KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání



Číslo 1 Ročník 16 2019

GEUM

Obsah

KAZUISTIKY
V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

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

Ročník 16.
Číslo 1
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 Tkáčová, 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 Vízner
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 Vízner
e-mail: geum@geum.org

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

Fotografie na obálce
Shutterstock
(buňky nádoru v 3D zobrazení)

Editorial 1

Gabriela Krákorová, Jan Aubrecht, Eva Ferdová, Jarmila Kydlíčková, Ondřej Hes, Miloš Pešek
Překvapivá duální příčina plicních granulomů 6

Aktualita z klinických studií
Benralizumab (Fasenra) ve studii CALIMA 10

Marta Sobotková, Jan Cihlář
Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin 12

Studie z reálné klinické praxe
Metaanalýza studií z reálné klinické praxe 15

Leona Koubková
Kazuistiky pacientů léčených osimertinibem 18

Aktualita z klinických studií
Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu 22

Zdeněk Coufal
Rychlá progrese plicní hypertenze 25

Obsah

Aktualita z klinických studií
ACARIZAX ve studii MERIT – zlepšení symptomů rinokonjunktivitidy a snížení potřebné farmakoterapie 29

Lenka Sedláčková, Jana Slavíčková
Alergie na omeprazol 32

Aktualita z klinických studií
Srovnání efektivity bilastinu a dalších antihistaminik 2. generace pro snížení kožních alergických projevů 36

Magdalena Herknerová
Nazální hyperreaktivita ve zkratce 39

Překvapivá duální příčina plicních granulomů

Gabriela Krákorová[1], Jan Aubrecht[1], Eva Ferdová[2], Jarmila Kydlíčková[3], Ondřej Hes[4], Miloš Pešek[1]

[1]Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň
[2]Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň
[3]Klinika infekčních chorob a cestovní medicíny, FN Plzeň
[4]Šiklův ústav patologie, FN Plzeň

Souhrn

Granulomatózní plicní proces má celou řadu příčin, mezi něž patří infekční, nádorová onemocnění, reakce na organické prachy a chemikálie. Granulom vzniká také u některých imunitních aberací (sarkoidóza), ale i u jiných stavů.
Autoři předkládají raritní pozorování, kdy u pacientky byla zjištěna dvojí, odlišná příčina granulomů. Jednalo se o koincidenci parazitárního postižení plic a aviární mykobakteriózy.

Klíčová slova
- granulom
- Langhansovy buňky
- Mycobacterium avium
- plicní parazitární onemocnění
- škrkavka

Summary

A surprising dual cause of pulmonary granulomas
Granulomatous pulmonary disease has many possible causes, including infectious and cancer illnesses, reactions to organic dust and chemicals. Granuloma can also occur in some immune aberrations (sarcoidosis) and other conditions.
The authors present a rare observation of a patient diagnosed with two different causes of granulomas. It was a coincidence of parasitic lung disease and avian mycobacteriosis.

Krákorová, G., Aubrecht, J., Ferdová, E., Kydlíčková, J., Hes, O., Pešek, M. Překvapivá duální příčina plicních granulomů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 6–9, 2019.

Keywords
- granuloma
- Langhans giant cells
- Mycobacterium avium
- parasitic lung disease
- ascariasis

Úvod

Granulomatózní plicní proces je pro klinického lékaře diagnostickou výzvou. Granulom (*granulum* = zrnko) je charakterizován fokální agregací imunitních buněk. Obsahuje epiteloidní buňky neboli epiteloidní histiocyty (což jsou aktivované makrofágy), mnohojaderné Langhansovy buňky a lymfocyty. Langhansovy buňky alias buňky Langhansova typu (s typicky podkovovitým uspořádáním jader na buněčné periferii) vznikají splynutím buněk epiteloidních. S tímto typem „zrnek" se můžeme setkat u infekčních onemocnění (způsobených mykobakteriemi, plísněmi atd.), u nádorových chorob, může jít o reakci na organické prachy (pneumokoniózy, silikóza atp.) a chemikálie, o imunologické aberace (sarkoidóza, granulomatóza s polyangiitidou – dříve Wegenerova granulomatóza), ale i u jiných stavů (dermoidní cysta, reakce na chemoterapii a radioterapii).[1]

Kazuistika

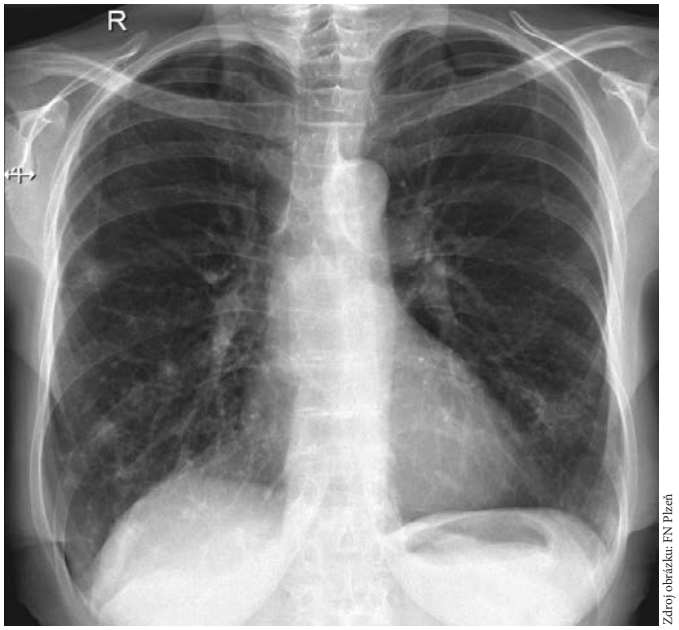
73letá nemocná byla v říjnu 2017 vyšetřována na 1. interní klinice Fakultní nemocnice v Plzni pro opakované synkopální stavy. Příčinou synkop byl následně diagnostikovaný atrioventrikulární (AV) blok II. stupně, intermitentně III. st., a nemocné byl implantován trvalý kardiostimulátor. Dále byla jako náhodný nález zjištěna bilaterální plicní nodulární ložiska, v terénu bronchiektázií, a infiltrát podezřelého tvaru ve středním laloku (obr. 1 a 2). Bylo doporučeno vyšetření pneumologem.

Nemocná byla poprvé na Klinice pneumologie a ftizeologie na ambulantní návštěvě dne 17. října 2017. Z rodinné anamnézy bylo významné stonání u tety, která prodělala tuberkulózu a s níž byla nemocná opakovaně v kontaktu. Otec nemocné zemřel na karcinom střev. Kromě výše uvedených diagnóz se pacientka léčila pro arteriální hypertenzi, hyperlipidemii, demenci s delirantními stavy při prokázané atrofii mozku a mozečku.

Při vyšetření byla nemocná oběhově i ventilačně stabilní, fyzikální nález bez pozoruhodností. Základní biochemické parametry včetně CRP byly v normě. Krevní obraz a diferenciální rozpočet byly rovněž v mezích normy. Sputum na nespecifickou flóru bylo kultivačně negativní. S ohledem na anamnestický údaj tuberkulózy (TBC) v rodině bylo u nemocné rovněž pomýšleno na toto onemocnění. Mikroskopické vyšetření sputa, barvení dle Ziehl-Neelsena, bylo negativní. Bylo založeno kultivační vyšetření na *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*. Negativní byl i výsledek krevního tuberkulózního IGRA testu (interferon-γ release assay), QuantiFERON TB Gold. Bylo provedeno základní spirometrické vyšetření a vyšetření transfer faktoru – obojí bylo v mezích normy.

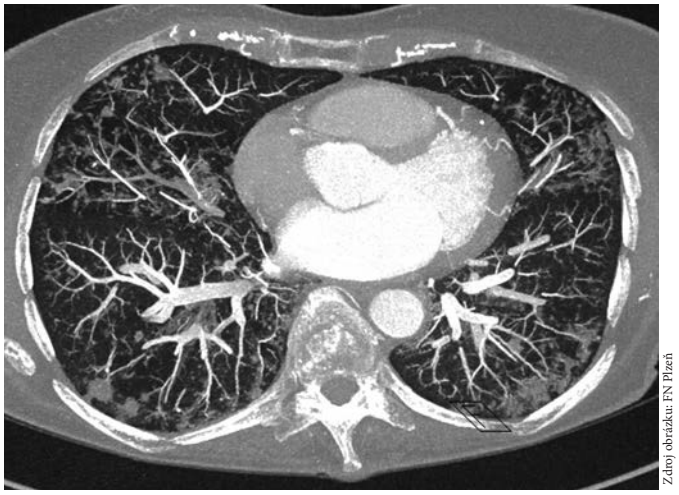
Následně nemocná absolvovala bronchoskopické vyšetření s cílenými odběry – na nespecifickou a specifickou floru, MTB

Obr. 1: Zadopřední skiagram hrudníku, 6. 10. 2017: nodulární plicní ložiska vpravo, měkký infiltrát v levém dolním plicním poli



Zdroj obrázku: FN Plzeň

Obr. 2: CT hrudníku a břicha, 10. 10. 2017: vícečetná nodulární ložiska v obou plicních křídlech, nejspíše chronické zánětlivé změny v terénu bronchiektázií, ve středním laloku infiltrát podezřelého tvaru



Zdroj obrázku: FN Plzeň

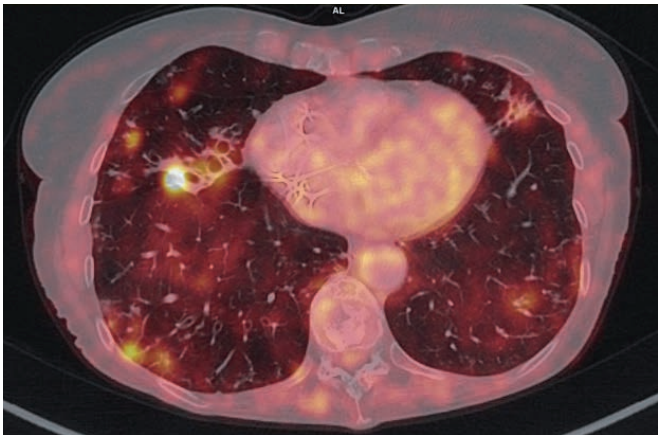
Ziehl Franz (1857–1926) – německý bakteriolog. Stal se profesorem na univerzitě v Lübecku. Ve spolupráci s patologem F. Neelsenem vyvinul Ziehl-Neelsenovo barvení, které se používá k průkazu acidorezistentních bakterií.

Neelsen Friedrich C. A. (1854–1898) – německý patolog. Medicínu vystudoval na univerzitě v Lipsku a na Institutu patologie v Rostocku se stal profesorem. Později zastával místo primáře ve známém Institutu patologie drážďanské technické univerzity. Ve spolupráci s bakteriologem F. Ziehlem vyvinul Ziehl-Neelsenovo barvení, metodu užívanou k průkazu acidorezistentních bakterií. Zemřel v pouhých 44 letech. K takto časné smrti mohl přispět i jeho mnohaletý bakteriologický výzkum.

(zdroj informací: archiv redakce)

včetně PCR (polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce), plísně včetně aspergilového antigenu. Intrabronchiální nález byl normální, uvedené odběry na bakteriologii byly negativní. Léze nebyly dosažitelné biopsií pod CT kontrolou, proto byla navržena verifikace procesu chirurgickou cestou. Předoperačně bylo indikováno PET/CT vyšetření trupu, kde se nález zásadně nelišil od prvotního nálezu na CT (obr. 3).

Obr. 3: PET/CT trupu, 14. 12. 2017
a) 18F-FDG-PET/CT



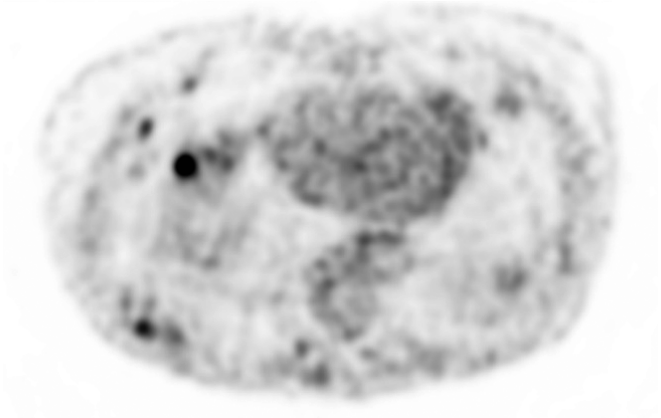
Zdroj obrázku: FN Plzeň

b) HRCT



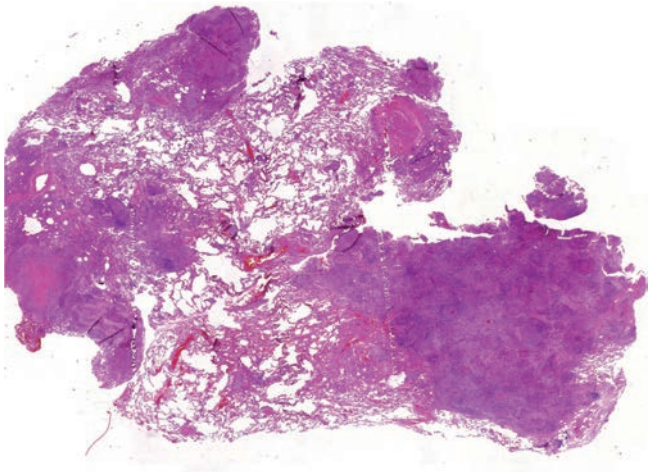
Zdroj obrázku: FN Plzeň

c) ^{18}F-FDG-PET



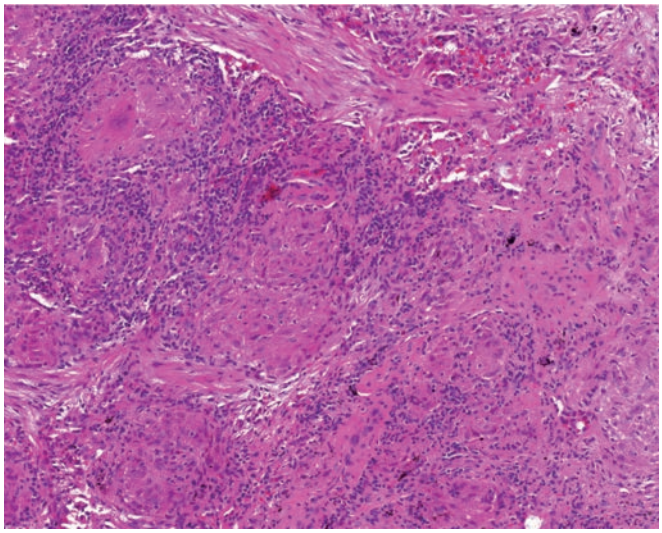
Zdroj obrázku: FN Plzeň

Obr. 4: Plicní parenchym s jasně patrnými granulomy. HE



Zdroj obrázku: FN Plzeň

Obr. 5: Granulom tvořený histiocytárními elementy včetně obrovských mnohojaderných buněk. HE



Zdroj obrázku: FN Plzeň

Dne 25. ledna 2018 proběhla diagnostická chirurgická operace. Byla provedena klínovitá resekce ze středního laloku a pravého dolního plicního laloku. Makroskopicky nalezl operatér drobná „krémová" ložiska a materiál odeslal na histopatologické vyšetření a na mikrobiologické pracoviště TBC diagnostiky. Patolog makroskopicky popsal bělavé uzlíky, agregované do útvaru 2×1×0,5 cm. Mikroskopicky pak nález vykazoval obraz granulomatózní reakce, kdy v centru těchto granulomů byly patrné parazitární útvary odpovídající snad oblým červům. Organismy byly nepochybně uhynulé a regresivně změněné (obr. 4, 5).

V pooperačním období bylo provedeno kultivační vyšetření stolice na parazity, které bylo negativní. Pacientka byla bez systémové eozinofilie. Dle konzultace infektologa, který předpokládal, že se nejpravděpodobněji jednalo o škrkavky, bylo doporučeno přeléčení mebendazolem.

Překvapivým nálezem byly výsledky PCR testů. Byla zjištěna pozitivita PCR z resekátu na *Mycobacterium tuberculosis hominis*, kdy byla ale shoda jen v některých sekvencích. Následně 22. den kultivace hlásil mikrobiolog kultivační pozitivitu na *Mycobacterium avium*. Imunodeficit prokázán nebyl, ani buněčné, ani protilátkové imunity. Byl nalezen pouze pozitivní eozinofilní kationický protein, ECP – 69,8 µg/l (norma do 24 µg/l). Dne 10. května 2018 byla u nemocné zahájena léčba antituberkulotiky dle citlivosti, kombinací klarithromycin, rifampicin, ethambutol. Průběh léčby byl komplikován těžkou klostridiovou enterokolitidou (*Clostridium difficile*, CD). Nemocná prodělala celkem tři ataky. Byla léčena vankomycinem, fidaxomicinem a opakovanými transplantacemi stolice. Léčba aviární mykobakteriózy musela být pozastavena.

Od 26. července 2018 byla znovu zahájena léčba kombinací azithromycin, rifampicin, ethambutol. K léčbě byly přidávány „zdravé" kvasnice, *Saccharomyces boulardii*, jako prevence CD kolitidy. Léčbu nemocná k termínu poslední kontroly 6. ledna 2019 tolerovala a její stav byl stabilizován.

Diskuse

Mycobacterium avium je netuberkulózní mykobakterie, patřící mezi atypické mykobakterie. Dalšími častějšími zástupci z této skupiny, se kterými se můžeme jako s původci onemocnění u lidí setkat, je *M. intracellulare, M. xenopi* a *M. kansasii*. Jde o kmeny obligatorně patogenní. Jedinci, kteří mykobakteriózou onemocní, jsou většinou nemocní imunodeficientní či nemocní s preexistujícím plicním onemocněním (s cystickou fibrózou, bronchiektáziemi, CHOPN apod.). Abychom mohli onemocnění uzavřít jako mykobakteriózu plic, je nutný opakovaný kultivační průkaz (min. dva pozitivní vzorky sputa) plus korelát na zobrazovacích metodách (infekční fokus na RTG, CT). Anebo pozitivní kultivační a histologický nález. Léčba mykobakteriózy je obtížná. Tyto patogeny jsou často rezistentní na základní antituberkulotika a je potřeba použít léky rezervní. Kombinovaná léčba trvá minimálně 12 měsíců od poslední pozitivity.

K nákaze škrkavkou dětskou (*Ascaris lumbricoides*) dochází fekálně-orální cestou. U nemocného jedince klade škrkavka obrovské množství vajíček denně. Vajíčka se dostávají s výkaly na rostliny a zeleninu. Vajíčka z neomyté stravy se pak u dalšího

Langhans Theodor (1839–1919) – německý patolog. Medicínu studoval na univerzitě v Heidelbergu a v Göttingenu (u F. G. J. Henleho), v Berlíně (u R. Virchowa) a Würzburgu, kde se nakonec stal asistentem F. von Recklinghausena. Později přednášel na univerzitách v Marburgu a Giessenu. V letech 1872–1912 byl profesorem patologie na univerzitě v Bernu. Objevil vícejaderné buňky v cytotrofoblastu placenty, které dnes nesou jeho jméno.

