdon Sanderson Haldane** začal svému otci pomáhat ve svých třech letech, když mu poskytl vzorky krve k pokusům. V osmi letech již zapisoval čísla, která jeho otec odečítal ze svého analyzátoru plynů. S otcem ale nejbližší spolupracoval během studií na prestižní škole v Etonu (kde byl nemilosrdně šikanován). Potápěl se při výzkumu dekompresní choroby a sledoval pracovní podmínky v dolech.

Při jedné takové inspekci v dole v severním Staffordshire vstoupili do úseku chodby, ve které byl důlní plyn. Mladý Haldane později napsal: *„Když mi otec chtěl demonstrovat následky vdechování důlního plynu, řekl mi, abych vstal a recitoval řeč Marca Antonia ve Shakespearově Juliu Caesarovi, která začíná slovy: „Přátelé, Římané, občané“. Brzy jsem začal lapat po dechu a když jsem se dostal asi k „šlechetnému Brutovi“, podlomily se mi nohy a upadl jsem na zem, kde byl vzduch pochopitelně v pořádku. Tak jsem se naučil, že důlní plyn je lehčí než vzduch“.*

V roce 1911 začal mladý Haldane studovat matematiku na slavné univerzitě v Oxfordu, ale protože – jak se později vyjádřil – „nikdo nedokázal tento předmět studovat déle než pět hodin denně a zůstat duševně zdrav“, strávil spoustu času na přednáškách zoologie. Nebyla to ale jeho první zkušenost se studiem živé přírody.

Již o 10 let dříve, v roce 1901, když mu bylo osm let, ho otec vzal na přednášku o právě znovuobjevené práci našeho přírodovědce **Gregora Mendela** (1822–1884), objevitele zákonů dědičnosti. Přes svůj útlý věk si všechno zapamatoval a v 15 letech se pokusil uplatnit Mendelovy zákony v praxi křížením morčat, které chovala jeho sestra Naomi – brzy jich bylo 300 (!). Přečetl všechnu literaturu z oboru a v době studia zoologie na univerzitě v Oxfordu objevil zásadu genetické vazby, při které

se některé vlastnosti dědí společně, pravděpodobně proto, jak usoudil, že jsou jejich geny umístěny blízko sebe na stejném chromozomu. V roce 1912 na toto téma publikoval vědecký článek a od té doby je genetická vazba důležitou součástí genetiky.

Ve stejném roce publikoval spolu s otcem a dalším spolupracovníkem v časopisu *Journal of Physiology* článek o tom, jak hemoglobin váže kyslík; doplnil do něj složitou matematickou analýzu. Přestoupil také ze studia matematiky na literaturu a filosofii. Jeden z největších duchů vědy 20. století tak nezískal titul v žádném přírodovědném oboru.

Během své dlouhé a plodné kariéry Haldane úspěšně spojil darwinismus a mendelovskou genetiku; jeho kniha *Příčiny evoluce* z roku 1932 se stala milníkem v rozvoji populační genetiky. V mnoha oborech vykonal průkopnickou práci: jako první zkoumal biochemickou podstatu funkce genů, genetickou kontrolu působení enzymů, počítal rychlost genových mutací, vytvořil mapy lidských chromozomů na základě genetické vazby a analyzoval rodokmeny, aby pochopil různé typy dědičnosti.

Navíc byl – na rozdíl od svého otce – velkým popularizátorem vědy a celý život vyznával marxismus. Jeho sestra, spisovatelka **Naomi Mitchisonová**, o tom napsala: *„Vyrůstali jsme ve velmi stimulujícím prostředí a můj bratr se asi proto zaměřil na přírodní vědy, a to na ty, které mohou nejspíše pomoci lidem“.* Haldane mladší byl také známým výstředníkem s arogantními sklony. V roce 1956 na protest proti stalinskému zasahování do vědy vystoupil z komunistické strany. Ve stejném roce na protest proti britské úloze v tzv. „suezské krizi“ a veden snahou po životě v teplém podnebí (prohlásil tehdy: *„60 let jsem musel nosit ponožky, už toho mám dost“*) emigroval do Indie. Za sedm let tam zemřel a své tělo odkázal lékařské vědě.

Mgr. Josef Švejnoha

XXIII. HRADECKÉ PNEUMOLOGICKÉ DNY

Univerzita Hradec Králové

26.–27. dubna 2019



Doc. M. Teřl v diskusi



Předsedkyně ČAS prof. M. Vašáková a prezident kongresu doc. V. Koblížek



Prof. Z. Temesgen z Mayo Clinic přednášel na téma tuberkulóza



Dr. V. Sedlák prezentoval novou mobilní aplikaci pro astmatiky a jejich lékaře



Pohled do výstavních prostor