Wegener Friedrich (1907–1990) – německý patolog. Praxi začal na Vratislavské univerzitě, známým se stal zejména pro popis vzácné formy vaskulitidy (1936), od poloviny 20. století nazývané Wegenerova granulomatóza (WG), v současnosti granulomatóza s polyangiitidou. Wegener byl roku 1989 Americkou společností hrudních lékařů (ACCP) vyznamenán cenou Master clinician, avšak v roce 2000 se zjistilo, že W. působil během 2. světové války v lodžském židovském ghettu a snad se podílel i na pokusech s vězni z koncentračních táborů. ACCP proto udělení ceny odvolala.

(zdroj informací: archiv redakce)

člověka dostávají do zažívacího traktu. Z tenkého střeva pak vylíhlé larvy cestují krví do jater a plic, vykašláváním jsou spolknuty a následně dozrávají ve střevě. Označují se termínem larva migrans. Tento cyklus trvá 30 dní.

Problematika koincidence helmintóz a mykobakteriózy není v literatuře detailněji zachycena. Zato je věnována pozornost koincidenci tuberkulózy a helmintóz, zejména v zemích s vysokým výskytem obou onemocnění. Imunitní odpověď na extracelulární helminty (Th2 imunitní odpověď) a intracelulární mykobakterie (Th1 imunitní odpověď) je naprosto protichůdná, a proto by bylo možno očekávat, že koincidence obou onemocnění vzájemně negativně ovlivňuje jejich průběh. Toto ale není z dostupné literatury příliš zřejmé. Zásadní jsou data ze studie z Jižní Indie, v rámci níž bylo longitudinálně v desetiletém období sledováno více než 5 000 osob. Tato studie prokázala, že současná helmintóza neovlivňuje riziko přechodu latentní TBC (stav, kdy nemocný je pouze nakažen, ale nemá manifestní onemocnění a není infekční) v onemocnění manifestní. Rovněž bylo zjištěno, že souběh helmintózy a tuberkulózy neovlivňuje tíži tuberkulózní infekce.[2] Jakkoliv byla studie kvalitně navržena s ohledem na hodnocení tíže a progrese TBC, její limitací je fakt, že detekce helmintózy byla vyšetřována pouze na počátku (a tudíž nepočítala s tím, že někteří nemocní mohou tuto infekci získat i během sledování). Hlavní vliv, kterou má helmintóza ve vztahu k TBC, je ovlivnění efektu BCG vakcinace. Bylo doloženo, že střevní parazité díky posunu imunity směrem k Th2 odpovědi snižují odpověď na BCG vakcinaci.[3,4]

Závěr

V kazuistice je prezentována neobvyklá koincidence postižení plic helmintózou a aviární mykobakteriózou. U nemocné bez průkazu defektu imunity lze spekulovat, že právě helmintóza mohla být příčinou rozvoje plicní mykobateriózy.

Literatura

1. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017.
2. Chatterjee, S., Kolappan, C., Subramani, R. et al. Incidence of active pulmonary tuberculosis in patients with coincident filarial and/or intestinal helminth infections followed longitudinally in South India. PLoS One 9, 4: e94603, 2014.
3. Ferreira, A. P., Aguiar, A. S., Fava, M. W. et al. Can the efficacy of bacille calmette-guérin tuberculosis vaccine be affected by intestinal parasitic infections? J Infect Dis 186, 3: 441–442, 2002.
4. Elias, D., Akuffo, H., Pawlowski, A. et al. Schistosoma mansoni infection reduces the protective efficacy of BCG vaccination against virulent Mycobacterium tuberculosis. Vaccine 23, 11: 1326–1334, 2005.

prim. MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: krakorova@fnplzen.cz

aktualita z klinických studií

Benralizumab (Fasenra) ve studii CALIMA

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 CALIMA hodnotila bezpečnost a účinnost benralizumabu jako přídatné terapie u pacientů 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 přídavná udržovací léčba dospělých pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, kteří nejsou adekvátně kontrolováni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů.[4]

CALIMA byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická a mezinárodní (303 pracovišť v 11 zemích) klinická studie fáze III. Zahrnula pacienty ve věku 12–75 let s astmatem léčeným středními (ekvivalent nad 250 µg flutikasonu) nebo vysokými dávkami (ekvivalent alespoň 500 µg flutikason propionátu) inhalačních kortikosteroidů a dlouze působících beta$_2$-agonistů (IKS + LABA) minimálně v posledním roce a současně dvěma a více exacerbacemi astmatu za poslední rok. Dodatečnými vstupními kritérii byly vysoké dávky IKS v posledních třech měsících, FEV$_1$ do 80 % n.h. (u dětí ve věku 12–17 let do 90 % n.h.) a postbronchodilatační reverzibilita FEV$_1$ nad 12 % nebo více než 200 ml. 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 56 týdnů.[1,2]

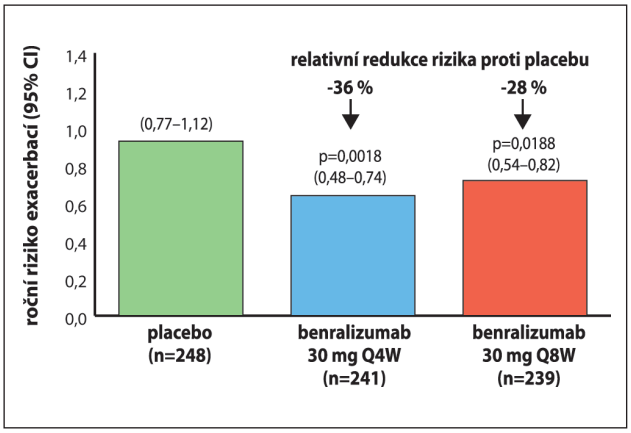
Testovaní pacienti (1 306) byli stratifikováni podle hladiny eozinofilů v krvi na dvě skupiny – do 300/µl a nad 300/µl. Za primární populaci (celkem 728 pacientů) byli určeni pacienti s vyšší z uvedených hladin eozinofilie a léčbou vysokými dávkami IKS + LABA.[1,2]

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.Klíčovými sekundárními cíli studie byla změna FEV$_1$ a změna asthma symptom skóre u primární populace. Dalšími pak čas do první exacerbace, potřeba návštěv pohotovosti či hospitalizace pro exacerbaci a další.[1,2]

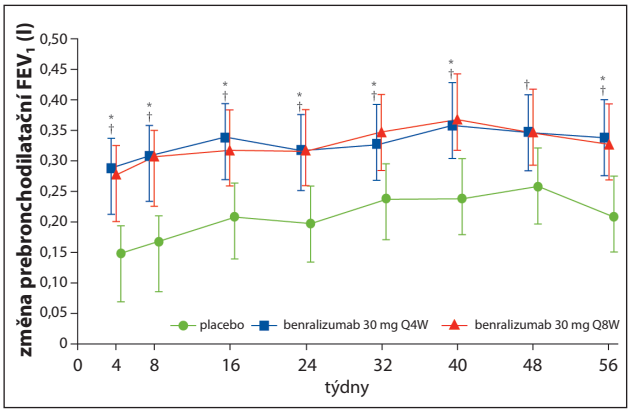
Benralizumab v průběhu 56 týdnů studie vedl u primární populace k signifikantnímu snížení ročního rizika exacerbací astmatu (až o 36 %, resp. 28 %), a to jak v případě dávky Q4W (RR 0,64; 95% CI 0,49–0,85; p=0,0018), tak i dávky Q8W (RR 0,72; CI 0,54–0,95; p=0,0188). Subanalýza studie ukázala, že u pacientů, kteří měli v minulosti vyšší počet exacerbací (2 versus 3 a více) byl zaznamenán vyšší efekt benralizumabu. U pacientů s dvěma exacerbacemi za poslední rok se pokles počtu exacerbací nelišil od placeba, u pacientů s 3 a více exacerbacemi bylo dosaženo snížení ročního počtu exacerbací 45 % (Q4W) resp. 51 % (Q8W). Tato subanalýza ukázala také vyšší efekt na FEV$_1$ i skóre symptomů astmatu u této podskupiny pacientů.

Obě dávky benralizumabu po 56 týdnech vedly k signifikantnímu zvýšení prebronchodilatačního FEV$_1$. Toto zlepšení bylo možné pozorovat již po čtyřech týdnech studie.

Obr. 1: Studie CALIMA: dosažení primárního cíle studie – redukce exacerbací astmatu[1]



Obr. 2: Studie CALIMA: změna prebronchodilatační FEV$_1$ v průběhu studie[1]



Tab. 1: Srovnání efektivity benralizumabu ve studii CALIMA a SIROCCO

	CALIMA				SIROCCO	
	celá populace		3 a více exacerbací v posl. roce		celá populace	
	benr. Q4W	benr. Q8W	benr. Q4W	benr. Q8W	benr. Q4W	benr. Q8W
snížení ročního skóre exacerbací	-36%	-28%	-45%	-51%	-45%	-51%
prebronchodilatační FEV_1 (l)	0,125	0,116			0,106	0,159
total asthma score	-0,125	-0,23			-0,085	-0,25

Benralizumab v dávkování Q8W vedl k signifikantnímu snížení symptomů astmatu (asthma symptom skóre), nikoli však při dávkování Q4W.

Podávání benralizumabu také oddálilo čas do první exacerbace, a to v obou způsobech dávkování (HR 0,61 pro Q4W; 95% CI 0,46–0,80; p=0,0004/HR 0,73 pro Q8W; 95% CI 0,55–0,95; p=0,0182), křivka s kumulovaným počtem exacerbací se mezi benralizumabem a placebem začala rozevírat již po prvních čtyřech týdnech studie.

V podrobnější analýze bylo zjištěno, že benralizumab snižoval u primární populace počet eozinofilů v krvi z výchozí hodnoty 470/μl (pro Q4W; 320–720) a 480/μl (pro Q8W; 350–700) během čtyř týdnů studie na hodnotu 0, což se udrželo až do konce studie (v případě placeba zůstala hodnota eozinofilů stabilní).

Pro populaci s výchozí hodnotou eozinofilů do 300/μl bylo na konci studie prokázáno snížení četnosti exacerbací, nikoli však zvýšení prebronchodilatačního FEV_1 ani zlepšení skóre symptomů astmatu.

Nežádoucí účinky se vyskytly v placebové skupině častěji než u pacientů léčených benralizumabem. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nasofaryngitia (20 %). Nežádoucí účinky spojované s léčbou se vyskytly u 11 % pacientů, 2 % pacientů přerušilo léčbu v souvislosti s nežádoucími účinky. Žádné úmrtí zaznamenané ve studii nesouviselo s léčbou.

Ve studii CALIMA prokázal benralizumab (jako přídatná léčba k vysokým dávkám IKS + LABA) dobrou účinnost pro snížení počtu exacerbací a zvýšení prebronchodilatačního FEV_1 u pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem. Bezpečnost i snášenlivost léčby byla velmi dobrá. V případě dávkování Q8W prokázal benralizumab i schopnost zlepšit skóre symptomů astmatu.

Účinnost benralizumabu se zdá být vyšší u pacientů s vyšším počtem exacerbací. U pacientů se dvěma nebo třemi a více exacerbacemi bylo dosaženo snížení četnosti exacerbací o 28 % versus 45 % (Q4W) a o 36 % versus 51 % (Q8W). To je v souladu s výsledky studie SIROCCO.[5] Výsledky této studie přineseme v příštím čísle časopisu.

Na studie CALIMA, SIROCCO a ZONDA navazovala extenze v podobě studie BORA, která měla za cíl sledovat dlouhodobou bezpečnost benralizumabu. I její výsledky přineseme v některém z příštích čísel.

Literatura

1. FitzGerald, J. M., Bleecker, E. R., Nair, P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 388, 10056: 2128–2141, 2016.
2. Efficacy and safety study of benralizumab in adults and adolescents inadequately controlled on inhaled corticosteroid plus long-acting $beta_2$ agonists. added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. NCT01914757. Databáze ClinicalTrials.gov. (online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914757?term=calima+benralizumab&rank=)
3. Krčmová, I., Novosad, J., Sedlák, V. Biomarkery a biologická léčba bronchiálního astmatu. Acta Medicinae 6, 7: 73–79, 2018.
4. Fasenra 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku.
5. 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.

Karel Vízner

Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin

Marta Sobotková[1], Jan Cihlář[2]

[1]Ústav imunologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha
[2]Anesteziologicko-resuscitační klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Angioedémy vyvolané inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin představují poměrně vzácnou, ale závažnou komplikaci jejich užívání. V naší kazuistice popisujeme úspěšné použití koncentrátu rekombinantního humánního C1 inhibitoru k léčbě akutního otoku u pacienta s touto diagnózou.

Klíčová slova

- angioedém
- bradykinin
- C1 inhibitor
- angiotenzin konvertující enzym

Summary

Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema
Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema is a rare but dangerous adverse effect. In our case report we describe a successful use of the recombinant human C1 inhibitor for the acute angioedema treatment in a patient with this diagnosis.

Sobotková, M., Cihlář, J. Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 12–14, 2019.

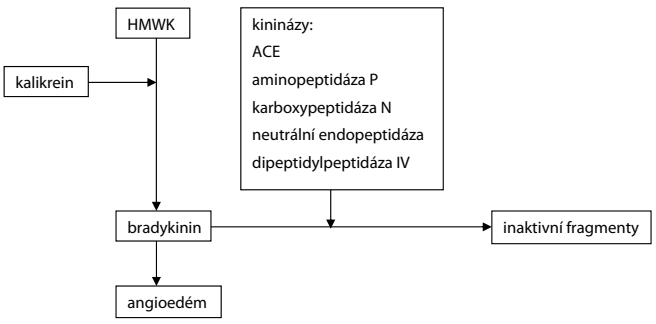
Keywords

- angioedema
- bradykinin
- C1 inhibitor
- angiotensin-converting enzyme

Úvod

Angioedémem rozumíme náhle vzniklý, ohraničený otok kůže a sliznic, způsobený zvýšenou cévní permeabilitou v hlubších vrstvách dermis, podkoží a v submukóze.[1] V patogenezi angioedémů se podle současných poznatků uplatňují dva hlavní mediátory – histamin a bradykinin. Zatímco histaminergní angioedémy zpravidla dobře reagují na léčbu antihistaminiky a kortikosteroidy, angioedémy mediované bradykininem představují terapeuticky problém. Právě bradykinin je považován za hlavní mediátor angioedémů indukovaných inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (angiotensin-converting enzyme induced angioedema ACEI-AAE, viz obr. 1.). V současnosti patří inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) celosvětově mezi nejpředepisovanější antihypertenziva a s výhodou jsou využívány i v léčbě jiných interních onemocnění.[2] Angioedém představuje komplikaci asi u 0,1–0,7 % pacientů, kteří tyto léky užívají. Vzhledem k tomu, že ACEI-AAE přednostně postihuje oblast hlavy a krku, jedná se o komplikaci závažnou, která pacienta potenciálně ohrožuje na životě.[3] Z analýzy údajů z USA vyplývá, že ACEI-AAE je příčinou 20–40 % případů angioedémů ošetřených na pohotovostních odděleních.[2] Diagnóza je přitom svízelná, protože vychází pouze z anamnézy užívání ACEI, vyloučení jiných příčin angioedému a odeznění obtíží po jejich vysazení.[1] Účinná terapie také v současnosti není známa. V rámci akutního ošetření hraje zásadní roli léčba symptomatická, zahrnující hlavně zajištění dýchacích cest. Na aplikaci kortikosteroidů, antihistaminik a případně i adrenalinu reagují angioedémy indukované ACEI jen málo a tato malá odezva na terapii je diagnosticky cenná.[4] Zkoušeny jsou léky běžně užívané k terapii angioedémů způsobených deficitem C1 inhibitoru (hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, C1-INH-HAE, přehled těchto léků viz tabulka 1), ale výsledky klinických studií buď nejsou jednoznačné (u icatibantu a ecallantidu) nebo větší placebem kontrolované studie úplně chybí (pro koncentráty C1 inhibitoru a krevní plazmu).[4] Přesto se na základě publikovaných sdělení zdá, že by účinné být mohly, a dokonce recentně publikované práce zařazují tyto preparáty jako léky druhé linie pro léčbu angioedémů mediovaných bradykininem.[5] Pokud pacient s angioedémem nejasné etiologie užívá ACEI, je vždy nutné tento lék ihned vysadit a případně nahradit jinou skupinou antihypertenziv. Správnou diagnózu nám potvrdí odeznění angioedémů po tomto opatření. Je však třeba počítat s tím, že v některých případech může ještě v nejbližších měsících docházet k recidivám angioedémů. Pokud potíže přetrvávají i více než šest měsíců po vysazení

Obr. 1: Patogeneze otoků indukovaných ACEI[6]



ACE – angiotenzin konvertující enzym, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, HMWK – vysokomolekulární kininogen

Komentář: Za hlavní mediátor angioedému indukovaného ACEI je v současnosti považován bradykinin. Ten vzniká z vysokomolekulárního kininogenu prostřednictvím enzymu kalikreinu. Bradykinin následně působením na své receptory způsobuje vazodilataci a zvyšuje vaskulární permeabilitu. Z hlediska patogeneze otoků je podstatné, že degradace bradykininu probíhá prostřednictvím tzv. kininás. Důležitým představitelem je právě ACE.

ACEI, je nutno pomýšlet na jinou příčinu otoků.[4] Bližší charakteristika angioedémů indukovaných ACEI viz tabulka 2. V naší kazuistice představíme pacienta, který byl urgentně ošetřen a hospitalizován pro závažný angioedém indukovaný ACEI v oblasti dutiny ústní a jazyka, nereagující na podání kortikosteroidů a antihistaminik, u něhož jsme zaznamenali příznivou reakci na podání koncentrátu rekombinantního C1 inhibitoru.

Kazuistika

Prezentujeme muže narozeného v roce 1955, u kterého se angioedémy začaly objevovat na podzim roku 2017, tedy v jeho 61 letech. Při prvních projevech se jednalo o izolovaný otok tváře, takže bylo pomýšleno na stomatologickou příčinu. Následně provedené zubní vyšetření však žádný problém neodhalilo. Poté se otok tváře do konce roku ještě třikrát zopakoval, ale pacient situaci dále neřešil. 2. dubna 2018 však začal pociťovat tlak v krku, měl problémy při polykání a dýchání a sám zpozoroval rozvíjející se otok jazyka. Po čtyřech hodinách trvání obtíží již zavolal rychlou záchrannou službu, která pacientovi ihned aplikovala methylprednisolon (Solu-Medrol) a bisulepin (Dithiaden) i.v. a transportovala ho k hospitalizaci na Anesteziologicko-resuscitační kliniku Thomayerovy nemocnice. Při přijetí byl pacient při vědomí, bez poruchy dechu, nicméně byl patrný masivní otok jazyka a spodiny dutiny ústní, dysfonie a otok krku. Angioedém dále progredoval, proto bylo vysloveno podezření na bradykininem mediovaný hereditární angioedém při deficitu C1 inhibitoru. Službu konající lékař si na našem pracovišti vyžádal koncentrát rekombinantního humánního C1 inhibitoru (Ruconest) a ten byl následně podán v dávce 50 IU/kg (celkem 3 600 IU) i.v. Krátce po aplikaci začal otok ustupovat a kompletně odezněl do čtyř hodin. Již následující den byl pacient propuštěn do domácí péče. V akutním stavu byl proveden odběr C4 složky komplementu a pacient byl objednán k vyšetření do naší ambulance.

K vyšetření se pacient dostavil 10. dubna 2018, již zcela bez obtíží. Z anamnestických údajů byla důležitá zejména anamnéza rodinná, která vyloučila výskyt otoků u rodinných příslušníků, a anamnéza farmakologická, kde jsme zjistili užívání perindoprilu (Prestarium). Ten byl nasazen na podzim roku 2017, krátce před začátkem výskytu angioedémů. Kromě toho pacient užíval metoprolol (Betaloc ZOK) a alopurinol (Milurit). V osobní anamnéze pacient uváděl blíže nespecifikované renální onemocnění, pro které je v péči nefrologa (později upřesněno jako chronická renální insuficience na podkladě chronické intersticiální nefritidy nebo hypertenzní nefropatie), vysoký krevní tlak, hyperurikemii a alergickou rinokonjunktivitidu s pravděpodobnou přecitlivělostí na pyly travin. Dále byl pacient dotazován na okolnosti, které by mohly být příčinou vzniku otoku, ale žádný zjevný spouštěč odhalen nebyl. Otok byl bledý, nesvědivý a jeho vznik nedoprovázely jiné kožní projevy. Již jsme také měli k dispozici výsledek koncentrace C4 složky komplementu v séru v době akutního otoku, který byl v normě – 0,29 g/l (0,14–0,35 g/l). Vzhledem k anamnéze užívání ACEI jsme ihned při vstupním vyšetření zaměnili perindopril za amlodipin (Zorem), pacient byl vybaven preparátem pro léčbu angioedémů při deficitu C1 inhibitoru (icatibant – Firazyr) a byly provedeny odběry.

Další kontrola již proběhla s výsledky těchto odběrů v květnu. V mezidobí se u pacienta žádný otok neobjevil a subjektivně udával nově jen mírné příznaky alergické rýmy. V provedeném laboratorním vyšetření byl vyloučen deficit C1 inhi-

Tab. 1: Léky určené k léčbě akutních atak u C1-INH-HAE[7]

účinná látka	mechanismus účinku
icatibant acetát	blokáda B2 receptorů pro bradykinin
koncentrát C1 inhibitoru – plazmatický – rekombinantní	substituce C1 inhibitoru
ecallantide*	inhibitor kalikreinu
krevní plazma	substituce proteinů krevní plazmy včetně C1 inhibitoru a kininás

C1-INH-HAE – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, *není dostupný v ČR

Tab. 2: Charakteristika angioedému indukovaného ACEI[7]

epidemiologie	0,1–0,7 % pacientů léčených ACEI
lokalizace otoku	převážně oblast hlavy a krku
trvání otoku	24–72 hodin
rizikové faktory	• věk nad 65 let • ženské pohlaví • afroamerický původ • předchozí výskyt angioedémů v anamnéze • kašel po ACEI v anamnéze • kouření • polinóza • deficit C1 inhibitoru • současné užívání inhibitorů dipeptidylpeptidázy IV, nesteroidních antiflogistik nebo pacienti po transplantacích užívající inhibitory mTOR
diagnostika	• anamnéza užívání ACEI • vyloučení jiných příčin angioedému • špatná klinická odpověď na podání kortikosteroidů a antihistaminik • odeznění obtíží po vysazení ACEI
doporučená vyšetření v rámci diferenciální diagnózy	• stanovení hladiny sérové tryptázy při otoku a bazální k vyloučení alergické příčiny • koncentrace a funkce C1 inhibitoru nebo alespoň C4 složka komplementu k vyloučení vrozeného nebo získaného deficitu C1 inhibitoru • v anamnéze zejména dotaz na výskyt otoků v rodině (možnost hereditárního angioedému), alergologická anamnéza a anamnéza farmakologická
akutní léčba	• symptomatická • v závažných případech lze zkusit léčiva užívaná k léčbě C1-INH-HAE
další opatření	vysazení ACEI

ACE – angiotenzin konvertující enzym, ACEI – inhibitory ACE, C1-INH-HAE – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, mTOR – mammalian target of rapamycin

bitoru (koncentrace 0,31 g/l, norma 0,15–0,16 g/l, funkce 86 %, norma >68 %), což bylo následně konfirmováno i při dalším odběru. Také C4 složka komplementu byla opakovaně v normě. Rovněž jsme potvrdili podezření na alergii na pyly travin (specifické IgE proti pylům travin 35,8 kU/l, norma <0,35 kU/l), což korelovalo s klinickými potížemi, a kromě známé renální insuficience jsme zachytili i lehkou trombocytopenii (135×10^9/l, norma $150–400\times10^9$/l). Na základě těchto nálezů bylo doporučeno i vyšetření hematologické a pacient je nadále hematologicky dispenzarizován pro lehkou klinicky nevýznamnou trombocytopenii. V rámci hematologického vyšetření byla také zjištěna suspektní monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) se slabou pozitivitou paraproteinu IgG kappa. MGUS někdy také bývá asociována se získaným deficitem C1 inhibitoru, což pak může být příčinou angioedémů, ale jak již bylo řečeno výše, deficit C1 inhibitoru u našeho pacienta prokázán nebyl. Vzhledem k sezónním alergickým obtížím byla zahájena pravidelná terapie desloratadinem (Aerius) 1 tbl denně, který by byl případně i prevencí angioedému histaminergního. Otoky se nicméně nevrátily ani po vysazení desloratadinu po skončení pylové sezóny travin a i nadále je pacient bez otoků. Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jiná příčina otoků a angioedémy po vysazení ACE inhibitoru odezněly, uzavřeli jsme diagnózu jako angioedémy indukované ACEI.

Diskuse

Ačkoli se v klinické praxi s angioedémy indukovanými ACEI běžně setkáváme, naše kazuistika je unikátní zejména způsobem akutní terapie otoku, kdy byl u pacienta s úspěchem použit rekombinantní humánní C1 inhibitor. Zatímco bez léčby odeznívají otoky indukované ACEI více než 24 hodin, u našeho pacienta došlo ke kompletní regresi již za čtyři hodiny po podání koncentrátu (tedy asi za 8–9 hodin od začátku otoku). Preparát je však dle údajů o přípravku určen pouze k léčbě angioedémů doprovázejících deficit C1 inhibitoru. V tomto případě však byl přítomen závažný, život ohrožující otok a ošetřující lékař měl na základě předchozích zkušeností podezření, že se o angioedém při deficitu C1 inhibitoru jedná. Proto si preparát v našem centru vyžádal. V běžné klinické praxi není situace zdaleka tak jednoduchá. Aktuálně jsou v České republice pouze čtyři centra pro léčbu hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru, která mají k dispozici koncentráty C1 inhibitoru a icatibant. Léky tedy nejsou běžně dostupné na všech pracovištích. Podání také limituje indikační omezení zdravotních pojišťoven. Z tohoto důvodů lze v podobných případech spíše doporučit podání krevní plazmy. Po její aplikaci sice v některých publikovaných případech bylo paradoxně pozorováno i zhoršení obtíží (z důvodu doplnění substrátů), ale bez větších omezení dostupná je ve většině zdravotnických zařízení a na základě zahraničních literárních zdrojů se podání 2–3 TU jeví jako vhodná alternativa.

Závěr

Angioedémy indukované ACEI představují poměrně vzácnou, ale závažnou komplikaci jejich užívání. Problematická je u této klinické jednotky diagnostika i léčba. V okamžiku akutního otoku nemáme jednoznačný ukazatel, který by tuto diagnózu potvrdil, a ta tedy může být definitivně stanovena teprve poté, co obtíže odezní po vysazení ACEI, jako tomu bylo i u našeho pacienta. V případě podezření na ACEI-AAE také nemáme k dispozici žádnou specifickou léčbu. Nadějí by mohlo být použití léků určených k léčbě angioedémů při deficitu C1 inhibitoru, které jsou také mediované bradykininem.

Literatura

1. Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A. et al.; HAWK under the patronage of EAACI. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 69, 5: 602–616, 2014.
2. Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., Hollingsworth, J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. Int J Emerg Med 10, 1: 15, 2017.
3. Banerji, A., Blumenthal, K. G., Lai, K. H., Zhou, L. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record. J Allergy Clin Immunol Pract 5, 3: 744–749, 2017.
4. Brown, T., Gonzalez, J., Monteleone, C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. J Clin Hypertens (Greenwich) 19, 12: 1377–1382, 2017.
5. Lenschow, M., Bas, M., Johnson, F. et al. A score for the differential diagnosis of bradykinin and histamine-induced head and neck swellings. Eur Arch Otorhinolaryngol 275, 7: 1767–1773, 2018.
6. Bas, M., Greve, J., Strassen, U. et al. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. Allergy 70, 10: 1196–1200, 2015.
7. Sobotková, M. Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin: epidemiologie, patogeneze a léčba. Vnitř lék 64, 10: 928–933, 2018.

MUDr. Marta Sobotková
Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: marta.sobotkova@fnmotol.cz

Metaanalýza studií z reálné klinické praxe

Lepší kontrola astmatu a nižší riziko exacerbací při léčbě inhalačními kortikosteroidy ve formě velmi jemných částic

Hlavním cílem léčby astmatu je dosažení kontroly nad onemocněním a redukce příznaků a exacerbací. Lékem první volby ve farmakoterapii perzistujících forem astmatu pacientů všech věkových skupin jsou inhalační kortikosteroidy (IKS) jakožto léky s účinným protizánětlivým účinkem. V léčbě astmatu je velký důraz kladen nejen na druh užitých farmak, na režimová opatření a compliance pacienta, ale v nemalé míře i na způsob a techniku podání inhalačních léčiv.[1,2]

Inhalační kortikosteroidy se v léčbě astmatu užívají v různé velikosti částic. Velmi jemné (extrafine) částice mají velikost do 2,1 μm a jemné částice (fine) s velikostí 2,1–47 μm.[3] Větší částice nad 10 μm se většinou deponují již v horních cestách dýchacích a mohou být zdrojem lokálních a/nebo systémových nežádoucích účinků. Podání extrafine částic IKS vede ke zvýšené celkové a periferní depozici v plicích a snížení orofaryngeálního ukládání. Vzhledem k tomu, že zánětem jsou při astmatu postiženy i malé periferní dýchací cesty, lze předpokládat lepší léčebný efekt extrafine částic inhalačních kortikosteroidů díky lepší depozici v periferních dýchacích cestách.[4,5]

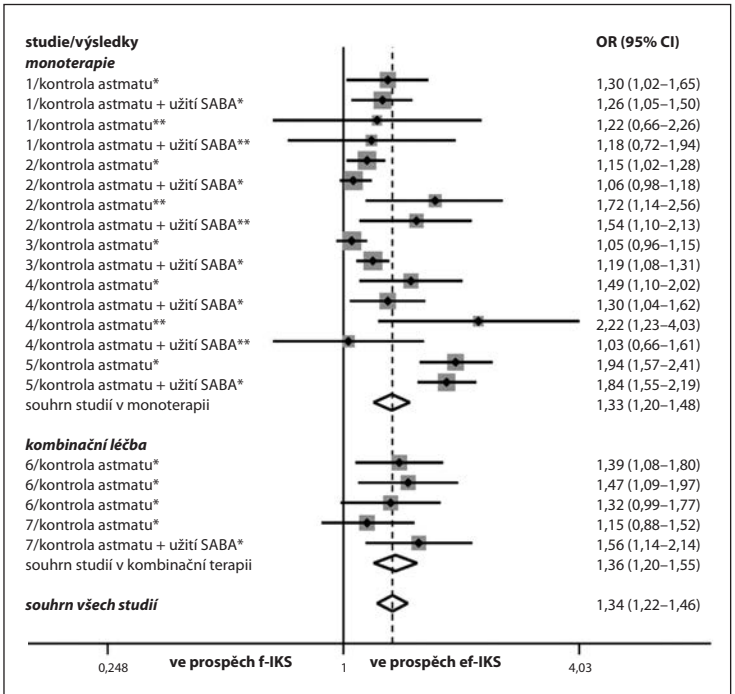
V extrafine velikosti částic je zatím ve světě dostupný jen beklometason dipropionát (BDP) a ciklesonid (CIC), z nich jen BDP je k dispozici také v kombinovaném přípravku s β_2-agonistou s dlouhodobým účinkem LABA formoterolem.

Dřívější klinické randomizované studie prokázaly, že formulace BDP v extrafine částicích nabízí ekvivalentní efektivitu při podání poloviční dávek a s vyšší plicní depozicí, kdy extrafine částice snáze a efektivněji pronikají do periferních dýchacích cest a alveolů. [6–8]

V roce 2018 byla v Journal of Allergy and Clinical Immunology publikována metaanalýza observačních studií z reálné klinické praxe porovnávající léčebný účinek inhalačních kortikosteroidů podávaných ve velmi jemných (extrafine) částicích (dále extrafine-IKS) a jemných (fine) částicích (dále fine-IKS).[9] Tato souhrnná práce zahrnula dostupné výsledky observačních studií z let 2004–2016 publikovaných v PubMed a EMBASE databázích. Studie musely hodnotit relativní riziko (RR) a poměr šancí (odds ratios, OR) s 95% konfidenčním intervalem (CI) pro měření kontroly astmatu a počtu exacerbací. Tato kritéria naplnilo sedm studií zahrnujících 33 453 pacientů ve věku 5–80 let. S komparátorem byl v šesti studiích srovnáván extrafine-BDP , v jedné pak extrafine-BDP a současně extrafine-CIC. V pěti studiích byl podáván extrafine-IKS jako monoterapie, ve dvou studiích pak v kombinované léčbě extrafine-IKS s LABA.

Souhrnné výsledky observačních studiích z reálné praxe prokázaly signifikantně vyšší poměr šancí (OR 1,34) pro dosažení kontroly astmatu v případě použití IKS ve velmi jemných (extrafine) částicích

Obr. 1: Poměr šancí kontroly astmatu (OR, 95% CI) v jednotlivých studiích[9]



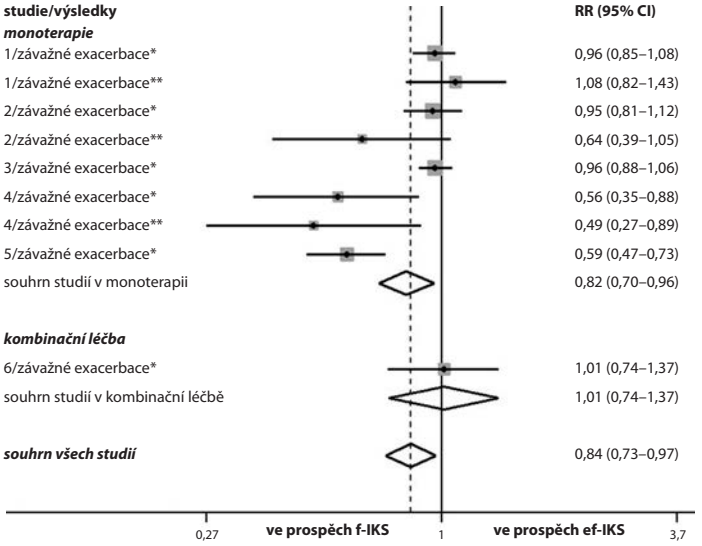
*initiation cohort; **step-up cohort; 1 – Price 2010 JACI; 2 – Barnes 2011 Clin Exp Allergy; 3 – Colice 2013 JACI; 4 – van Allderen 2015 JACI Practice; 5 – van der Molen 2016 BMC Pulm; 6 – Allegra 2012 Resp Med; 7 – Price 2013 PCRJ

Poměr šancí (odds ratio, OR) pro dosažení kontroly astmatu pro všechny studie společně byl signifikantně vyšší u extrafine-IKS oproti IKS (OR 1,34; 95% CI 1,22–1,46; p<0,0001 při hodnocení pro monoterapii i kombinovanou léčbu extrafine-IKS/LABA.

oproti IKS v jemných částicích, a to jak v případě monoterapie, tak i kombinované léčby extrafine-IKS/LABA. Dále bylo prokázáno nižší relativní riziko exacerbací (RR 0,84) při použití extrafine-IKS oproti fine-IKS. To vše při významně nižší expozici inhalačním kortikosteroidům (256±116 µg vs. 428±237 µg). Jedná se o stěžejní poznatek, který podtrhuje zkušenosti z kontrolovaných klinických studií.

Podle autorů zatím není zcela jasné, jaká je fyziologická podstata těchto rozdílů, zda se jedná o lepší depozici kortikosteroidů v periferních částech plic, nebo o jiné faktory. Objasnění podstaty těchto mechanismů by mělo být cílem klinických studií. Užitečné by bylo určitě také sledování rozdílu ve výskytu nežádoucích účinků mezi IKS s různou velikostí částic.

Obr. 2: Relativní riziko exacerbací (RR, 95% CI) v jednotlivých studiích[9]



*initiation cohort; **step-up cohort; 1 – Price 2010 JACI; 2 – Barnes 2011 Clin Exp Allergy; 3 – Colice 2013 JACI; 4 – van Allderen 2015 JACI Practice; 5 – van der Molen 2016 BMC Pulm; 6 – Price 2013 PCRJ

Relativní riziko (RR) exacerbací bylo signifikantně nižší pro extrafine-IKS ve srovnání s IKS (RR 0,84; 95% CI 0,73–0,97; p=0,016).

Literatura

1. Kašák, V. Fixní kombinace flutikason propionát/formoterol v léčbě astmatu v roce 2016. Remedia 26, 6: 513–514, 2016.
2. Global Initiative For Asthma. 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. 14. 3. 2019]
3. Scichilone, N., Spatafora, M., Battaglia, S. et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. J Asthma Allergy 6: 11–21, 2013.
4. De Backer, W., Devolder, A., Poli, G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 23, 3: 137–148, 2010.
5. Braido, F., Scichilone, N., Lavorini, F. et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN). Asthma Res Pract 2: 12, 2016.
6. Davies, R. J., Stampone, P., O'Connor, B. J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. Respir Med 92, Suppl. A: 23–31, 1998.
7. Gross, G., Thompson, P. J., Chervinsky, P., Vanden Burgt, J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. Chest 115, 2: 343–351, 1999.
8. Vermeulen, J. H., Gyurkovits, K., Rauer, H., Engelstätter, R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. Respir Med 101, 10: 2182–2191, 2007.
9. Sonnappa, S., McQueen, B., Posma, D. S. et al. Extrafine versus fine inhaled corticosteroids in relation to asthma control: a systematic review and meta-analysis of observational real-life studies. J Allergy Clin Immunol Pract 6, 3: 907–915, 2018.

Kazuistiky pacientů léčených osimertinibem

Leona Koubková
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) je geneticky nehomogenní skupinou nádorů a právě tato genetická rozdílnost vede ke snaze o individualizovanou léčbu na základě prediktivních faktorů, které předpovídají účinnost léčby. Jedním z prediktivních faktorů při léčbě NSCLC jsou aktivační mutace genu EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru), při jejichž pozitivitě je indikována léčba inhibitory tyrozinkinázy EGFR (EGFR-TKI). V současné době máme k dispozici již tři generace těchto přípravků. I při této léčbě však musíme počítat se vznikem rezistence. Mechanismy jejího vzniku při léčbě EGFR-TKI 1. a 2. generace jsou různé, nejčastěji (až v 60 %) se jedná o mutaci T790M na exonu 20. V listopadu 2015 FDA a v únoru 2016 EMA schválila EGFR-TKI 3. generace osimertinib k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s prokázanou mutací T790M EGFR. V současné době je osimertinib schválen i do léčby první linie u pacientů s prokázanou aktivační mutací genu EGFR (FDA od dubna 2018 a od června 2018 EMA).

Klíčová slova
- nemalobuněčný karcinom plic
- mutace EGFR
- inhibitory tyrozinkinázy EGFR
- rezistence
- osimertinib

Summary

Case studies of patients treated with osimertinib

Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is a genetically non-homogeneous group of tumours, and this genetic variation leads to individualized treatment based on predictive factors that predict treatment efficacy. One of the predictive factors in the treatment of NSCLC are the activation EGFR (epidermal growth factor receptor) mutations, in which case a treatment by EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) is indicated. Currently, we have three generations of these products. Even with this treatment, however, we must expect the emergence of resistance. Mechanisms of its formation during the treatment of EGFR-TKI of the 1st and 2nd generation are different, most frequently (up to 60%) it is the T790M mutation on exon 20. In 11/2015 FDA and 2/2016 EMA approved EGFR-TKI 3. generation osimertinib to treat patients with locally advanced or metastatic NSCLC with a proven T790M EGFR mutation. Currently, osimertinib is also approved for a first-line treatment in patients with proven activation mutation of the EGFR gene (FDA from 4/2018 and from 6/18 EMA).

Koubková, L. Kazuistiky pacientů léčených osimertinibem. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 18–21, 2019.

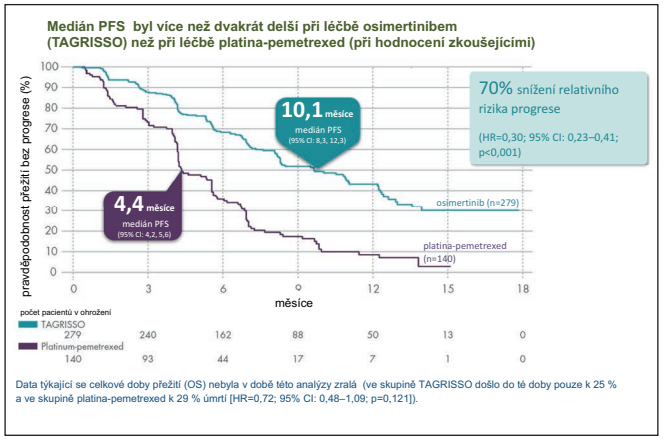
Keywords
- non-small cell lung cancer
- mutation of EGFR
- tyrosine kinase inhibitors of EGFR
- resistance
- osimertinib

Úvod

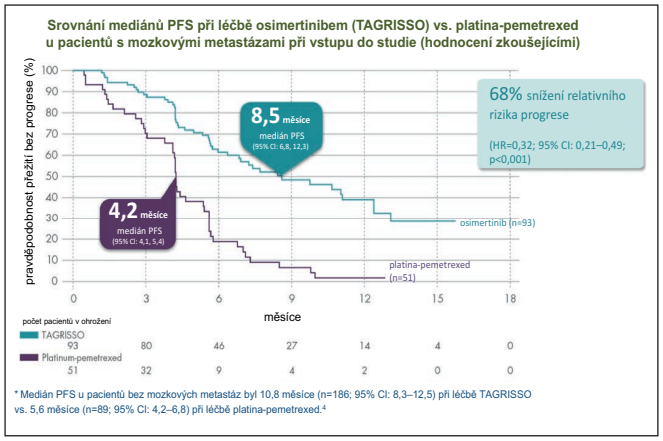
Osimertinib je selektivní ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru s aktivačními mutacemi a mutací T790M rezistentní k TKI 1. a 2. generace. Má nízkou inhibiční aktivitu vůči divokému typu EGFR (EGFR wild-type) a minimální inhibiční aktivitu vůči inzulínovému receptoru (IR) nebo receptoru inzulínu podobnému růstovému faktoru (IGFR). Blokádou EGFR signální dráhy vede k inhibici proliferace, snížení přežívání a migrace nádorových buněk.

Byl schválen FDA a EMA na základě výsledků studií AURA. AURA3 byla randomizovaná studie fáze III, která porovnávala osimertinib s chemoterapií platinovým dubletem u pacientů s EGFR T790M pozitivním NSCLC. Medián přežití bez progrese (PFS) byl signifikantně delší v rameni s osimertinibem (10,1 vs. 4,4 měsíce; HR 0,30; 95% CI 0,23–0,41; p<0,001). Objektivní léčebná odpověď (ORR) byla rovněž signifikantně vyšší při léčbě osimertinibem (71 %; 95% CI 65–76) než při léčbě platinovým dubletem s pemetrexedem (31 %; 95% CI 24–40). Zlepšení PFS ve studii AURA3 bylo dosaženo i u pacientů s CNS metastázami při vstupu do studie. U 144 pacientů s mozkovými metastázami byl medián PFS delší při léčbě osimertinibem (8,5 vs. 4,2 měsíce; HR 0,32; 95% CI 0,21–0,49) (obr. 1 a 2). Podíl pacientů s nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího byl nižší při léčbě osimertinibem (23 %) než při léčbě platinou a pemetrexedem (47 %). Mírnější výskyt nežádoucích účinků oproti EGFR-TKI nižší generace souvisí pravděpodobně s cílenou vazbou na mutované EGFR, bez vazby na divoké typy EGFR.

Obr. 1: Studie AURA3 – přežití bez progrese (PFS)[4,7]



Obr. 2: Studie AURA3[4,7]



Kazuistiky

Vzhledem k tomu, že do února 2019 nebyla v ČR schválena úhrada osimertinibu (přípravek TAGRISSO) z veřejného zdravotního pojištění, měli jsme možnosti léčit do té doby pacienty pouze díky společnosti AstraZeneca.

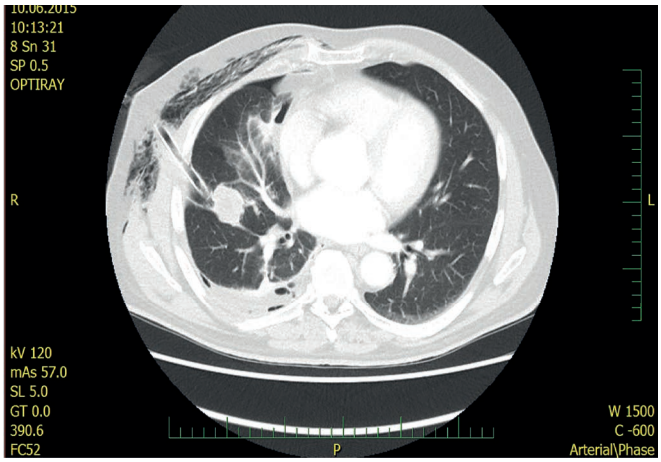
Na našem pracovišti jsme od konce roku 2016 prokázali mutaci T790M u sedmi pacientů, kteří byli léčeni TKI 1. a 2. generace. Způsob prokázání této mutace a délka léčby TKI 1., 2. generace a osimertinibem je uvedena v tabulce 1.

Kazuistika 1

Prvním prezentovaným pacientem je muž, v době diagnózy 67letý, nekuřák, v anamnéze pouze léčba arteriální hypertenze.

V červnu 2015 mu byl na našem pracovišti diagnostikován bronchogenní karcinom pravého středního laloku, cytologicky z hrudního výpotku adenokarcinom, T1bN0M1a, stadium IV. Pro objemný pravostranný fluidotorax byla nutná hrudní drenáž a pleurodéza talkem (obr. 3). Z hrudního výpotku byla detekována EGFR pozitivní mutace – delece v exonu 19. Dne 19. června 2015 byla proto zahájena léčba afatinibem (GIOTRIF). Na PET/CT v září 2015 byla popsána částečná regrese, která byla opakovaně potvrzena, PET/CT z října 2016, února 2017, června 2017 bez viabilní neoplázie, přetrvávala pouze trvale zvýšená konzumpce glukózy na pleuře pravého hemitoraxu v terénu talkáže. Ačkoli byl pacient zcela asymptomatický, na PET/CT v listopadu 2017 byla nově popsána ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící s velkou pravděpodobností pro neoplázii ve skeletu (levý femur a ventrální okraj horního raménka levé kosti stydké), přetrvávala stacionární vysoká konsumpce glukózy v terénu po talkáži při obvodu pravého hemitoraxu. Byla proto zahájena léčba bisfosfonáty a odebrána krev k vyšetření tzv. tekuté biopsie, která prokázala pouze původní deleci v exonu 19. Vzhledem k tomu, že se jednalo pouze o oligopro-

Obr. 3: CT hrudníku při diagnóze



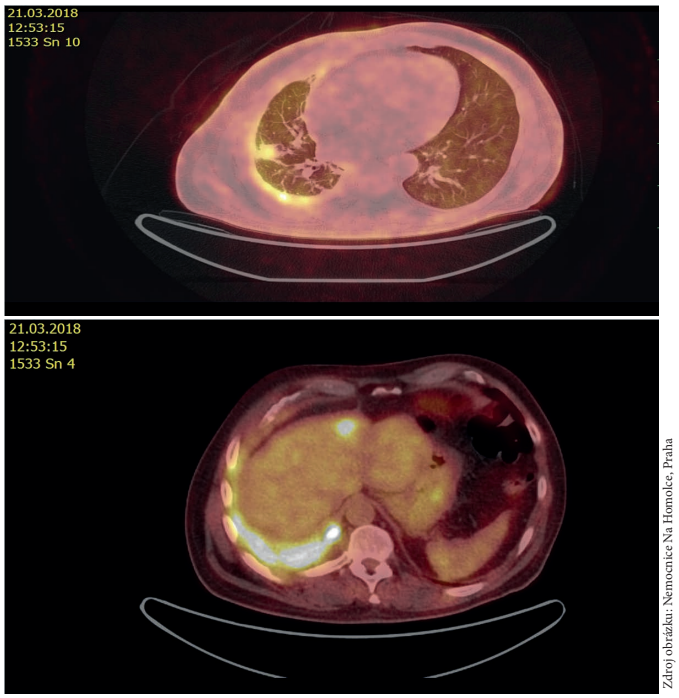
Zdroj obrázku: FN v Motole, Praha

Tab. 1: Pacienti s prokázanou mutací T790M. Pneumologická klinika FN v Motole

věk při dg (roky)	mutace při dg	délka léčby TKI 1. a 2. gen. (měsíce)	způsob prokázání mutace T790M	zahájení léčby osimertinibem	ukončení léčby osimertinibem
61	exon 21 – L858R	15	hrudní punktát (+ exon 21)	16. 12. 2016	13. 2. 2017
73	exon 20 – S7681, T790M	3	při diagnóze	11. 11. 2017	14. 4. 2018
72	delece 19	11	BRSK – EBUS (+ del. 19)	30. 10. 2017	24. 7. 2018
67	delece 19	33	tekutá biopsie (+ del. 19)	3. 4. 2018	
64	delece 19	17	hrudní punktát (+ del. 19)	10. 4. 2018	29. 11. 2018
66	exon 21 – L858R	11	BRSK – brush (+ exon 21)	16. 4. 2018	
33	delece 19	6,5	biopsie TU pod CT (+ del. 19)	27. 2. 2018	17. 7. 2018

BRSK – bronchoskopie, EBUS – endobronchiální ultrazvuk, TU – tumor

Obr. 4: PET/CT v březnu 2018 – progrese



Zdroj obrázku: Nemocnice Na Homolce, Praha

gresi, byla indikována paliativní radioterapie na ložisko dle PET/CT v levém femuru a raménku kosti stydké vlevo od 7. do 20. února 2018 v celkové dávce 30 Gy. Na PET/CT v březnu 2018 však byl nově popsán hypermetabolismus glukózy v ložisku v jaterním parenchymu svědčící s největší pravděpodobností pro generalizaci neoplázie, zvýšila se také konsumpce glukózy v ložisku pravé plíce, přetrvávala stacionární vysoká konsumpce glukózy v terénu po talkáži pleurální dutiny vpravo. Minule popisovaná ložiska ve skeletu byla již sklerotická a bez patologické konsumpce glukózy – neviabilní neoplázie (obr. 4). Léčba afatinibem (GIOTRIF) byla proto 22. března 2018 ukončena. Z opakované tekuté biopsie 22. března 2018 byla detekována opět původní mutace v exonu 19 a nově sekundární rezistentní mutace T790M v exonu 20 genu EGFR. Byla proto 3. dubna 2018 zahájena léčba osimertinibem (TAGRISSO). Na PET/CT v říjnu 2018 ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící pro neoplázii nebyla popsána (obr. 5).

Obr. 5: PET/CT v říjnu 2018 – bez viabilní neoplázie



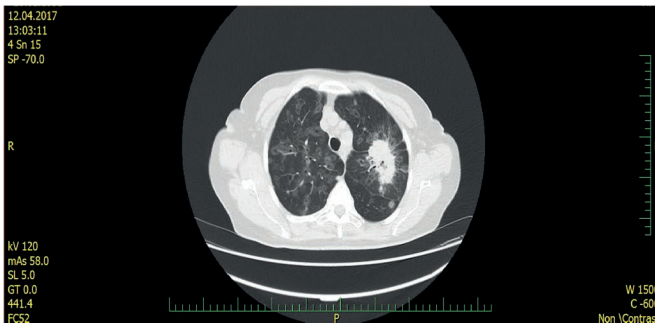
Zdroj obrázku: Nemocnice Na Homolce, Praha

Kazuistika 2

Další popisovanou pacientkou je žena, v době diagnózy 66letá, dlouholetá kuřačka 8–10 cigaret denně, přestala kouřit v lednu 2017.

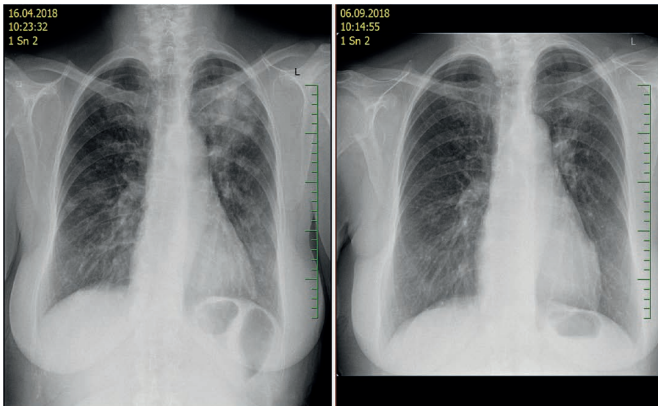
V anamnéze pouze arteriální hypertenze. 5. dubna 2017 byl v naší klinice diagnostikován bronchogenní karcinom levého horního laloku 6×4,5×4,5 cm s dalším ložiskem 1,5 cm v S6 v dolním laloku vpravo, obě ložiska s hypermetabolismem glukózy, vícečetná okrouhlá ložiska závojovité denzity s centrálním projasněním v obou plících, ojediněle některá se zvýšeným metabolismem glukózy hodnocena jako metastázy s centrálním rozpadem, cytologicky z kartáčkové biopsie a bronchoalveolární laváže (BAL) nemalobuněčný karcinom s některými rysy adenokarcinomu (cytoblok a histologie z transparietální biopsie pod CT byly nevýtěžné), T2bN0M1a, st. IV (obr. 6). Z cytologie detekována EGFR mutace L858R v exonu 21. Léčba afatinibem (GIOTRIF) byla zahájena 18. dubna 2017. Na PET/CT v srpnu 2017 byla popsána částečná regrese nálezu, dále pak stabilizace onemocnění. Na PET/CT v březnu 2018 progrese TU ložiska v levé plíci a léčba afatinibem byla 20. března 2018 ukončena. Tekutá biopsie v březnu 2018 byla bez průkazu EGFR mutace. Byla proto in-

Obr. 6: CT hrudníku při diagnóze (duben 2017)



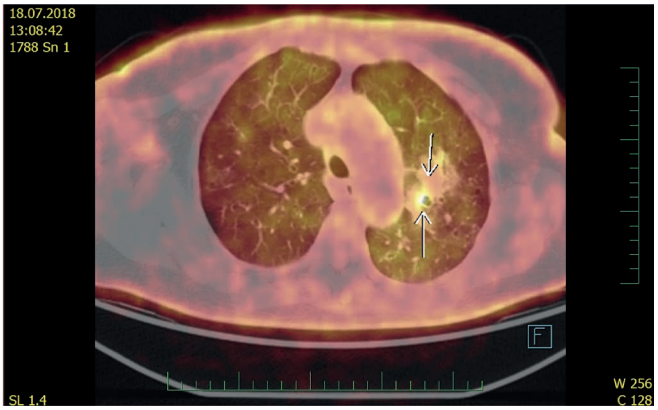
Zdroj obrázku: FN v Motole, Praha

Obr. 7: Částečná regrese na RTG hrudníku při léčbě osimertinibem (TAGRISSO)



Zdroj obrázku: FN v Motole, Praha

Obr. 8: Částečná regrese při léčbě osimertinibem na PET/CT v červenci 2018



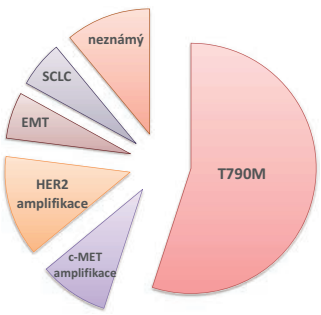
Zdroj obrázku: Nemocnice Na Homolce, Praha

dikována rebronchoskopie, při které byly z cytologie – brush – detekovány mutace L858R v exonu 21 a nově sekundární rezistentní mutace T790M v exonu 20 genu EGFR. Pacientka je proto od 16. dubna 2018 léčena osimertinibem (TAGRISSO). Na PET/CT v červenci 2018 byla popsána výrazná parciální regrese metabolické aktivity v infiltrátu v levém horním plicním laloku, který mírně zregredoval i svou velikostí, přetrvával okrsek středně zvýšené konsumpce glukózy v centrální části infiltrátu – v.s. perzistující viabilní neoplázie. Minule patrný infiltrát v S4 v levém plicním křídle zcela vymizel. Na PET/CT v říjnu 2018 další metabolická regrese (obr. 7 a 8).

Diskuse

Ve snaze o cílenou léčbu na základě prediktivních faktorů je doporučeno testování NSCLC na přítomnost EGFR mutace, přestavby genu ALK a ROS1, nově BRAF mutace. EGFR mutace jsou v ČR testovány reflexně u adenokarcinomů či NSCLC-NOS (blíže nespecifikované), u skvamózních karcinomů u nekuřáků na žádost klinického lékaře. Využití tekutých biopsií, které umožňují vyšetření cirkulující nádorové DNA (ctDNA) z plazmy je vhodné zvláště v případech, kdy nádorová tkáň není dostupná a chceme například vyšetřit přítomnost rezistentní mutace T790M. Senzitivita tohoto vyšetření je ale nižší než při vyšetření bioptované tkáně, jak potvrzují i zkušenosti z našeho pracoviště. Dnes již víme, že při léčbě EGFR-TKI 1. a 2. generace musíme počítat se vznikem získané rezistence. Mechanismy jejího vzniku jsou různé, nejčastěji, až v 60 %, se jedná o mutaci T790M na exonu 20, další jsou pak např. MET amplifikace, HER2 amplifikace či fenotypická transformace v malobuněčný karcinom či přechod buněk z epiteliálního fenotypu na mezenchymální (obr. 9). Rovněž i při léčbě EGFR-TKI 3. generace musíme očekávat vznik rezistence, která má řadu příčin, například získanou mutaci C797S.

Obr. 9: Mechanismy vzniku rezistence k EGFR-TKI 1. a 2. generace[8]



1. **Mutace T790M (nejčastější)**
2. **Alternativní cesta aktivace**
   - c-MET amplifikace u 5–22 % vzorků nádorové tkáně pacientů s progresí onemocnění po léčbě EGFR-TKI
   - HER2 amplifikace u 12–13 % pacientů s progresí onemocnění po léčbě EGFR-TKI
3. **Fenotypická transformace**
   - Transformace EGFRm NSCLC v SCLC (u 2–14 % pacientů po předchozí získané rezistenci k EGFR-TKI)
   - Epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT) (přechod buněk z epiteliálního fenotypu na mezenchymální)

Závěr

TAGRISSO je v současné době jediným schváleným lékem účinným jak u aktivačních mutací, tak u rezistentní mutace T790M genu EGFR. Od února 2019 je stanovena úhrada přípravku TAGRISSO (osimertinib) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých byla validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost mutace EGFR T790M, po předchozí léčbě inhibitory tyrozinkináz EGFR. Terapie je hrazena do progrese onemocnění pro pacienty se stavem výkonnosti (PS) 0–1 dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Literatura

1. Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. V. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372, 18: 1689–1699, 2015.
2. Yang, J. C.-H., Ahn, M.-J., Ramalingam, S. S. et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study Phase II extension cohort. J Thorac Oncol 10, 9 (Suppl2): S319, abstract MINI 16.06, 2015.
3. Mitsudomi, T., Tsai, C. M., Shepherd, F. et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 Phase II study J Thorac Oncol 1, 9 (Suppl2): S320, abstract MINI 16.08, 2015.
4. Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J. et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung cancer. N Engl J Med 376, 7: 629–640, 2017.
5. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 378, 2: 113–125, 2018.
6. Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Nakagawa, K. et al. CNS response to osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line therapy in patients with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from the FLAURA study. Ann Oncol 28, Supl. 10, 2017.
7. SPC přípravku TAGRISSO 80 mg potahované tablety, TAGRISSO 40 mg potahované tablety, datum revize textu: 31. 8. 2018.
8. Cortot, A. B., Jänne, P. A. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. Eur Respir Rev 23, 133: 356–366, 2014.

MUDr. Leona Koubková
Pneumologická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: leona.koubkova@fnmotol.cz

aktualita z klinických studií

Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu

Obrovský rozvoj biologické léčby přinesl do terapeutické praxe celou řadu nových léčiv. Jsme tak dnes svědky razantně se rozšiřujících možností léčby řady onemocnění. Imunoterapie s využitím monoklonálních protilátek patří mezi nejperspektivnější směry. Monoklonální protilátky se dnes uplatňují v řadě indikací, v transplantologii, onkologii, revmatologii i při léčbě řady autoimunitních chorob.

Pro léčbu různých fenotypů astmatu dnes máme k dispozici již několik monoklonálních protilátek – omalizumab, reslizumab, benralizumab a mepolizumab, a další molekuly jsou ve vývoji.[4]

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, který blokádou 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 4 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 měsících léčby.[2]

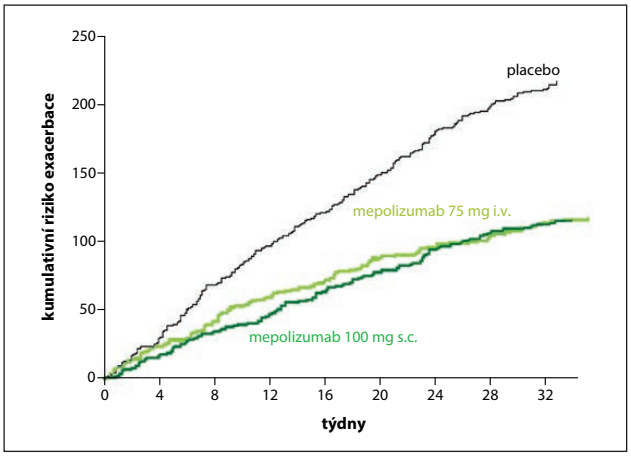
Účinnost a bezpečnost léčby mepolizumabem byla sledována v několika klinických studiích. Studie MENSA testovala účinnost a bezpečnost mepolizumabu v léčbě těžkého eozinofilního astmatu.[3]

MENSA byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, jejímž primárním cílem bylo vyhodnotit, zda mepolizumab je schopen u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem a exacerbacemi léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů snížit riziko exacerbací astmatu.

Ve studii bylo sledováno 576 pacientů ve věku 12–82 let. V případě dospělých bylo vstupní podmínkou FEV_1 alespoň 80 % NH (u dětí FEV_1 nad 90 % NH nebo FEV_1/FVC nad 0,8), minimálně dvě exacerbace astmatu vyžadující léčbu perorálními kortikosteroidy v předchozích 12 měsících a eozinofilie minimálně 150 buněk/μl v čase screeningu nebo 300 buněk/μl v období předchozího roku.

Nemocní si zachovali stávající antiastmatickou terapii a při vstupu do studie byli randomizováni k léčbě 75 mg intravenózně podávaného mepolizumabu, 100 mg subkutánně podávaného mepolizumabu nebo placeba každé 4 týdny po dobu 32 týdnů. Při každé návštěvě bylo provedeno spirometrické a hematologické vyšetření a dotazník Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Při vstupní a závěrečné kontrole pacienta byl vyplněn St. Geroge's Respiratory Questionnaire (SGRQ), exacerbace byly definovány jako zhoršení astmatu, které si vyžádalo nejméně třídenní léčbu orálními glukokortikoidy nebo návštěvu pohotovosti či hospitalizaci. Sledovány byly pochopitelně i nežádoucí účinky a tolerance léčby.

Obr. 1: Studie MENSA – počet exacerbací[3]



Z 576 pacientů dokončilo léčbu 539 osob. Zaznamenáno bylo celkem 449 exacerbací astmatu. Průměrně se jednalo o 0,93 exacerbace/pacient/rok ve skupině léčené intravenózně podávaným mepolizumabem, 0,83 ve skupině se subkutánním mepolizumabem a 1,74 ve skupině s placebem. Relativní redukce počtu exacerbací tak činila 47 % (95% CI 28–60) pro i.v. mepolizumab, resp. 53 % (95% CI 36–65) pro s.c. mepolizumab vůči placebu (obojí $p<0,001$). Užití mepolizumabu vedlo také ke snížení rizika exacerbací, které vedly k hospitalizaci (o 39 % pro i.v. mepolizumab a o 69 % pro s.c. mepolizumab).

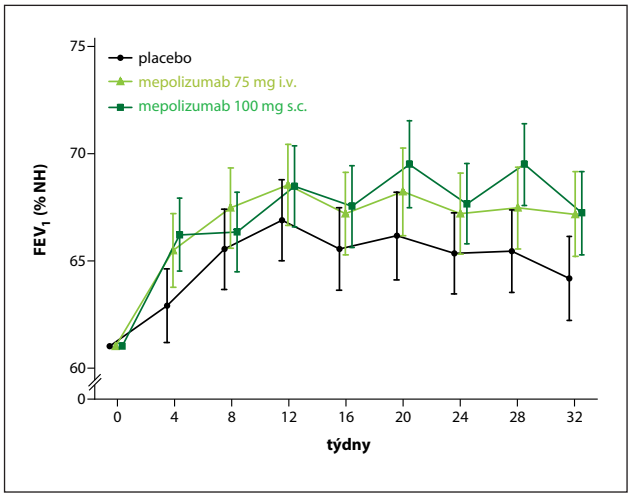
Měření FEV_1, vyhodnocené ve 32. týdnu studie, ukázalo nárůst prebronchodilatačního FEV_1 o 100 ml (i.v. mepolizumab,

p=0,02), resp. 98 ml (s.c. mepolizumab, p=0,03) v intervenovaných skupinách oproti placebu.

Dále bylo prokázáno zlepšení kvality života v intervenovaných skupinách, ve 100bodové škále SGRQ se jednalo o pokles o 6,4 (i.v.) resp. 7,0 (s.c.) bodu. Z hlediska kontroly astmatu došlo z původně obdobných hodnot v ACQ-5 dotazníku ke zlepšení u skupin pacientů léčených mepolizumabem. Tento trend byl pozorován již od 4. týdne studie a na konci studie činil rozdíl v šestibodovém ACQ-5 dotazníku 0,42 (i.v.) resp. 0,44 (s.c.) bodu (obojí p<0,001). Subanalýza ukázala, že u pacientů s počtem eozinofilů nad 500 buněk/μl vykázal mepolizumab ještě lepší výsledek.

Studie prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací, zlepšit kvalitu života a vede k lepší kontrole astmatu.

Obr. 2: Studie MENSA – změna FEV_1 v průběhu studie[3]



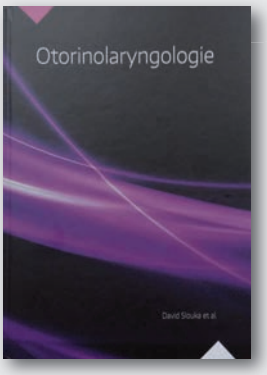
Literatura

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 eosionophilic 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.

Anotace

Otorinolaryngologie

David Slouka et al.



Učebnice **Otorinolaryngologie** více než 20 autorů pod vedením MUDr. Davida Slouky, Ph.D., MBA vznikla z podnětu studentů Lékařské fakulty University Karlovy v Plzni. Systematicky a velmi přehledně přibližuje základy tohoto chirurgického oboru i hraniční oblasti přesahující do jiných oborů a vyžadující mezioborovou spolupráci.

Základní rozdělení učebnice zahrnuje ucho a vestibulární aparát, nos a vedlejší dutiny nosní, ústní dutinu a hltan, slinné žlázy, jícen, hrtan, tracheu a štítnou žlázu. Samostatné kapitoly jsou věnovány problematice zevního krku, syndromu spánkové apnoe a ošetřovatelské péči v otorinolaryngologii.

Autoři si dobře uvědomují, že v případě chirurgického oboru má klíčovou hodnotu obrazová část sdělení, proto (byť dále odkazují na navazující, především internetové zdroje) knihu bohatě doplnili o anatomické kresby, schémata a fotografie.

Standardní obsah kapitol zahrnuje anatomický přehled, diagnostické a vyšetřovací metody, patologii základních onemocnění a poruch uvedeného orgánu či oblasti a přehled hlavních terapeutických postupů.

Jsem přesvědčen, že vznikla velmi hodnotná učebnice, která může být prospěšná nejen studentům lékařských fakult, ale i všem ostatním (nelékařským zdravotnickým pracovníkům a dalším) odborníkům, kteří se potřebují seznámit se základy otorinolaryngologie.

Tradičně, jak je obvyklé u nakladatelství Galén, je i vydavatelské zpracování knihy kvalitní a precizní.

Galén, Praha, 2018, ISBN 978-80-7492-391-3, 1. vydání, A5, 286 stran, 390 Kč
Publikaci je možné zakoupit na www.galen.cz

Pneumologická sekce České asociace sester
ve spolupráci se sesterskou sekcí ČSAKI

pořádají XXV. Konferenci sester na téma:

Kazuistiky v pneumologii a alergologii vážné i nevážné s doporučením pro klinickou praxi

18. 5. 2019 v 10–15 hod
Kinosál FN v Motole, V Úvalu 84, Praha 5

Program

9.30–10.00 registrace

10.00–12.20 1. blok přednášek
10.00–10.30 Hemoptýza, cyanóza a dušnost – příběh jedné rodiny (V. Koblížek)
10.30–10.50 „Dva bratři" – pohádka o TBC a drogách (E. Kašáková)
10.50–11.10 Astma detašovaného kněze (M. Teřl)
11.10–11.30 Intrapleurální aplikace antibiotik u pacienta s empyémem (N. Kempfová)
11.30–11.50 „Golem" – nové pověsti lerymedské – ohňová rizika DDOT (M. Macháčková)
11.50–12.10 Vyšetření síly dechových svalů u dětí (J. Fuchsová)
12.10–12.20 diskuse

12.20–13.10 přestávka – oběd

13.10–15.00 2. blok přednášek
13.10–13.40 Astma jako opakovaný náběh na zápal plic (V. Kašák)
13.40–14.00 Co vše jsme schopni udělat, abychom se zničili (J. Zelenková)
14.00–14.20 Příběh jednoho bodyguarda (J. Šimoníčková)
14.20–14.40 Existuje alergie na práci? (L. Cesneková)
14.40–14.50 diskuse

14.50–14.55 zakončení konference

Akce bude ohodnocena kreditními body ČAS (4 body pasivní účast, 10 aktivní, 8 spoluautor).
Přihlášky posílejte on-line www.cnna.cz, na e-mail: kasakova@lerymed.cz
nebo na e-mail: jana.zelenkova@fnmotol.cz do 15. 5. 2019.

Rychlá progrese plicní hypertenze

Zdeněk Coufal
Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

Souhrn

Kazuistika popisuje případ 70letého muže léčeného pro srdeční selhání se zachovalou systolickou funkcí levé komory, u kterého jsme až na základě opakovaných dekompenzací a refrakterity na léčbu začali pomýšlet na možnost plicní arteriální hypertenze. Tato byla potvrzena, ale pozdě až v terminálním stadiu, kdy už nebylo možné kauzální léčbu PAH efektivně zahájit.

Klíčová slova
- plicní arteriální hypertenze
- chronická obstrukční plicní nemoc
- srdeční selhání se zachovalou systolickou funkcí levé komory

Summary

Rapid progression of pulmonary hypertension
Our case report describes a 70-year-old man treated for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. We started to think about pulmonary arterial hypertension due to recurrent decompensations and refracterity to treatment. PAH was confirmed, but it was confirmed too late, in its terminal stadium, therefore it was impossible to start the causal treatment of PAH effectively.

Coufal, Z. Rychlá progrese plicní hypertenze. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 25–27, 2019.

Keywords
- pulmonary arterial hypertension
- chronic obstructive pulmonary disease
- heart failure with preserved left ventricular systolic function

Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je onemocnění rozmanité etiologie. Velmi často bývá zaměňována za jiné diagnózy, obvykle srdeční selhání s normální nebo lehce redukovanou systolickou funkcí levé komory (resp. diastolické srdeční selhání) nebo za některou z plicních diagnóz. Jedná se o progresivní onemocnění, mnozí pacienti vykazují tendenci k rychlé progresi a jsou velmi obtížně léčitelní.[1]

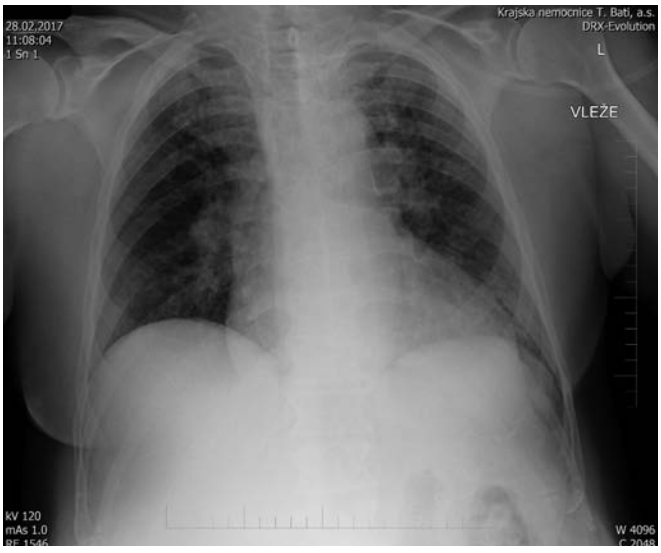
Kazuistika

Popisujeme případ muže (nar. 1947) s anamnézou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN 2B) po letité kuřácké náloži (kuřák od 18 do 42 let věku, 50–60 cigaret/den – cca 350 000 cigaret), hypertenzní nemoci a fibrilace síní od roku 2012 (bez antikoagulační léčby pro odmítání z důvodu údajné intolerance warfarinu).

První hospitalizace na kardiologickém oddělení KNTB Zlín byla v únoru 2017 pro narůstající dušnost a otok levého kolene. Na RTG plic při přijetí na lůžko kardiologie popisována oboustranně difuzně zhrubělá až retikulo-drobněnodulární plicní kresba, zejména ve středních a horních plicních polích (obr. 1). Echokardiograficky patrna lehká koncentrická hypertrofie levé komory (LK) s hraniční systolickou funkcí, dilatace pravé komory s trikuspidální regurgitací s maximálním gradientem 48 mmHg. Byla přeléčena exacerbace CHOPN včetně přechodné dávky kortikoidů s výraznou úlevou, konstatována dnavá artritida levého kolene. Z kardiologického hlediska jsme stav hodnotili jako srdeční selhání s mírně redukovanou systolickou funkcí (HFmrEF).

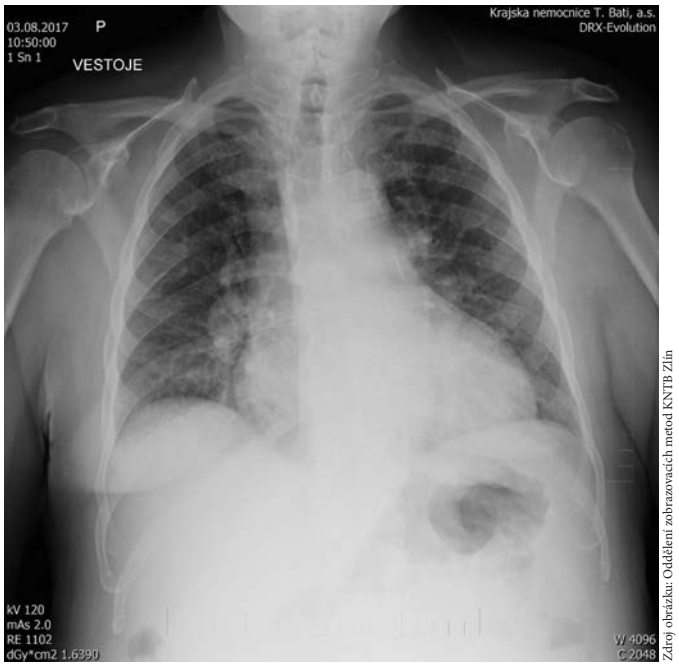
Po měsíci byl nemocný referován k rehospitalizaci pro výrazné otoky dolních končetin včetně otoku skrota a penisu, zhoršení dušnosti. Hmotnostní přírůstek od propuštění činil 5 kg. Anamnesticky jsme zjistili ambulantní postupné vysazení furosemidu, perindoprilu, alopurinolu i spironolaktonu. Důvodem byl údajný exantém. Bolusové intravenózní podávání furosemidu bylo bez efektu, proto byl nemocnému furosemid přechodně aplikován v kontinuální injekci. Dosáhli jsme nega-

Obr. 1: RTG plic, únor 2017



Zdroj obrázku: Oddělení zobrazovacích metod KNTB Zlín

Obr. 2: RTG plic, srpen 2017



Zdroj obrázku: Oddělení zobrazovacích metod KNTB Zlín

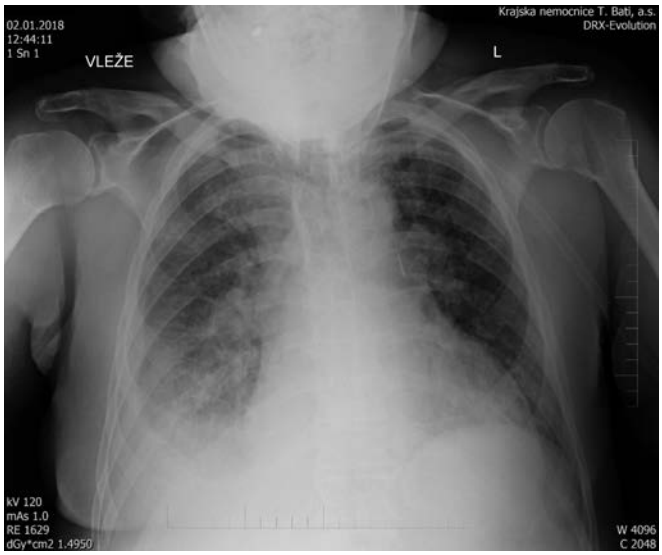
tivní bilance tekutin, redukci hmotnosti o 6 kg, znovu nasazen spironolakton.

Po tříměsíční remisi byl pacient začátkem srpna 2017 znovu hospitalizován (tentokrát na interním oddělení) pro relativně rychlé (dva dny) zhoršování dušnosti, intoleranci horizontální polohy, kašel, otoky dolních končetin. Tentokrát bez dokumentovaného hmotnostního přírůstku. Na RTG plic výrazná dilatace srdečního stínu (CTI 0,63), známky městnání v malém oběhu (obr. 2). Laboratorně bylo dokumentováno postupné zhoršování glomerulární filtrace (nyní CKD EPI 0,86 ml/s/1,73 m^2 s úpravou na 0,97 ml/s/1,73 m^2). Tentokrát při bolusově podávaném furosemidu a výměně perindoprilu za trandolapril (ACEI s duální exkrecí) jsme dosáhli významného subjektivního zlepšení a 1 kg negativní bilance tělesné hmotnosti.

Po pěti měsících relativně stabilizovaného stavu byl pacient v lednu 2018 přivezen ZZS pro progresi dušnosti a otoky dolních končetin. Objektivně byly patrny především známky pravostranného selhávání, otoky po kolena, avšak oproti hmotnosti při propuštění z předchozí hospitalizace jsme dokumentovali -1 kg. Tentokrát byla v laboratorním nálezu nápadná výrazná polyglobulie (erytrocyty 6,96×10^{12}/l, hemoglobin 200 g/l, hematokrit 0,602). Tento nález jsme přisoudili sekundární polyglobulii při hypoxemii, dle hematologa se také mohlo jednat o primární myeloproliferativní onemocní typu primární polycytemie. Jako „první pomoc" byla provedena venepunkce celkem 4×450 ml plné krve. Při dalším vyšetření byla hematologická příčina vyloučena. Na RTG plic byla popsána další dilatace srdečního stínu (obr. 3). Echokardiografické vyšetření (obr. 4) nyní (po tři čtvrtě roce od předchozího) konstatuje stále hraniční systolickou funkci LK (EF LK kolem 50 %) s mírnou hypertrofií LK, diastolickou dysfunkcí, ovšem nyní výraznou progresi plicní hypertenze (dilatace pravé síně i komory se známkami dysfunkce pravé komory a odhadovaným systolickým tlakem v *arteria pulmonalis* 80–85 mmHg). K dosažení dostatečného diuretického efektu furosemidu podávaného kontinuálně bylo nyní nutno přidat malou dávku hydrochlorothiazidu – s efektem. Celková doba hospitalizace byla tentokrát tři týdny.

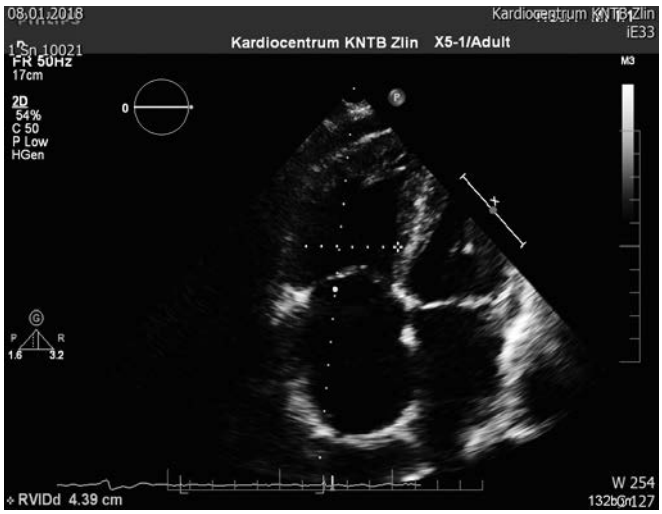
Po dalších šesti dnech při snaze dodržovat doporučení včetně restrikce soli, tekutin, byl pacient přivezen opět pro dušnost, ovšem nyní se známkami akutního renálního selhání (urea 57 mmol/l, kreatinin 479 μmol/l). Byla vyloučena subrenální obstrukce a zahájena za monitorování centrálního žilního tlaku a tlaků v plicnici rehydratace, přechodně bylo nutno podávat malou dávku katecholaminů. Tento efekt byl však jen přechodný, znovu nastoupila oligurie a bylo nutno zintenzivnit diuretickou terapii. Evakuován pleurální výpotek – cca 1 000 ml. Vzhledem k přetrvávající respirační insuficienci byla doplněna bronchoskopie s odsátím mukopurulentního hlenu. Zvažována možnost plicní embolie či chronické tromboembolické plicní nemoci – CT angiografie tyto diagnózy vyloučila, přítomna pouze venostáza v plicním žilním řečišti a dilatace větví plicnice

Obr. 3: RTG plic, leden 2018



Zdroj obrázku: Oddělení zobrazovacích metod KNTB Zlín

Obr. 4: Echokardiografie, leden 2018



Zdroj obrázku: Kardiologické oddělení KNTB Zlín

Obr. 5: CT angiografie, únor 2018



Zdroj obrázku: Oddělení zobrazovacích metod KNTB Zlín

v rámci plicní hypertenze (obr. 5). Bylo doplněno bronchoskopické vyšetření s nálezem chronické atrofické bronchitidy s mukopurulentní sekrecí. Jelikož stále přetrvávaly vysoké hodnoty tlaků v *arteria pulmonalis*, rozhodli jsme se pro konzultaci s centrem pro plicní hypertenzi ve FN Olomouc. Po třech týdnech pobytu byl pacient přeložen na Interní kardiologickou kliniku FN Olomouc k pokusu o ovlivnění přítomné rezistentní plicní hypertenze.

Při pravostranné srdeční katetrizaci byla konstatována těžká prekapilární plicní hypertenze, nasazena specifická terapie v iniciální trojkombinaci (sildenafil, ambrisentan, treprostinil), avšak pro zhoršení hemodynamických i ventilačních parametrů bylo nutno podávání sildenafilu pozastavit. Bylo provedeno HRCT vyšetření – přítomny nespecifické známky venookluzivní choroby (oboustranně nevýrazné zesílení interlobulárních sept, opacity mléčného skla, fluidotorax, dilatace plicních arterií a naznačený obraz mozaiky). Scintigraficky znovu vyloučena plicní embolie. Transezofageálním echokardiografickým vyšetřením byl vyloučen intrakardiální zkrat. Na specializovaném pracovišti byl učiněn pokus edukovat nemocného k obsluze s.c. pumpy pro Remodulin (treprostinil), avšak z důvodu narušené jemné motoriky nebyl pacient schopen pumpu obsluhovat a léčba byla ukončena. Byla konstatována již fixovaná neovlivnitelná plicní hypertenze a pacient byl po dvou dnech přeložen zpět na naše kardiologické oddělení.

Zde i přes diuretickou léčbu, oxygenoterapii stále trvala výrazná subjektivní dušnost, k jejíž subjektivní úlevě jsme indikovali podávání opiátů, nemocného jsme kategorizovali k nerozšiřování léčby. Po dalším týdnu nemocný zemřel.

Diskuse

V popisovaném případě se jedná o častou situaci, kdy diagnóza plicní hypertenze je zaměňována za srdeční selhání se zachovanou (nebo mírně zhoršenou) systolickou funkcí LK. Často bývá koincidence s chronickou obstrukční plicní nemocí a progrese dušnosti bývá přičítána CHOPN. V našem případě mohla být diagnóza stanovena a pokus o terapeutické ovlivnění PAH učiněn nejméně o pět měsíců dříve v době hospitalizace na interním oddělení, kdy byla na RTG plic poprvé dokumentována dilatace srdečního stínu. Za této hospitalizace nebylo uskutečněno kontrolní echokardiografické vyšetření, které mohlo ještě relativně včas odhalit progresi PAH. V této době bylo možno hypoteticky předpokládat ještě potenciální ovlivnitelnost PAH.

Závěr

Na diagnózu plicní hypertenze je nutno pomýšlet v případech opakovaných dekompenzací srdečního selhání se zachovalou (nebo mírně zhoršenou) systolickou funkcí. Diuretická léčba může vést k přechodnému zlepšení i u PAH. Avšak nejedená se o specifickou léčbu. Při včasném odhalení diagnózy PAH především častějšími echokardiografickými kontrolami a pomýšlením na uvedenou diagnózu a při včasném zahájení léčby můžeme výrazně zlepšit kvalitu života nemocného i jeho prognózu. Guidelines ERS/ESC z roku 2015 doporučují stratifikaci rizika se zhodnocením funkční třídy každé tři měsíce včetně šestiminutového testu chůze (6MWD), echokardiografické vyšetření při záchytu a pak každých 6–12 měsíců.[2]

Literatura

1. Rhee, R. L., Gabler, N. B., Sangani, S. et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 192, 9: 1111–1117, 2015.
2. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 46: 903–975, 2015.

MUDr. Zdeněk Coufal
Kardiologické oddělení
Krajská nemocnice T. Bati
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: coufal@bnzlin.cz

aktualita z klinických studií

ACARIZAX ve studii MERIT – zlepšení symptomů rinokonjunktivitidy a snížení potřebné farmakoterapie

Alergenová imunoterapie je jediným kauzálním způsobem dlouhodobé léčby pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou. Jedná se o léčbu, která je rozvíjena již desítky let, nicméně patofyziologie léčebné odpovědi na alergenovou imunoterapii (AIT) je stále otázkou odborných diskusí. Vývoj v této medicínské oblasti můžeme pozorovat jak v problematice standardizace užívaných alergenů, tak i v protokolech a indikacích podávání a v neposlední řadě i aplikačních forem. Nové sublinguální formy AIT umožňují dosažení vyšší compliance s touto dlouhodobou léčbou.

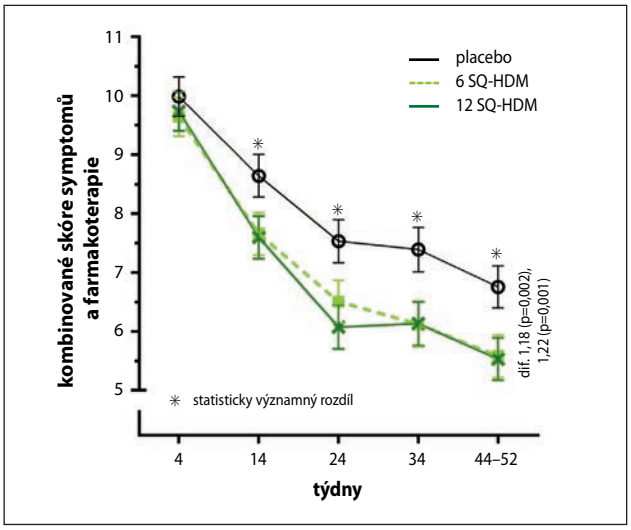
Pro léčbu pacientů se středně závažnou až závažnou alergickou rinokonjunktivitidou nebo astmatem vyvolanými alergií na roztoče domácího prachu máme k dispozici sublinguální AIT ACARIZAX. Jde o standardizovaný alergenový extrakt z roztočů domácího prachu Dermatophagoides pteronyssinus a D. farinae 12 SQ-HDM. V nedávné době byly s tímto preparátem ukončeny randomizované studie MERIT (rinokonjunktivitida) a MITRA (asthma bronchiale). Závěry těchto studií přinášíme v následujících dvou číslech našeho časopisu.[1–6]

Studie MERIT byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která byla realizována ve 12 evropských zemích a zahrnula 992 dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou alergickou rinokonjunktivitidou indukovanou alergií na roztoče. Pacienti měli k dispozici také antialergickou farmakoterapii.[7] Studie MERIT vyhodnocovala tedy klinickou účinnost v podmínkách podobných těm v reálném životě.

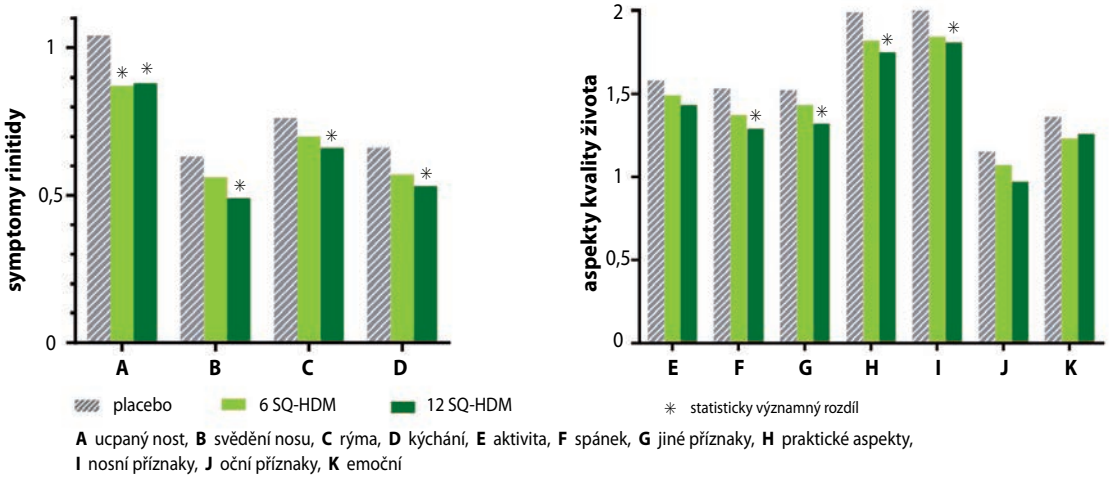
Cílem studie bylo testovat účinnost a bezpečnost SQ-HDM SLIT tablet (Acarizax, ALK) v této indikaci. Za primární cíl bylo zvoleno celkové kombinované skóre rinitidy (které zahrnovalo nosní příznaky jako je rýma, ucpaný nos, kýchání, svědění nosu, zarudnutí/pálení očí, slzení a potřebu užití farmakoterapie – p.o. nebo očních antihistaminik, nazálních steroidů). Mezi klíčové sekundární cíle patřilo vyhodnocení účinnosti na symptomy rinitidy, skóre potřebné farmakoterapie, kvalita života a kombinované skóre symptomů rinokonjunktivitidy.[7]

Pacienti s alergií byli ve studii randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 ke každodenní jednoroční léčbě placebem, 6 SQ-HDM nebo 12 SQ-HDM.

Obr. 1: Celkové kombinované skóre symptomů rinokonjunktivitidy a potřebné farmakoterapie



Obr. 2: Zlepšení symptomů rinitidy a kvality života



A ucpaný nost, **B** svědění nosu, **C** rýma, **D** kýchání, **E** aktivita, **F** spánek, **G** jiné příznaky, **H** praktické aspekty, **I** nosní příznaky, **J** oční příznaky, **K** emoční

Statisticky signifikantního klinického účinku, výrazného zmírnění příznaků i snížení spotřeby farmakologické medikace oproti placebu bylo dosaženo již po 14 týdnech léčby. Celkové kombinované skóre (symptomů rinitidy a potřebné farmakoterapie) bylo oproti placebu redukováno v případě dávky 6 SQ-HDM o 1,18 (p=0,002) a v případě dávky 12 SQ-HDM o 1,22 (p=0,001). Dávka 12 SQ-HDM prokázala efektivitu také pro všechny klíčové sekundární cíle, vč. redukce symptomů rinitidy, a tím bylo splněno předdefinované kritérium klinické relevance. Z aspektů ovlivňujících kvalitu života byl jasný trend ke zlepšení pro obě dávky, statisticky signifikantního zlepšení bylo dosaženo v případě nosních symptomů, jiných než nosních a očních symptomů, praktických problémů a spánku. Léčba byla velmi dobře tolerována.[7]

Post hoc analýza uvedené studie prokázala, že léčba přípravkem ACARIZAX snížila pravděpodobnost výskytu symptomů rýmy v tzv. příznakových dnech na polovinu (dny se středně těžkými až těžkými příznaky i při použití farmakoterapie, p=0,001 vs. placebo).

Primárního cíle studie, tedy snížené symptomů rinokonjunktivitdy a farmakoterapie, bylo u pacientů aktivně léčených SLIT ACARIZAX dosaženo statisticky významně bez ohledu na to, zda se jednalo o nemocné s alergií pouze na roztoče, nebo zda byli polysenzibilizováni, či zda měli nebo neměli současně astma. Výsledky také ukázaly, že efekt léčby se udržoval po celou dobu studie.[7]

Studie MERIT s přípravkem ACARIZAX tedy prokázala, že kontinuální léčbou roztočové alergické rinitidy lze dosáhnout očekávatelné signifikantní klinické benefity, významné snížení symptomatologie a medikace, současně se zlepšením kvality života (např. spánku) pacienta, se snížením výskytu příznakových dnů, a to po celou dobu trvání léčby.

Literatura

1. Čáp, P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. Remedia 27, 1: 78–83, 2017.
2. Panzner, P. Diagnostické a terapeutické alergeny. In: Pomocník alergologa a pneumologa 2018. Semily: GEUM, 2018.
3. 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.
4. Petrů, V. Novinky v alergenové imunoterapii. Interní Med 19, 2: 78–81, 2018.
5. Rybníček, O., Seberová, E. SAIT v ČR – příprava nového doporučeného postupu. Abstrakt ze XXXV. sjezdu ČSAKI, 10.–13. 10. 2018. Alergie 20, Supl. 2: 34, 2018.
6. ACARIZAX 12 SQ-HDM perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku.
7. Demoly, P., Emminger, W., Rehm, D. et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 137, 2: 444–451, 2016.
8. Nolte, H., Maloney, J., Nelson, H. S. et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tabletes in an environmental exposure chamber. J Allergy Clin Immunol 135, 6: 1494–1501, 2015.

Anotace

Mujinhalator.cz



„Velká část pacientů neumí správně inhalovat, přitom správná inhalační technika je pro úspěšnou léčbu klíčová“

MUDr. Viktor Kašák

Inhalační léky jsou k dispozici v různých inhalačních systémech, které mají specifické charakteristiky a odlišnou inhalační techniku. Nové internetové stránky **Mujinhalator.cz**, za jejichž přípravou stojí Eva Kašáková a MUDr. Viktor Kašák, seznamují pacienty se správnou technikou inhalace. Všechny u nás dostupné inhalátory jsou představeny pomocí jasného a instruktivního videonávodu, který může vašim pacientům pomoci si zkontrolovat, zda inhalují správně. Vřele doporučujeme jako edukační pomůcku.

www.mujinhalator.cz

Alergie na omeprazol

Lenka Sedláčková[1,2], Jana Slavíčková[2]

[1]Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
[2]Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Alergie na omeprazol a ostatní inhibitory protonové pumpy je extrémně vzácná, nicméně může mít podobu i život ohrožující anafylaxe. Vzhledem k širokému používání a obvyklé velmi dobré snášenlivosti se na možnost závažné alergické reakce na tyto léky běžně nepomýšlí. Představujeme kazuistiku pacientky, která absolvovala tři epizody anafylaxe před tím, než byla stanovena správná diagnóza, a čtvrtou následně navzdory tomu, že už alergii na omeprazol lékaři hlásila.

Klíčová slova

- alergie
- anafylaxe
- omeprazol
- inhibitory protonové pumpy

Summary

Omeprazole allergy

Allergy to omeprazole and other proton pump inhibitors is extremely rare, nevertheless it can cause a life-threatening anaphylaxis. Due to a widespread use and a very good tolerance in most patients, physicians usually do not think of the possibility of a serious allergic reaction to these drugs. We present a case of a patient, who had three anaphylactic reactions before a correct diagnosis was established. The fourth episode followed despite the fact that she had reported an omeprazole allergy to the physician.

Sedláčková, L., Slavíčková, J. Alergie na omeprazol. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 32–34, 2019.

Keywords

- allergy
- anaphylaxis
- omeprazole
- proton pump inhibitors

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (IPP) byly zavedeny do léčby počátkem 90. let a významně změnily léčbu peptického vředu, infekce *Helicobacter pylori* a gastroezofageálního refluxu. Suverénně nahradily antagonisty histaminu na H_2 receptorech (H_2-blokátory) i antacida. V České republice je nyní registrováno pět zástupců IPP: omeprazol a jeho izomerická forma esomeprazol, dále pantoprazol, lansoprazol a rabeprazol.

IPP jsou proléčiva. Dle chemické struktury jsou to různě substituované 2-pyridyl methyl sulfinyl benzimidazoly. Z hlediska acidobazických vlastností jsou to slabé zásady. Akumulují se v parietálních buňkách žaludku, v jejichž vysoce kyselém prostředí se aktivují a kovalentní vazbou na cysteinovou skupinu blokují funkci aktivní protonové pumpy, H^+/K^+ adenozin trifosfatázy (ATPázy). Protonová pumpa je lokalizovaná v kanalikulu parietální buňky a výměnou za K^+ vydává H^+, což je podkladem sekrece kyseliny chlorovodíkové. Inhibice protonové pumpy vazbou IPP je ireverzibilní, sekreční aktivita parietální buňky může být obnovena pouze syntézou nové ATPázy. Po jednorázovém perorálním podání neinhibují IPP všechny gastrické ATPázy, neboť během biologického poločasu 1,5 hodiny nejsou všechny aktivní. Inhibováno je jich asi 70 %. Plný efekt inhibice, steady state, nastává po 2–3 dnech. Nejrychlejší nástup maximálního účinku má rabeprazol, již za 24 hodin, díky účinnosti i ve slabě kyselém prostředí, a tedy zasažení většího podílu ATPáz. Za 24 hodin je nově vytvořeno asi 20 % ATPáz, tvorba je nejvyšší v noci. Maximálně stimulovány jsou pak parietální buňky v ranních hodinách. Ranní podání IPP je proto nejúčinnější, inaktivuje maximální počet ATPáz. Všechny IPP dostupné na českém trhu mají srovnatelně silný antisekreční účinek.[1,2]

Biotransformace IPP probíhá v játrech, podílí se na ní enzymy cytochromu P450, zejména CYP2C19, v menší míře CYP3A4. Jednotlivé IPP se liší v podílu metabolizace oběma izoenzymy. Izoenzym CYP2C19 primárně metabolizuje všechny IPP kromě rabeprazolu. Genotyp CYP2C19 může ovlivnit účinnost IPP. U pomalých metabolizátorů, kterých je v kavkazské populaci 2–6 %, dochází k akumulaci léku, nicméně jeho efekt není úměrně zvýšen. U rychlých metabolizátorů může být účinek léku naopak snížen.[1,2]

Nežádoucí účinky provází léčbu IPP u asi 1 % pacientů. Nezávažné vedlejší účinky jako bolest hlavy, průjem nebo nauzea se vyskytují v míře srovnatelné s placebem. Významnější jsou lékové interakce, a to jak farmakokinetické, dané metabolismem léků, tak farmakodynamické, dané inhibicí sekrece kyseliny solné a zvýšením žaludečního pH. Společný metabolismus cestou CYP2C19 může vést k oslabení účinku klopidogrelu. Nejvýznamnější vliv na potlačení aktivity CYP2C19 má omeprazol a lanzoprazol, výrazně nižší je u pantoprazolu a esomeprazolu a není přítomen u rabeprazolu.[3] Vstřebávání léků vyžadujících kyselé žaludeční prostředí, jako je železo, ketokonazol, itrakonazol, může být při léčbě IPP sníženo. IPP zvyšují riziko komunitních pneumonií a klostridiové střevní infekce. Při dlouhodobém podávání zvyšují riziko fraktur páteře a kyčlí. Mohou snižovat vstřebávání hořčíku. U pacientů *H. pylori* pozitivních může vést dlouhodobá léčba IPP ke změně antrum-predominantní gastritidy na gastritidu lokalizovanou

v oblasti těla žaludku, proto se u nich doporučuje předřadit eradikační léčbu.[4]

Hypersenzitivní reakce vyvolané IPP jsou vzhledem k frekvenci jejich používání velice vzácné. Časné formy se mohou projevovat kopřivkou, astmatickými symptomy i anafylaxí.[5,6,7] Zkřížená reaktivita byla pozorována, dosud byly identifikovány 4 vzory: 1. zahrnuje celou skupinu IPP, 2. omeprazol, esomeprazol a pantoprazol, 3. lansoprazol a rabeprazol, 4. selektivní alergie na jeden IPP. Popsány jsou ale i případy s odlišnou kombinací.[7,8] Pozdní formy hypersenzitivity zahrnují makulopapulózní exantém, fixní lékové erupce i těžké kožní reakce jako je Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) nebo akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP).[8]

Kazuistika

Padesátipětiletá pacientka se dostavila k vyšetření na naše pracoviště pro opakované anafylaxe po neznámé noxe.

Rodinná anamnéza byla stran alergií nepříliš významná, přítomno jen asthma bronchiale u sestřenice. V osobní anamnéze byl diabetes mellitus 2. typu léčený perorálními antidiabetiky, dyslipidemie, psoriáza s kožní a kloubní symptomatologií, bipolární afektivní porucha a stav po appendektomii. Farmakologická anamnéza zahrnovala metformin 1 000 mg (Glucophage), atorvastatin 20 mg (Sortis), kvetiapin 100 mg, sertralin 100 mg (Zoloft) a podle potřeby omeprazol 20 mg (APO-OME). Indikovanou systémovou terapii psoriázy pacientka odmítla. Pracovala jako provozní v jídelně, kouřila 30 let 10 až 15 cigaret denně. Expozice zvířatům přítomna, doma byla kočka a pes.

Osobní alergická anamnéza zahrnovala projevy možné hypersenzitivity na kyselinu acetylsalicylovou: asi ve 36 letech měla po šumivém Aspirinu od firmy Bayer časnou reakci se svěděním, zčervenáním kůže, otokem obličeje a dušností. Dobře tolerovala nesteroidní antirevmatika paracetamol i ibuprofen. Též po žihadle včely nebo vosy ve 13 letech se dostavily alergické projevy: otok, erytém a dušnost. V posledních třech letech prodělala tři celkové alergické reakce, v podezření měla především potraviny. První epizoda nastala v roce 2014 do 1 hodiny od snídaně, což byla houska se šunkou a feferonka. Předcházela též 1 tableta APO-OME pro pálení žáhy. Reakce začala svěděním, zčervenáním, otokem obličeje, pacientka zvracela, měla průjem a byla dušná. Přivolaná rychlá záchranná služba převezla pacientku do nemocnice v Chebu, snad v šokovém stavu, k plnému vědomí dle svých slov přišla až druhý den. Podrobnosti k dispozici nemáme, propouštěcí zprávu opakovaně zapomínala přinést. Druhá epizoda nastala 11. května 2017, kdy užila APO-OME na bolavý žaludek, jedla knedlíky s vejcem, pila zelený čaj a do 30 minut nastal pruritus celého těla, generalizovaný erytém, otok obličeje, dušnost. Byla ošetřena na oddělení urgentního příjmu dospělých FN v Motole, kde byl podán intravenózně methylprednisolon 40 mg, Calcium gluconicum ve 100 ml fyziologického roztoku, vybavena bisulepinem (Dithiaden) a prednisonem, doporučeno alergologické vyšetření. Třetí epizoda proběhla počátkem srpna 2017 doma, po 1 tabletě APO-OME do 30 minut nastalo svědění těla a erytém, užila Dithiaden a reakce odezněla. Mimo uvedené epizody nepozorovala alergické symptomy typické pro alergickou rýmu, astma, atopický ekzém nebo chronickou kopřivku.

Alergologické vyšetření ukázalo fyziologický somatický nález, neprokázalo atopický terén kožními testy se základní sadou inhalačních alergenů, spirometrické vyšetření potvrdilo normální plicní funkce. Omeprazol byl zhodnocen jako nejpravděpodobnější příčina všech tří anafylaktických reakcí. Pacientka obdržela zprávu se zákazem užívání omeprazolu a byla vybavena SOS balíčkem obsahujícím adrenalin v autoinjektoru, salbutamol v aerosolovém inhalátoru, prednison a desloratadin.

Následně 4. listopadu 2017 navštívila pro bolesti břicha pohotovostní ambulanci chirurgické kliniky FN v Motole, stav hodnocen jako horní dyspeptický syndrom a podle zprávy byla léčebně aplikována infuze s fyziologickým roztokem, spasmolytikem (Analgin, účinné látky metamizol, pitofenon a fenpiverin) a omeprazolem (Ortanol). Nelze ověřit, zda byl Ortanol skutečně podán, a pokud byl, tak proč nevyvolal akutní reakci, ale dle zprávy byla pacientka při odchodu bez potíží. S sebou domů dostala recept na Helicid (omeprazol) a Algifen gtt (metamizol, pitofenon a fenpiverin). Dle svých slov alergii na omeprazol hlásila a byla ujištěna, že Helicid je jiný lék než APO-OME, a tak po vyzvednutí užila první tabletu hned cestou domů. Krátce nato se dostavila slabost, nevolnost, vertigo, během dalších asi 20 minut těžká dušnost, cyanóza, otok krku, dysfagie, zvracení, průjem. Za pomoci rodinných příslušníků byl aplikován adrenalin v autoinjektoru a přivolána rychlá záchranná služba. Byla převezena k hospitalizaci na interní kliniku FN v Motole, léčba zahájena již cestou methylprednisolonem a kalciem, při přijetí na lůžko již byl její stav stabilizován.

Na našem pracovišti pak byl elektivně doplněn lékový kožní test s omeprazolem. Prick test byl proveden s roztokem omeprazolu (Helicid, prášek pro infuzní roztok) ředěným fyziologickým roztokem na koncentraci 4 mg/ml, s negativním výsledkem. Intradermální test byl proveden s omeprazolem o koncentraci 0,4 mg/ml, výsledek byl pozitivní, vznikl pupen velikosti 6 mm, obklopený erytémem o velikosti 11 mm. Intradermální test tak potvrdil alergii na omeprazol I. typu dle klasifikace Coombse a Gella, mediovanou specifickými IgE protilátkami. Vzhledem k limitované compliance pacientky nebyly doplňovány expoziční testy s ostatními inhibitory protonové pumpy a doporučená eliminační opatření byla rozšířena z omeprazolu na všechny IPP. Jako náhrada IPP byly doporučeny H_2-blokátory. Pacientce byl ponechán SOS balíček, včetně adrenalinu v autoinjektoru pro případ další nechtěné expozice.

Diskuse

Anafylaxe jako projev alergie na inhibitory protonové pumpy byla v literatuře opakovaně popsána, výskyt je naštěstí velmi vzácný. Povědomí o ní je bohužel v lékařské obci úměrné výskytu, proto IPP jako původce alergické reakce jsou, a ještě dlouho asi budou, podceňovány. Diagnóza a potřebná preven-

tivní opatření tak bývají opožděny a pacienti mohou být vystaveni opakovaným reakcím, jak dokládá naše kazuistika.

Diagnostika lékové alergie má čtyři základní nástroje: anamnézu, laboratorní testy, kožní testy a provokační testy. Anamnéza je stěžejní, musí být podrobná a úplná a musí obsahovat přesné časové souvislosti. Z laboratorních testů má největší význam stanovení hladiny tryptázy ke konfirmaci anafylaxe. Odběr 15 minut až 3 hodiny od začátku symptomů a druhý za 24 hodin až několik dní prokazuje u anafylaxe s kardiorespirační symptomatikou typickou dynamiku s iniciální elevací a následným poklesem. Ačkoli je akutní hladina tryptázy velmi užitečná v odlišení anafylaxe od jiných příčin akutních stavů provázených kolapsem a hypotenzí, v praxi je stále nedostatečně využívána. K průkazu specifické senzibilizace časného typu k IPP může být užitečný test aktivace bazofilů provedený s parenterální formou léku. Kožní testy jsou považovány za hlavní diagnostický nástroj alergie na IPP, doporučuje se koncentrace 4 mg/ml pro prick testy a po jejich negativním výsledku se doplňuje intradermální test v koncentraci 0,4 mg/ml. U projevů časné alergie se kožní testy hodnotí za 15 až 20 minut, u podezření na pozdní formu hypersenzitivity, jako jsou makulopapulózní exantémy vzniklé s odstupem několika hodin až dní, se kožní testy hodnotí ještě opakovaně za 24–72 hodin. K vyloučení alergie se po negativních výsledcích kožních testů doporučuje orální expoziční test, protokoly provedení byly publikovány.[5] Jejich použití vyžaduje příslušná bezpečnostní opatření, dostatečné technické a personální vybavení k zajištění včasného rozpoznání a léčby alergické reakce testem vyvolané. Expoziční testy jsou kontraindikovány u závažných pozdních non-IgE forem, jako je SJS, TEN, DRESS, AGEP. Expoziční testy jsou užitečné nejen k potvrzení či vyloučení diagnózy alergie ve sporných případech, ale u potvrzené alergie jsou též nástrojem k výběru bezpečného náhradního léku, jelikož zkřížená reaktivita mezi IPP je dost obvyklá, ale bez kontrolované expozice není v individuálních případech spolehlivě predikovatelná. Pacient se závažnou formou lékové alergie musí být vybaven písemnou lékařskou zprávou, obsahující jasnou informaci o léku, na který je alergický, formě přecitlivělosti, rozsahu eliminačních opatření a doporučené akutní a bezpečné náhradní medikaci. Velmi užitečná je též stručná informace o alergii na lék v podobě kartičky alergika, kterou má pacient stále u sebe, nejlépe u kartičky zdravotního pojištění.

Léčba anafylaxe na IPP se neliší od léčby anafylaxe z jiných příčin. Lékem první volby je adrenalin aplikovaný intramuskulárně, dále do léčby patří intravenózně aplikované krystaloidy, inhalační salbutamol a kyslík při dušnosti, systémové kortikosteroidy, případně antihistaminika. Kalcium do léčby anafylaxe již nepatří, přesto je (nesprávně) stále často používáno.

Role IPP je zvažována také u potravinové alergie. Uplatnit se mohou v delším horizontu, kdy senzibilizace k potravinovému alergenu může být usnadněna zvýšeným pH v žaludku a sníženou aktivací trávicích enzymů, s následnou nedostatečnou denaturací alergenních proteinů, které se tak mohou ve větší míře vstřebávat v intaktní podobě. IPP mohou být též kofaktorem akutní alergické reakce na potravinu, podobně jako fyzická námaha, nesteroidní antirevmatika (NSA) a alkohol. Tyto kofaktory buď samostatně nebo v kombinaci v různé míře snižují práh pro vznik anafylaxe.[7,9,10] Intermitentní podávání IPP, stejně jako NSA, tedy může být u suspektní potravinové alergie jak kofaktorem, tak vlastní hlavní příčinou reakce a alergologická diagnostika musí prověřovat obě možnosti.

Závěr

Inhibitory protonové pumpy jsou široce užívané léky s velmi příznivým bezpečnostním profilem. Alergické nežádoucí účinky jsou vzácné, ale musíme být připraveni je rozpoznat a léčit. Kazuistikou naší pacientky s opakovanými anafylaxemi po omeprazolu chceme zvýšit povědomí o IPP jako možné příčině anafylaxe. Článek má poukázat na typické rysy, správný diagnostický a léčebný postup, i úskalí další péče, na nesnadnost dosažení důsledné eliminace příčinného léku v každodenní praxi u této vzácné alergie. Vzhledem k existenci zkřížené reaktivity je nejbezpečnějším postupem u pacientů, kteří prodělali anafylaxi vyvolanou jedním typem IPP, eliminace všech ostatních IPP a jejich náhrada H_2-blokátory. Pokud je další léčba IPP nutná a je k dispozici zázemí intenzivní péče, mohou být ve spolupráci s alergologem doplněny expoziční testy k ověření tolerance alternativního IPP.

Literatura

1. Martínek, J. Inhibitory protonové pumpy: vlastnosti, použití a interakce – staré téma v novém plášti? Remedia 19, 5: 371–375, 2009.
2. Červený, P. Inhibitory protonové pumpy: přehled a porovnání základních údajů. Remedia 19, 6: 432–437, 2009.
3. Martínek, J., Lukáš, M. Inhibitory protonové pumpy – up to date. Gastroent Hepatol 65, 6: 331–342, 2011.
4. Špičák, J. Léčba inhibitory protonové pumpy. Kardiol Rev Int Med 16, 3: 214–218, 2014.
5. Bonadonna, P., Lombardo, C., Bortolami, O. et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. J Allergy Clin Immunol 130, 2: 547–549, 2012.
6. Kepil Özdemir, S., Yilmaz, I., Aydin, Ö. et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. Allergy 68, 8: 1008–1014, 2013.
7. Lombardo, C., Bonadonna, P. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. Curr Treat Options Allergy 2, 2: 110–123, 2015.
8. Lin, C. Y., Wang, C. W., Hui, C. R. et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study. Allergy 73, 1: 221–229, 2018.
9. Niggemann, B., Beyer, K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy 69, 12: 1582–1587, 2014.
10. Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K. et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 69, 8: 1008–1025, 2014.

MUDr. Lenka Sedláčková
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5
e-mail: lenka.sedlackova@homolka.cz

IX. sympozium o primárních imunodeficiencích

24. duben 2019
Austria Trend Hotel, Bratislava



Hlavní organizátor:
Slovenská společnost alergologie a klinické imunologie

Organizačně-technické zabezpečení:
SOLEN, s.r.o.

Informace: **www.solen.sk**

XXV. Bardejovské dny pneumologů a ftizeologů

2.–3. květen 2019, Bardejovské Kúpele

Témata:

- Asthma bronchiale
- CHOPN
- Tuberkulóza
- Pneumoonkologie
- Infekce dýchacích cest
- Intersticiální plicní procesy
- Chirurgie hrudníku
- Zobrazovací metody v pneumologii
- Novinky v léčbě respiračních onemocnění
- Varia
- Kazuistiky



Hlavní organizátor:
Slovenská pneumologická a ftizeologická společnost

Informace: **www.spfs.sk**
www.ozrespiro.sk

Srovnání efektivity bilastinu a dalších antihistaminik 2. generace pro snížení kožních alergických projevů

Bilastin (Xados) je antihistaminikum 2. generace s vysokou selektivitou vůči receptorům H_1 a zanedbatelnou afinitou k muskarinovým, serotoninovým, adrenergním a ostatním histaminovým receptorům. Prakticky neproniká do CNS a nemá proto sedativní účinky. Nemá nežádoucí kardiovaskulární účinky (např. neovlivňuje srdeční frekvenci ani QTc interval). Výhodou bilastinu ve srovnání s ostatními antihistaminiky nové generace je to, že není metabolizován v játrech ani v ledvinách a neinterferuje s jinými léky, nepotencuje vliv alkoholu a nezatěžuje pacienty s poruchou funkce jater či ledvin.[1–4]

Indikován je ke zmínění symptomů alergické rinokonjunktivitidy a kopřivky. Účinek nastupuje přibližně za jednu hodinu a trvá přibližně 24 hodin.[2,4]

V registračních studiích klinické účinnosti a bezpečnosti bylo zařazeno na 4 000 pacientů[2], již několik let jsou jeho vlastnosti prověřovány také běžnou klinickou praxí. Přesto dále pokračuje řada poregistračních studií a sledování, které nám přinášejí další informace o tomto léku. Jedním z posledních byla klinická studie Rosy Antonijoan a spolupracovníků, která srovnávala účinnost některých antihistaminik 2. generace na kožní projevy intradermálně podaného histaminu.[5]

V randomizované, dvojitě zaslepené, zkřížené a placebem kontrolované klinické studii byl sledován efekt bilastinu, rupatadinu, desloratadinu a placeba na ústup kožních projevů intradermálně aplikovaného histaminu.

Celkem 24 zdravým dobrovolníkům ve věku 18–40 let bylo intradermálně aplikováno 5 mikrogramů histaminu. Poté jim bylo podáno antihistaminikum (některé z výše uvedených nebo placebo) a v čase 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 a 24 hodin po podání sledován ústup kožních projevů, konkrétně lokálního edému (pupenu) a zarudnutí pomocí systému Visitrak. Svědění bylo hodnoceno pomocí 100mm vizuální analogové škály.

Primárním cílem studie byla redukce pupenu a zčervenání (wheal and flare, WF) (v procentech oproti výchozímu stavu).

Bilastin prokázal největší snížení velikosti pupenu, signifikantně lepší než desloratadin a rupatadin (které byly vzájemně srovnatelné) v čase 1–12 po podání (obojí $p<0,001$). Maximum redukce bylo dosaženo po 6 hodinách (83 % bilastin, 38 % desloratadin, 37 % rupatadin).

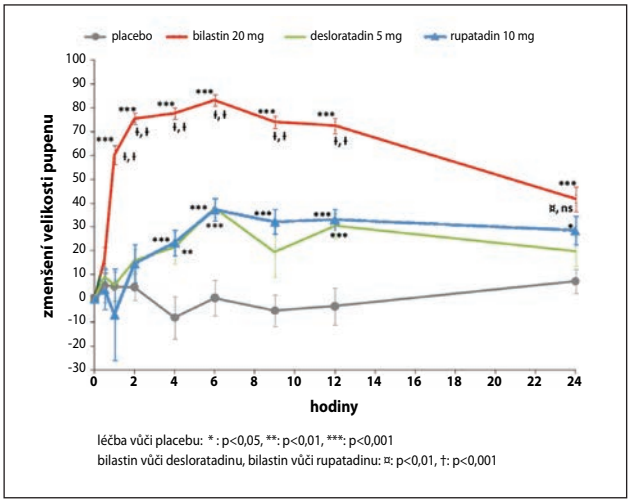
Účinek bilastinu nastoupil po jedné hodině, v případě desloratadinu a rupatadinu po 4 hodinách.

Bilastin byl také účinnější ve snížení zarudnutí ve srovnání s desloratadinem i rupatadinem (1–24 hodin, $p<0,001$ pro oba), s nástupem účinku po 30 minách.

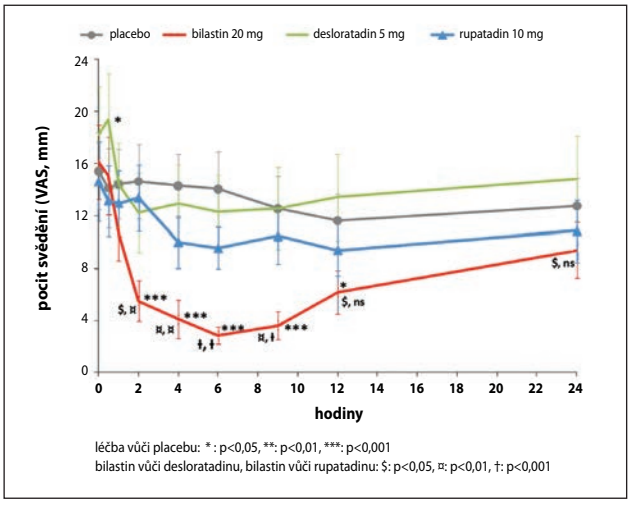
Signifikantně lépe snižoval bilastin také pocit svědění (2–12 hodin, $p<0,05$ vůči desloratadinu a 2–9 hodin, $p<0,01$ vůči rupatadinu), ostatním antihistaminikům se nepodařilo dosáhnout signifikantního snížení pocitu svědění proti placebu.

Bilastin v doporučené terapeutické dávce tak prokázal rychlejší nástup účinku a vyšší efektivitu na snížení kožních projevů ve wheal-and-flare inhibičním testu, který je zavedeným farmakologickým modelem pro sledování periferní anti-H_1 aktivity antihistaminik.

Obr. 1: Inhibice velikosti pupenu (lokálního edému) po podání sledovaných antihistaminik[5]



Obr. 2: Redukce pocitu svědění po podání sledovaných antihistaminik[5]



Literatura

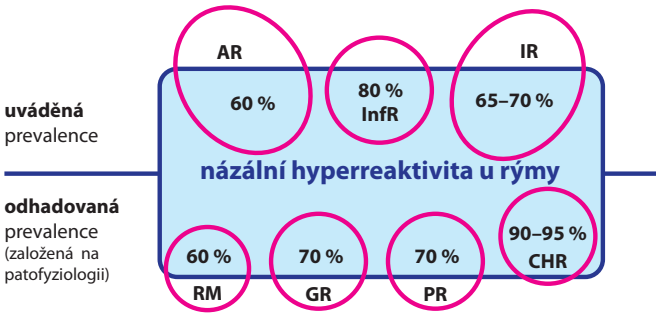
1. Čižnár, P. Bilastín – nové riešenie alergickej rinitidy. Medicon 4, 1: 35–36, 2014.
2. Xados (bilastinum), profil přípravku. Edukafarm farminews 12, 1: 37–38, 2014.
3. Bystroň, J. Antihistaminika v léčbě alergického zánětu. Remedia 24, 4: 272–248, 2014.
4. Xados 20 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku.
5. Antonijoan, R., Coimbra, J., García-Gea, C. et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. Curr Med Res Opin 33, 1: 129–136, 2017.

Nazální hyperreaktivita ve zkratce

Magdalena Herknerová
Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nazální hyperreaktivita (NHR) je definována jako „indukce jednoho nebo více nosních symptomů jako sekrece z nosu, kýchání, svědění nebo obstrukce nosu" pod vlivem faktorů okolního prostředí (cigaretový kouř, teplota, změny vlhkosti, silné vůně/pachy a jiné iritační faktory). NHR je přítomna u všech typů rýmy počínaje běžným nachlazením a infekční rýmou až po alergickou (AR) i nealergickou rýmu (NAR). Obrázek 1 ukazuje prevalenci NHR u jednotlivých endotypů rýmy.

Obr. 1: Prevalence nazální hyperreaktivity u různých endotypů rýmy (upraveno dle Van Gerven et al. 2018)[1]



AR – alergická rýma; InfR – infekční rýma; IR – idiopatická rýma; RM – rhinitis medicamentosa; GR – geriatircká rýma; PR – profesní rýma; CHR – chuťová rýma

Ačkoliv je prevalence NHR nejméně okolo 60–70 % ve všech podskupinách rýmy, je vnímána většinou komplexně s daným endotypem rýmy. Jak je možné nespecifickou NHR prokázat? Nosní provokace pomocí hyperosmolárních roztoků, histaminu, chladného suchého vzduchu (cold dry air-CDA) jsou používány k průkazu NHR ve výzkumu. Laura van Gerven ve své souborné práci o NHR uvádí CDA test jako nejvíce fyziologický, bezpečný a tolerovaný pro pacienty i pro jejich nosní sliznici. Pacienti byli exponováni vzduchu -10 °C s vlhkostí <10 % po dobu 15 minut. Pokles vrcholového nosního inspiračního průtoku (peak nasal inspiratory flow, PNIF) o 20 % a více byl hraničním bodem (cut-off point) pozitivity testu.[1]

Průkaz nespecifické NHR je součástí specifického nosního provokačního testu alergenem. Předchází samotnému testování případného kauzálního alergenu a testovací roztok nespecifické NHR je shodný s tím, který je použit k ředění alergenu. Je-li dosaženo více než 50 % pozitivních kritérií pro nosní provokaci, je doporučeno ve specifickém testu alergenem v daný moment nepokračovat pro riziko falešně pozitivního výsledku specifického testu.[2]

Patofyziologie NHR je v současnosti vnímána mimo jiné i jako následek „alterace" nazální inervace. Za normálních okolností převažuje inervace sympatiku zajišťující vaskulární tonus. Rinitida seniorů se zdá být důsledkem dysregulace parasympatiku/sympatiku pro degeneraci vláken sympatiku, čímž dochází k převaze parasympatiku. U medikamentózní rhinitis dochází k relativní převaze parasympatiku a projevům nosní obstrukce s/bez sekrece z nosu. U dalších typů rýmy jsou patofyziologické mechanismy NHR komplexnější.[1]

Možné terapeutické ovlivnění NHR by samozřejmě nemělo cílit pouze na NHR, ale primárně na endotyp rýmy konkrétního pacienta. Léčba NHR při alergické rýmě je léčena dle mezinárodního doporučeného postupu (ARIA guidelines), zatímco NHR u nealergické rýmy a idiopatické rýmy (IR) je často léčena pomocí intranazálních steroidů s různými výsledky.[1]

Van Rijswijk i van Gerven ukázali pokles NHR po nazální aplikaci kapsaicinu pacientům s NHR u idiopatické rýmy.[1,3] Toto pozitivní ovlivnění se může zdát kontroverzní, protože kapsaicin NHR iniciálně vyvolává: po aplikaci pomocí nosního spreje vede ke štípání v nose, slzení očí, sekreci z nosu a k nosní blokádě. Kapsaicin je štiplavá látka přítomná v červené chilli papričce. Kapsaicin ale po iniciální neuronální excitaci vyvolává dlouhodobou refrakterní periodu na nejrůznější iritační podněty a redukci symptomů NHR.[1,3,4] Fokkens a spol. konstatuje, že kapsaicin je dostupný pouze experimentálně a prokázal benefit u pacientů s idiopatickou rinitidou, nebyl účinný u geriatrické rinitis a u NAR způsobené kouřením, u AR existuje pouze jedna práce s negativním výsledkem.[4] Tyto závěry nejsou překvapivé, autoři se ale zamýšlejí nad tím, zda i jiná terapeutická agens neovlivňují mimo jiné mechanismy působení i neuronální signalizaci podobně jako kapsaicin.

Už delší dobu je známo, že azelastin hydrochlorid je účinný i u NAR pacientů.[4] Mechanismus tohoto působení ale detailně popsán nebyl. Kortekaas a spol. publikovala v roce 2018 práci, kde ukázala, že fixní kombinace azelastin hydrochloridu a flutikason propionátu v nosním spreji snižuje NHR u pacientů s alergickou rýmou. Práce ukazuje i data z animálního experimentu o synergickém působení azelastin hydrochloridu a flutikason propionátu na modulaci signalizace senzorických neuronů. Jde o jeden z možných mechanismů snížení projevů NHR.[5]

Pacient subjektivně vnímá příznaky NHR bez ohledu na endotyp rýmy velmi negativně a přeje si rychlou a účinnou úlevu. Bachert a spol. podporuje pragmatický přístup k léčbě: personalizovanou medicínu zaměřenou na konkrétního pacienta. Díky své rychlosti nástupu účinku, klinicky významné pozitivní změně a prokázanému účinku na NHR považuje tento autor intranazální aplikaci fixní kombinace azelastin hydrochloridu a flutikason propionátu v jednom nosním spreji za léčbu „ušitou" určitému pacientovi na míru.[6] Z tuzemských autorů například doc. Bystroň publikoval tři rozdílné kazuistiky pacientek úspěšně léčených touto fixní kombinací.[7] Kazuistiky ukazují mozaiku rinitid, kde byla jistě v různé míře přítomna i NHR.

Závěr

Mechanismus vzniku NHR je komplexní. NHR je vždy třeba vnímat v kontextu aktuální situace konkrétního pacienta a jeho endotypu rinitidy. Recentní práce přinášejí zpřesnění patofyziologie NHR včetně neuronální dysregulace a přinášejí i výsledky testovaných terapeutických agens a mechanismu jejich působení.

Literatura

1. Van Gerven, L., Steelant, B., Hellings, P. W. L. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. Allergy 73, 9: 1784–1791, 2018.
2. Augé, J., Vent, J., Agache, I. et al. EAACI position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy 73, 8: 1597–1608, 2018.
3. Van Rijswijk, J. B., Boeke, E. L., Keizer, J. M. et al. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. Allergy 58, 8: 754–761, 2003.
4. Fokkens, W., Hellings, P., Segboer, C. Capsaicin for Rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 16, 8: 60, 2016.
5. Kortekaas Krohn, I., Callebaut, I., Alpizar, Y. A. et al. MP 29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. Allergy 73, 5: 1084–1093, 2018.
6. Bachert, C., Bousquet, J., Hellings, P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new-targets in allergic rhinitis management. Clin Transl Allergy 8: 25, 2018.
7. Bystroň, J. Fixní kombinace flutikason propionátu a azelastin hydrochloridu – zkušenosti z praxe. Remedia 26, 2: 184–186, 2016.

Seznam použitých zkratek
NHR – nazální hyperreaktivita
AR – alergická rýma
NAR – nealergická rýma
IR – idiopatická rýma
CDA – cold dry air – chladný suchý vzduch
PNIF – peak nasal inspiratory flow – vrcholový inspirační průtok nosem

MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5

Anotace

Václav Větvička

Procházky Hamzovým arboretem



Zavítáme-li na internetu na stránky Hamzovy odborné léčebny Luže-Košumberk, na první pohled zjistíme, že důležitou a hrdě zviditelňovanou součástí tohoto rehabilitačního ústavu je Hamzův park a arboretum. První, co nás na webové stránce upoutá, je banner, který na stejné úrovni prezentuje moderní přístrojové vybavení, kvalifikované odborníky, komplexní ošetřovatelskou péči a zároveň krásný přírodně krajinářský park, který je členem Unie botanických zahrad ČR. Na láskyplnou péči o tento přírodní klenot od roku 1998 dohlíží odborný garant RNDr. Václav Větvička.

A právě Václav Větvička je také autorem knihy Procházky Hamzovým arboretem, jejíž vydání bylo završením mnoha aktivit, které v roce 2018 oslavovaly 150. výročí narození zakladatele léčebny a parku – prof. Dr. Františka Hamzy.

Způsob členění této publikace by se snad dal nazvat – zoom. Čtenář je postupně více a více přibližován od celku k detailu. V první kapitole se virtuálně proletíme ještě celkem vysoko nad Pardubickým krajem, který má co nabídnout milovníkům historie, kulturních zážitků, přírodních krás či unikátních technických památek. Po úvodním textu, který popisuje především krajinné a přírodní pozoruhodnosti tohoto kraje, se přiblížíme poněkud více a dozvíme se, co nám mohou nabídnout jednotlivá vybraná města této oblasti. Nad Luží opět využijeme zoom a prohlédneme si toto místo ještě podrobněji – k tomu nám poslouží celá druhá kapitola. Třetí kapitola nás přiblíží až těsně nad Hamzovu léčebnu – zde se dočteme více o rehabilitačním ústavu a jeho zakladateli. Naposledy použijeme zoom ve čtvrté, nejrozsáhlejší kapitole, ve které nás Václav Větvička pozval na procházku parkem a arboretem. Krok za krokem, téměř větévku po větévce a lístek po lístku nám v devatenácti tematických zastaveních systematicky představuje s láskou založený a stejně tak v současnosti opečovávaný přírodní unikát. V poslední, páté kapitole pootočíme pomyslným objektivem na druhou stranu, abychom si mohli prohlédnout o něco větší celky – „zahrádky a koutky". Tak jsou nazývány půvabné specializované expozice, např. Japonský koutek, Zahrádka slečny Diorové, Koutek miniatur a další.

Na samém počátku 20. století zakládal Dr. František Hamza park zároveň s léčebnou – s vědomím, že pacientovi prospívá nejen lékař a jeho odborná péče, ale důležité je i prostředí léčebného ústavu a jeho zapojení do krajiny. Dnes již snad nikdo nepochybuje o tom, že léčbu „těla" podporuje dobrá psychická kondice, stav „duše". Kniha Procházky Hamzovým arboretem, plná krásných fotografií, zve k návštěvě tohoto půvabného místa, nebo alespoň inspiruje čtenáře k tomu, aby se vypravil na chvíli do přírody, kterou má nejblíže. A opečoval tak svoji duši.

Hamzova odborná léčebna Luže-Košumberk, 2018, ISBN 978-80-270-5025-3, 1. vydání, 154 stran, A5, barevná